

Curso de Pós-Graduação em Matemática Pura
Instituto de Matemática
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, RS, Brasil.

**APLICAÇÕES DE PROCESSOS
ESTOCÁSTICOS À BIOMEDICINA**

Adriano BL Tort
Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Artur O Lopes

27 de novembro de 2005

*“Scientific discovery consists
in the interpretation for our own
convenience of a system of existence
which has been made with no eye
to our convenience at all.”*

Norbert Wiener (1894-1964)

Para os meus amigos.

Sumário

1	Introdução	4
1.1	Processos estocásticos em biomedicina	4
1.2	Estrutura da dissertação	6
1.3	Agradecimentos	8
2	Radiobiologia	9
2.1	Modelando o dano biológico após radiação	9
2.1.1	O modelo de Reid e Landau	9
2.1.2	O modelo de Opatowski	13
2.2	Modelando a sobrevida celular após radioterapia	18
3	Cinética das Reações Químicas e Canais Iônicos	32
3.1	Alguns modelos estocásticos para a cinética das reações químicas	32
3.1.1	Um modelo simples para uma reação autocatalítica . . .	32
3.1.2	Reação unimolecular	35
3.1.3	Reação bimolecular e a lei de ação das massas	37
3.1.4	Sequência de reações monomoleculares	41
3.1.5	Reação em cadeia	43
3.2	Canais iônicos de membrana	49
3.2.1	Um canal de dois estados	51
3.2.2	Um canal de n -estados	55
3.2.3	Vários canais de dois estados	56
3.2.4	Ruído de voltagem	59
4	Infectologia	60
4.1	Epidemia simples	61
4.1.1	Caso determinístico	61
4.1.2	Caso estocástico	62
4.2	Epidemia geral	65
4.2.1	Caso determinístico	65
4.2.2	Caso estocástico	68

4.3	Epidemia recorrente	73
4.3.1	Caso determinístico	73
4.3.2	Caso estocástico	74
4.4	Usando teoria de Martingale num processo estocástico de epi- demia	80
4.4.1	Definições e resultados	80
4.4.2	O modelo	85
5	Neurobiologia	89
5.1	Neuroanatomia e neurofisiologia	89
5.1.1	O potencial de membrana	90
5.1.2	O Potencial de Ação	91
5.2	Transmissão sináptica: a hipótese quântica	96
5.2.1	Amplitude	96
5.2.2	Tempo	99
5.3	Excitação e inibição de Poisson	101
5.3.1	Geração do potencial de ação	103
5.4	Modelando a atividade neuronal por um processo de Wiener .	107
5.4.1	O processo de Wiener	107
5.4.2	O modelo de atividade neural	109
5.5	O modelo de Stein	114
5.5.1	O intervalo entre disparos	116
5.5.2	Potenciais pós-sinápticos com amplitudes aleatórias . .	125
5.5.3	A inclusão de potenciais reversos	127
5.6	O processo de Ornstein-Uhlenbeck	129
5.6.1	Média, variância e densidade de transição	130
5.6.2	Função densidade para o tempo de primeira passagem .	131
5.6.3	Momentos para o tempo de disparo neuronal	133
5.7	Teoria estocástica do cabo	134
5.7.1	História e derivação da equação do cabo	134
5.7.2	Correntes de chegada impulsivas	138
5.7.3	Correntes de ruído branco	147
5.8	Modelando o trem de disparos por processo de renovação . . .	150
6	Apêndice	156
6.1	Capítulo 2	156
6.2	Capítulo 3	166
6.3	Capítulo 4	176
6.4	Capítulo 5	180
7	Anexo	199

Capítulo 1

Introdução

1.1 Processos estocásticos em biomedicina

A presente dissertação, como já indicado no próprio título, versa sobre exemplos de aplicações da teoria dos processos estocásticos a problemas oriundos de biologia e medicina. É inegável o imenso auxílio que a matemática prestou e vem prestando no desenvolvimento de conhecimentos de diversas áreas de pesquisa ao longo da história da ciência. Em particular, numa estreita relação simbiótica com a física, modelos matemáticos realizaram grandes proezas ao descrever e predizer satisfatoriamente diversos fenômenos, fazendo até mesmo com que a matemática fosse valorizada a um nível de linguagem própria da natureza, principalmente no início do século passado com as grandes revoluções da física teórica.

Em grande parte inspirados por tal sucesso, muitos matemáticos têm se voltado para estudar e tentar descrever os fenômenos biológicos. A biologia matemática, que podemos dizer ser uma ciência relativamente nova, é hoje em dia um dos ramos de aplicação da matemática que mais cresce, e que tem ganho cada vez mais respeito e adeptos. Principalmente a partir da metade do último século, vários problemas de áreas biomédicas têm sido cada vez mais atacados com o auxílio sistemático da matemática. Geralmente, os pesquisadores experimentais das áreas biomédicas reportam um grande número de resultados e dados empíricos. A matemática entra para tentar fazer uma costura de tais resultados, de maneira a sintetizá-los numa teoria unificadora. Como aplicações em outras áreas, os modelos são mais elegantes quando não só podem descrever resultados já conhecidos, como também são capazes de predizer resultados futuros. Embora ainda seja uma área de garimpo e muitos modelos estão ainda num estágio de primeira aproximação, a biologia matemática já mostra importantes utilidades de aplicações

reais no entendimento dos processos biológicos, e inclusive alguns prêmios Nobel já foram distribuídos a fisiologistas que utilizaram matemática nas suas pesquisas.

Hoje em dia, tem se percebido cada vez mais que a modelagem estocástica de problemas oriundos das diversas áreas de pesquisa é capaz de produzir certas respostas, descrições e especificações que uma teoria determinística não poderia fazer. Os processos estocásticos levam em conta a incerteza e o caráter aleatório muitas vezes inerentes ao próprio fenômeno. Os problemas em biologia podem ser muito complexos; geralmente, a maioria dos resultados que se obtém é oriunda de interações de muitas variáveis que, na prática, são muito difíceis - ou mesmo impossíveis por princípio - de serem isoladas e controladas na maioria dos experimentos. É muito comum ouvirmos o termo “variabilidade biológica” para justificar o grande espectro considerado da normalidade às vezes existente num certo fenômeno biológico. Uma vez que a biologia apresenta tal característica, fica evidente que uma abordagem estocástica se torna necessária e mais adequada para muitos problemas. Em muitos casos, os resultados para as médias são equivalentes aos resultados de uma abordagem determinística, o que não chega a ser surpreendente, uma vez que as próprias modelagens estocásticas são muitas vezes inspiradas nos modelos determinísticos prévios, mas com a vantagem de poderem acontecer com a variabilidade vista na experiência.

A presente dissertação está voltada para mostrar ao leitor uma série de exemplos de aplicações da teoria dos processos estocásticos a áreas de pesquisa em biomedicina. Interessantemente, muitos problemas biológicos fizeram com que novos processos estocásticos fossem pensados e criados para poderem ser resolvidos. Isto é, assim como problemas na física inspiram pesquisas em matemática, o mesmo parece estar acontecendo com a biologia, e na área de processos estocásticos tal fato não é diferente. Ainda assim, ficará claro que muitos problemas estão em aberto e acredito que a própria leitura da dissertação irá estimular novas formulações de problemas a serem atacados, uma vez que, mesmo com grandes avanços feitos na teoria dos processos estocásticos, há muitos problemas que ainda não apresentam descrição satisfatória em termos matemáticos.

Por fim, relembro que a matemática tem que concordar com a biologia, e não o contrário. Muitas vezes a matemática empregada é muito simples com um grau mínimo de sofisticação; entretanto, acredito que a pesquisa em biologia matemática não deva ser julgada pelo padrão da matemática envolvida, e sim na capacidade dos modelos predizerem a realidade.

1.2 Estrutura da dissertação

A presente dissertação constitui uma revisão da literatura que visou compilar uma série de exemplos de aplicações de processos estocásticos à biomedicina. Eles foram agrupados em quatro maiores capítulos de acordo com a área biomédica a qual se referem. Neste sentido, não há relação linear entre a disposição dos capítulos e o nível de complexidade da matemática sendo utilizada.

O leitor reparará que, em muitos momentos durante uma passagem a outra da teoria sendo apresentada, uma gama de detalhes matemáticos será exposta, uma vez que, em se tratando de uma dissertação de mestrado, torna-se necessário expor tais tipos de conhecimentos técnicos. Muitas vezes, as provas de alguns resultados utilizados, específicos do modelo em questão ou mesmo gerais da teoria dos processos estocásticos, poderão ser encontradas no capítulo de Apêndice, ao final desta dissertação, e o leitor será referido a ele quando for o caso. Por outro lado, em outras muitas passagens, será apenas indicada a referência onde se pode achar os detalhes técnicos para as mesmas, visto que muitas vezes se tratam de demonstrações mais elaboradas e compridas cuja exposição aqui estaria fora do contexto e quebraria em demasiado o fluxo da teoria sendo apresentada. Há outras passagens que também não são mostradas por motivos de manutenção do fluxo de leitura, mas que não constituem dificuldades maiores para o leitor verificar; entre elas, se incluem, por exemplo, manipulações algébricas simples, cálculo de integrais, obtenção de soluções de equações diferenciais ordinárias, utilização de algumas transformada de Laplace e cálculo de algumas funções de Green.

Os conceitos relacionados às áreas biomédicas estudadas aqui são simples, a maioria dos exemplos são primeiras abordagens a uma determinada teoria, de maneira que o conhecimento de biologia necessário para o entendimento da presente dissertação é mínimo, e, muito provavelmente, já intuitivos da vivência do leitor. A única exceção constitui o capítulo 5, que apresenta abordagens estocásticas de problemas oriundos da neurobiologia, e onde é necessário um pouco de conhecimentos básicos de neurofisiologia. Para tanto, o leitor encontrará na primeira seção desse capítulo uma breve revisão dos principais conceitos e conhecimentos biológicos a serem utilizados, que está longe de servir como fonte de referência primária para tal, mas acredito que deva ajudar no entendimento dos modelos. Além disso, algum conhecimento de física e físico-química também ajudará na compreensão do capítulo 5, principalmente noções de circuitos elétricos. De matemática, acredito que apenas um primeiro curso de probabilidade e de processos estocásticos já devam ser suficientes para o entendimento da grande maioria dos exemplos. Conhecimentos de teoria da medida e de equações diferenciais estocásticas

ajudam, embora não sejam vitais para a presente dissertação.

Por fim, ao final das referências bibliográficas, o leitor reparará que a dissertação possui ainda um capítulo extra denominado de “Anexo”. Tal capítulo em nada tem a ver com processos estocásticos; ele é, na realidade, uma demonstração em forma de artigo de um teorema de análise real que elaborei durante o período do curso de mestrado, e deixo-o aqui na presente dissertação para simples registro.

1.3 Agradecimentos

Agradeço

Aos colegas e amigos da Matemática, em especial ao Ricardo, Leandro, Cíntia, Joyce, Lisiane, Elismar, Marcelo, Rodrigo, Cristina, Lisie, Carlos, Rene, que me acompanharam mais de perto nesses últimos anos, dividindo alegrias e dramas.

À Vivi, pelos sorrisos, companhia, cafunés, surpresas, compreensão, conselhos, e por me fazer ver simples o que é simples.

Ao Flávio, Ricardo e Olavo, pela interessante existência compartilhada nos domínios da *espel* e fora dela.

Aos colegas e amigos do departamento de Bioquímica, em especial ao Dioguinho e ao Roska, que vêm me acompanhando e me ajudando desde o início da minha trajetória profissional, além de muito contribuírem para a minha formação em outras virtudes que não só as científicas.

Ao meu querido mestre Diogo Souza, por mil ensinamentos através do exemplo de ser humano afetivo e competente profissional, fonte motivadora de muitos que, como eu, fazem questão de conviver com ele, seja em seu ambiente de trabalho maravilhoso ou nos bares da vida.

À Rosane, secretária do curso de pós-graduação, pelos “quebra-galhos” que foram solicitados no decorrer dos anos e gentilmente atendidos.

Aos professores dos departamentos de Matemática e de Física, em especial ao Prof. Eduardo Brietzke, Prof. Leonardo Bonorino, Prof. Liana Nácul, Prof. Ruth Schneider, Prof. Victória Herscovitz, Prof. Luis Gustavo, e Prof. Ivan Pan, pelos bons exemplos de motivação, afeto e profissionalismo.

Ao Prof. Artur Lopes, excelente exemplo de profissional, pela orientação, incentivo, ensinamentos e pelo seu altruísmo ao desenvolvimento da ciência brasileira.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aos meus familiares, em especial à minha mãe Ana, à minha vó Ana, à minha irmã Ana, e, contra-corrente, ao meu irmão Chico, ao meu irmão Carlos e ao meu pai Alexandre, sempre presentes comigo nos diferentes caminhos da vida, me ajudando e me dando apoio em não enumeráveis aspectos.

Por fim, dedico esta dissertação aos meus amigos, pontos de convergência de existências que fazem do meu dia-a-dia um lugar mais prazeroso, fornecendo muito sentido e vontade de continuar adiante.

Capítulo 2

Radiobiologia

No desenvolvimento de uma teoria matemática para descrever os fenômenos radiobiológicos, geralmente são considerados dois problemas separados, embora relacionados entre si. O primeiro problema está relacionado com determinar a probabilidade da ocorrência de uma radiação ionizante efetiva no alvo desejado (chamado na literatura também de volume sensível ou massa) de um determinado organismo vivo. Esta probabilidade depende da geometria do alvo e da absorção dos quanta de radiação. O segundo problema está voltado com a determinação da probabilidade com que um dano inicial ao sistema irá causar um certo efeito, como, por exemplo, a morte do organismo. Este segundo problema irá ser considerado a seguir através da exposição de dois modelos estocásticos clássicos, um de tempo discreto e outro de tempo contínuo. Mostraremos também um resultado recente publicado por Hanin que foca numa utilização mais prática da teoria desenvolvida considerando uma aplicação à radioterapia [1].

2.1 Modelando o dano biológico após radiação

2.1.1 O modelo de Reid e Landau

Vamos considerar um passeio aleatório (*random-walk*) simples como descrevendo a transmissão de um dano por radiação através de um sistema biológico. Por um sistema biológico entenda um organismo, podendo ser, por exemplo, uma bactéria ou uma célula tumoral (de interesse em radioterapia). O modelo foi originalmente proposto por Reid e Landau em 1951 [2], e eles consideraram o mecanismo responsável pela transmissão do dano como sendo descrito da seguinte forma: no organismo considerado está presente uma molécula de controle (ou um grupo de moléculas) na qual uma cadeia

de macromoléculas está conectada. Esta molécula de controle pode ser considerada como o alvo da radiação. Após um dano inicial a esta molécula, podemos ter transmissão do dano ao resto do sistema por uma cadeia de despolimerização das macromoléculas conectadas à molécula controle. Há chance de recuperação das despolimerizações em nível intermediário; entretanto, se acontecer a despolimerização completa das macromoléculas, temos que este dano é observável e é definitivo ao organismo.

O modelo matemático considerado é uma cadeia de Markov a tempo discreto e espaço de estados finito, com $n + 1$ estados: $0, 1, \dots, n$. O sistema pode ser considerado como estando no estado 0 primariamente (isto é, com todas as macromoléculas intactas) e, após uma exposição, o sistema passa ao estado 1. As transições $1 \rightarrow 2 \rightarrow \dots \rightarrow n-1 \rightarrow n$ representam a transmissão do dano após a radiação (aumentado o grau de despolimerização), e o estado n representa o dano definitivo, observável. Os estados n e 0 são considerados absorventes, ou seja, ou o dano é completo, ou há cura do organismo em questão, e a matriz do processo é dada por

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ q_1 & r_1 & p_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & q_2 & r_2 & p_2 & \cdots & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & r_{n-1} & p_{n-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad (2.1)$$

onde r_i é portanto a probabilidade condicional de, estando no estado i , permanecer em i , p_i é probabilidade condicional de mover para o estado $i + 1$ (ou seja, haver amplificação do dano), e q_i é a probabilidade condicional do processo mover para $i - 1$ (de ir em direção à cura). Landau e Reid postularam que estas probabilidades de transição que descrevem este processo estocástico são funções do número de estados n , e sugeriram usar $r_i = 0$, $p_i = i/n$, $q_i = 1 - i/n$. Vemos então que a probabilidade de haver um dano observável aumenta com o grau de despolimerização¹, tratando-se portanto de um passeio aleatório assimétrico com três classes de estado ($\{0\}$, $\{1, \dots, n-1\}$, $\{n\}$), por exemplo, para $n = 4$, temos que (2.1) fica:

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 3/4 & 0 & 1/4 & 0 & 0 \\ 0 & 1/2 & 0 & 1/2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/4 & 0 & 3/4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (2.2)$$

¹Há uma certa analogia aqui com uma disputa de queda de braço, isto é, quanto mais próximo da mesa, maior a chance de chegar até ela.

Começando no estado 1, estamos portanto interessados em calcular as probabilidades de cura e de dano observável, denotados por Q_0 e Q_n , respectivamente. Uma vez que $Q_0 + Q_n = 1$ (ver Apêndice), basta encontrar uma destas probabilidades. Seja P_i a probabilidade de absorção no estado n dado que o sistema estava originalmente no estado i , $i = 1, 2, \dots, n-1$. Então, temos que P_i deve satisfazer a seguinte equação de diferença:

$$P_i = p_i P_{i+1} + q_i P_{i-1} = \frac{i}{n} P_{i+1} + \left(1 - \frac{i}{n}\right) P_{i-1}, \quad (2.3)$$

com as condições de fronteira

$$P_0 = 0 \quad \text{e} \quad P_n = 1. \quad (2.4)$$

Se nós definirmos $P_{n+1} = 1$, temos que a relação (2.3) é válida para todo $i \geq 1$, pois, de fato, note daí que por (2.3)

$$P_{i+1} = \frac{1}{p_i} P_i - \frac{q_i}{p_i} P_{i-1} = \frac{n}{i} P_i - \left(\frac{n}{i} - 1\right) P_{i-1} = \frac{n}{i} (P_i - P_{i-1}) + P_{i-1}, \quad (2.5)$$

logo $P_n = P_{n+1} = 1$, e, usando (2.5)

$$P_{n+2} = \frac{n}{n+1} (P_{n+1} - P_n) + P_n = 1$$

$$P_{n+3} = \frac{n}{n+2} (P_{n+2} - P_{n+1}) + P_{n+1} = 1$$

$$P_{n+4} = \frac{n}{n+3} (P_{n+3} - P_{n+2}) + P_{n+2} = 1, \text{ etc.}$$

Agora, reescrevendo (2.3) como

$$P_i = \left(\frac{i+1}{n}\right) P_{i+1} - \frac{1}{n} P_{i+1} + \left(1 - \frac{i-1}{n}\right) P_{i-1} - \frac{1}{n} P_{i-1}, \quad (2.6)$$

e chamando de $F(s)$ a função geradora de P_i , no sentido que $F(s) = \sum_{i=0}^{\infty} s^i P_i$, nós obtemos

$$\begin{aligned} \sum_{i=0}^{\infty} s^i P_i &= \sum_{i=1}^{\infty} s^i P_i = \sum_{i=1}^{\infty} s^i \left(\left(\frac{i+1}{n}\right) P_{i+1} - \frac{1}{n} P_{i+1} + \left(1 - \frac{i-1}{n}\right) P_{i-1} - \frac{1}{n} P_{i-1} \right) = \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} s^i \left(\frac{i+1}{n}\right) P_{i+1} - \sum_{i=1}^{\infty} s^i \frac{1}{n} P_{i+1} + \sum_{i=1}^{\infty} s^i \left(1 - \frac{i-1}{n}\right) P_{i-1} - \sum_{i=1}^{\infty} s^i \frac{1}{n} P_{i-1} = \\ &= \sum_{i=2}^{\infty} s^{i-1} \frac{i}{n} P_i - \sum_{i=2}^{\infty} s^{i-1} \frac{1}{n} P_i + \sum_{i=0}^{\infty} s^{i+1} \left(1 - \frac{i}{n}\right) P_i - \sum_{i=0}^{\infty} s^{i+1} \frac{1}{n} P_i = \end{aligned}$$

$$= \sum_{i=0}^{\infty} \frac{i}{n} s^{i-1} P_i - \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{\infty} s^{i-1} P_i + \left(1 - \frac{1}{n}\right) \sum_{i=0}^{\infty} s^{i+1} P_i - \sum_{i=0}^{\infty} \frac{i}{n} s^{i+1} P_i. \quad (2.7)$$

Agora, como $F'(s) = \sum_{i=1}^{\infty} i s^{i-1} P_i$, substituindo em (2.7), temos:

$$F'(s) = \frac{F'(s)}{n} - \frac{F(s)}{sn} + \left(1 - \frac{1}{n}\right) F(s)s - \frac{F'(s)s^2}{n},$$

ou

$$F'(s) (s^2 - 1) + F(s) \left(n + \frac{1}{s} - (n-1)s\right) = 0.$$

Daí

$$\frac{F'(s)}{F(s)} = \frac{1}{s} + \frac{1}{1-s} + \frac{n-1}{1+s}. \quad (2.8)$$

Substituindo, é fácil ver que a solução da EDO obtida em (2.8) é dada por

$$\begin{aligned} F(s) &= C \frac{s(1+s)^{n-1}}{1-s} = \\ &= C s \left[\sum_{i=0}^{n-1} \binom{n-1}{i} s^i \right] \sum_{j=0}^{\infty} s^j = \sum_{j=0}^{\infty} \left[C \sum_{i=0}^{n-1} \binom{n-1}{i} \right] s^{j+i+1}. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Então, a partir desta expressão, e lembrando de como $F(s)$ é definida, temos que o coeficiente P_1 de s^1 , P_2 de s^2 e P_3 de s^3 são dado por

$$\begin{aligned} P_1 &= C \binom{n-1}{0}, \\ P_2 &= C \binom{n-1}{1} + C \binom{n-1}{0}, \\ P_3 &= C \binom{n-1}{2} + C \binom{n-1}{1} + C \binom{n-1}{0}, \end{aligned}$$

e, mais geralmente, podemos ver que os coeficientes P_i , para $1 \leq i \leq n$, são dados por

$$P_i = C \sum_{k=0}^{i-1} \binom{n-1}{k}. \quad (2.10)$$

Agora, utilizando as condições de fronteira, nós temos que

$$P_n = 1 = C \sum_{k=0}^{n-1} \binom{n-1}{k} = C \sum_{k=0}^{n-1} \binom{n-1}{k} 1^k 1^{n-1-k} = C(1+1)^{n-1} = C2^{n-1}. \quad (2.11)$$

Assim, usando (2.11) em (2.10), temos

$$P_i = 2^{1-n} \sum_{k=0}^{i-1} \binom{n-1}{k}, \quad 1 \leq i \leq n. \quad (2.12)$$

Agora, nós assumimos que o processo começa no estado 1, e temos então que

$$Q_n = P_1 = 2^{1-n} \binom{n-1}{0} = 2^{1-n}. \quad (2.13)$$

E uma vez que $Q_0 + Q_n = 1$, nós temos que

$$Q_0 = 1 - Q_n = 1 - 2^{1-n}. \quad (2.14)$$

No caso particular do nosso exemplo dado em (2.2), temos então que a probabilidade de cura é de $7/8$. Agora, de um modo mais geral, em se tratando de uma população de N organismos (por exemplo, de células tumorais), considerados estatisticamente independentes uns dos outros, e denotando por $S(n_0)$ a probabilidade de sobrevivência de $0 \leq n_0 \leq N$ organismos após irradiação, temos então que $S(n_0)$ apresenta um distribuição binomial dada por

$$S(n_0) \sim B(n_0; N, Q_0) = \binom{N}{n_0} Q_0^{n_0} (1 - Q_0)^{N-n_0}. \quad (2.15)$$

Enquanto que a sobrevivência de até n_0 organismos é dada por $\sum_{j=0}^{n_0} S(j)$. Por fim, observe que, como os estados observáveis são os de dano e de cura, através da realização de experimentos é em tese possível obter uma boa aproximação para Q_0 , o que, a partir da fórmula (2.14), determinaria o número n de estados do processo.

2.1.2 O modelo de Opatowski

Opatowski desenvolveu um modelo de tempo contínuo para a modelagem do dano após radiação usando uma cadeia de nascimento e morte [3]-[5].² Considere um determinado microorganismo que pode se apresentar em $n + 1$ estados, digamos $0, 1, \dots, n$. Análogo ao caso anterior, o estado 0 representa o organismo vivo em condições normais, e o estado n representa o organismo morto. Iremos estudar o caso de N organismos, mas, antes disso, como já mencionado, nós iremos assumir que o processo estocástico a tempo contínuo $Y(t)$, que denota o estado no qual o organismo em questão se encontra no

²Para uma breve revisão dos processos de nascimento e morte, ver capítulo de Apêndice página 161.

tempo t (espaço de estados dado por $\{0, 1, \dots, n\}$), é do tipo nascimento e morte, com taxa de transição do estado $i - 1$ para o estado i dada por Nd_i (transições de dano) e de $i + 1$ para i (transições de recuperação) dada por Nr_i , isto é,

$$\begin{aligned} P(Y(t + dt) = i | Y(t) = i - 1) &= Nd_i dt + o(dt), \\ P(Y(t + dt) = i | Y(t) = i + 1) &= Nr_i dt + o(dt), \end{aligned} \quad (2.16)$$

enquanto que saltos maiores do que o de um estado no período dt tem probabilidade $o(dt)$, onde $o(dt)$ é tal que $\lim_{dt \rightarrow 0} \frac{o(dt)}{dt} = 0$. Em termos do gerador infinitesimal deste processo, denotado por \mathbf{A}_Y , temos

$$\mathbf{A}_Y = \begin{pmatrix} -Nd_1 & Nd_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ Nr_0 & -N(r_0 + d_2) & Nd_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & Nr_{n-2} & -N(r_{n-2} + d_n) & Nd_n \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & Nr_{n-1} & -Nr_{n-1} \end{pmatrix}. \quad (2.17)$$

Agora, voltando a um grupo de N microorganismos, seja $NX_i(t)$ o número de microorganismos no i -ésimo estado no tempo t , ou seja, um processo estocástico a tempo contínuo com espaço de estados finito dado por $\{0, 1, \dots, N\}$.

Então (ver Apêndice),

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = -d_{i+1} + d_i + r_i - r_{i-1}. \quad (2.18)$$

Nós assumimos que $d_i = \lambda_i X_{i-1}$, aonde λ_i denota a intensidade de dano do microorganismo do estado $i - 1$ para o estado i , e também assumimos que $r_i = \mu_i X_{i+1}$, onde μ_i denota a intensidade de recuperação do microorganismo do estado $i + 1$ para o estado i . Então, podemos reescrever (2.18) como

$$\begin{aligned} \frac{dX_i(t)}{dt} &= -\lambda_{i+1} X_i + \lambda_i X_{i-1} + \mu_i X_{i+1} - \mu_{i-1} X_i \\ &= \lambda_i X_{i-1} - (\lambda_{i+1} + \mu_{i-1}) X_i + \mu_i X_{i+1}. \end{aligned} \quad (2.19)$$

O sistema de equações em (2.19) deve ser resolvido levando em conta as condições iniciais

$$X_i(0) = \begin{cases} 1, & i = 0 \\ 0, & i = 1, 2, \dots, n \end{cases}, \quad (2.20)$$

ou seja, no tempo 0 os N microorganismos se encontram no estado 0. No presente caso, estamos assumindo que λ_i e μ_i são constantes não negativas. No caso mais geral, poderíamos colocar $\lambda_i = f(i, t)$ e $\mu_i = g(i, t)$, aonde f

e g são funções arbitrárias do estado i e do tempo t . Consideramos ainda como válidas as relações

$$\begin{aligned} d_i > 0 \quad \lambda_i > 0 \quad i = 1, 2, \dots, n \\ r_i \geq 0 \quad \mu_i \geq 0 \quad i = 0, 1, \dots, n-2 . \\ r_{n-1} = \mu_{n-1} = 0 \end{aligned} \quad (2.21)$$

A última relação em (2.21) mostra que o estado n é absorvente e que a recuperação do organismo é impossível uma vez que este estado é alcançado. Definimos também

$$d_{n+1} = \lambda_{n+1} = r_n = \mu_n = d_0 = \lambda_0 = 0.$$

Para resolver o sistema (2.19), vamos utilizar a transformada de Laplace $\mathcal{L}\{X_i(t)\} = x_i(s)$. Usando (2.20) e (2.21), obtemos³

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dX_i(t)}{dt}\right\} &= \mathcal{L}\{\lambda_i X_{i-1} - (\lambda_{i+1} + \mu_{i-1})X_i + \mu_i X_{i+1}\} \Rightarrow \\ s x_i - X_i(0) &= \lambda_i x_{i-1} - (\lambda_{i+1} + \mu_{i-1})x_i + \mu_i x_{i+1} \Rightarrow \\ (s + 2I_0)x_0 - \mu_0 x_1 &= 1 \\ -\lambda_i x_{i-1} + (s + 2I_i)x_i - \mu_i x_{i+1} &= 0 \quad i = 1, \dots, n \end{aligned} \quad (2.22)$$

Aonde nós definimos $I_i = (\lambda_{i+1} + \mu_{i-1})/2$, ou seja, I_i é a média aritmética das intensidades de transições de dano e recuperação a partir do estado i . Escrevendo (2.22) em forma matricial, nós temos, usando (2.20),

$$\begin{pmatrix} (s + 2I_0) & -\mu_0 & 0 & \cdots & \cdots & \cdots & 0 \\ -\lambda_1 & (s + 2I_1) & -\mu_1 & 0 & \cdots & \cdots & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \cdots & \cdots & -\lambda_i & (s + 2I_i) & -\mu_i & \cdots & 0 \\ \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & -\lambda_{n-1} & (s + 2I_{n-1}) & -\mu_{n-1} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & -\lambda_n & (s + 2I_n) \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ \vdots \\ x_i \\ \vdots \\ x_{n-1} \\ x_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (2.23)$$

³Lembre que $\mathcal{L}\{f(t)\} \equiv \int_0^\infty e^{-st} f(t) dt = -(1/s)e^{-st} f(t)|_0^\infty + (1/s) \int_0^\infty e^{-st} f'(t) dt$, ou seja, $\mathcal{L}\{f'(t)\} = s\mathcal{L}\{f(t)\} - f(0)$.

ou

$$\mathbf{T}\mathbf{x} = \mathbf{b}, \quad (2.24)$$

com \mathbf{T} , \mathbf{x} e \mathbf{b} obviamente definidos. Chamamos de $D(0, n)$ o determinante da matriz \mathbf{T} , e considerando D_i , $i = 0, \dots, n$, o determinante da matriz que resulta de substituir a i -ésima coluna da matriz \mathbf{T} pelo vetor \mathbf{b} , isto é

$$D_i = \begin{vmatrix} (s + 2I_0) & -\mu_0 & 0 & \cdots & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ -\lambda_1 & (s + 2I_1) & -\mu_1 & \cdots & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \cdots & -\lambda_{n-1} & (s + 2I_{n-1}) & -\mu_{n-1} \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \cdots & 0 & -\lambda_n & (s + 2I_n) \end{vmatrix}.$$

Sabemos que a solução do sistema (2.22) acima vai então ser dada por

$$x_i(s) = \frac{D_i}{D(0, n)}. \quad (2.25)$$

Agora, note que D_i pode ser escrito da seguinte forma

$$D_i = A_i D(i + 1, n), \quad (2.26)$$

onde

$$A_i = \begin{cases} 1, & i = 0 \\ (-1)^i \prod_{k=1}^i \lambda_k, & i = 1, 2, \dots, n \end{cases} \quad (2.27)$$

e $D(i, n)$ é o determinante de ordem $n - i + 1$ dado por

$$D(i, n) = \begin{vmatrix} s + 2I_i & -\mu_i & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ -\lambda_{i+1} & s + 2I_{i+1} & -\mu_{i+1} & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_{i+2} & s + 2I_{i+2} & -\mu_{i+2} & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \cdots & -\lambda_{n-1} & s + 2I_{n-1} & 0 \\ 0 & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & -\lambda_n & s + 2I_n \end{vmatrix}, \quad (2.28)$$

satisfazendo a condição $D(n + 1, n) = 1$.

A solução do sistema (2.22) é então dada por

$$x_i(s) = A_i \frac{D(i + 1, n)}{D(0, n)} \quad (2.29)$$

Para inverter (2.29), vamos fazer uma expansão de $D(i, n)$ como um polinômio em s . Seja $D_0(i, n)$ o valor de $D(i, n)$ para $s = 0$ e, considerando $j \leq n - i + 1$, seja $M_j(i, n)$ um menor principal de ordem j de $D_0(i, n)$ (ver

Apêndice para esta definição). Da teoria dos determinantes [6], nós temos então que

$$D(i+1, n) = s^{n-i} \left[1 + \sum_{j=1}^{n-i} s^{-j} \sum_M M_j(i+1, n) \right] \quad (2.30)$$

aonde \sum_M denota a soma de todos os menores principais M_j de $D_0(i+1, n)$. Lembrando que $D_0(i+1, n)$ tem ordem $n-i$, temos da definição de menor principal que

$$M_{n-i}(i+1, n) = D_0(i+1, n). \quad (2.31)$$

Além disso, cada coeficiente de s^{-j} dentro dos colchetes em (2.30) é uma soma de C_j^{n-i} determinantes de ordem j . Agora, a partir de (2.29) e (2.30) é possível obter uma expansão de $x_i(s)$ como uma série de potências em s^{-1} . Em particular, para o n -ésimo estado nós obtemos

$$x_n(s) = \frac{A_n}{D(0, n)} =$$

$$\frac{A_n}{\{s^{n+1} [1 + \sum_M M_1(0, n)s^{-1} + \sum_M M_2(0, n)s^{-2} + \dots + D_0(i+1, n)s^{-(n+1)}]\}} \quad (2.32)$$

$$= A_n s^{-(n+1)} \left[1 + \sum_{j=1}^{\infty} \alpha_{nj} s^{-j} \right], \quad (2.33)$$

aonde os coeficientes α_{nj} são obtidos em termos dos \sum_M 's pela regra usual de divisão de uma série de potências, obtendo (ver Apêndice)

$$\alpha_{n1} = - \sum_1,$$

$$\alpha_{n2} = \left(\sum_1 \right)^2 - \sum_2,$$

$$\alpha_{n3} = - \left(\sum_1 \right)^3 + 2 \sum_1 \sum_2 - \sum_3, \quad (2.34)$$

e assim por diante, e aonde estamos usando $\sum_j = \sum_M M_j(0, n)$. Agora, de (2.30) nós obtemos a inversão⁴

$$X_n(t) = A_n t^n \left[\frac{1}{n!} + \sum_{j=1}^{\infty} \frac{\alpha_{nj} t^j}{(n+j)!} \right]. \quad (2.35)$$

⁴Usando que se $f(t) = t^n \Rightarrow \mathcal{L}\{f(t)\} = \frac{n!}{s^{n+1}}$.

A série acima em (2.35) é claramente convergente para t finito devido à equação (2.18) e a forma de d_i e r_i .

Agora, como já mencionado, na maioria das situações experimentais, apenas os estados 0 e n são observáveis, uma vez que é impossível distinguir os organismos nos vários estados intermediários. Nestes casos, (2.35) pode ser usado para obter alguma informação a respeito do número de estados e das intensidades de transição. Primeiramente, nós obtemos de (2.35),

$$\log X_n(t) = \log A_n - \log n! + n \log t + \log \left[1 + \sum_{j=1}^{\infty} \frac{\alpha_{nj} t^j n!}{(n+j)!} \right]. \quad (2.36)$$

Agora, para valores suficientemente pequenos de t , o somatório entre colchetes é pequeno em relação a 1; assim, neste caso, (2.36) fica

$$\log X_n(t) = n \log t + \log A_n - \log n!, \quad (2.37)$$

o que nos diz que para valores pequeno de tempo, $\log X_n(t)$ plotado contra $\log t$ é uma linha reta cuja a inclinação é dada pelo número de estados n , ou seja, se o modelo se adapta, a realização de experiências que visem medir o número de microorganismos mortos a diversos tempos pequenos distintos (e dividir o resultado por N) seria o suficiente para descobrir o número de estados do processo.

2.2 Modelando a sobrevida celular após radioterapia

Esta seção irá expor o trabalho desenvolvido por Hanin [1], que resolveu um problema relacionado à radioterapia levantado pelo início dos anos 90, a saber: *Qual a distribuição do número de células tumorais clonogênicas que sobrevivem após uma seção fracionada de radioterapia?* O seguinte modelo de cinética de população tumoral é considerado: o tumor apresenta inicialmente um número não aleatório de i células clonogênicas e é exposto a um esquema de radioterapia fracionado de n descargas de doses iguais a D , igualmente separadas por um intervalo de tempo τ . É assumido que cada célula clonogênica sobrevive a cada exposição à dose D com a mesma probabilidade dada por $s = s(D)$, dado que a célula sobreviveu às exposições prévias, e é independente das outras células clonogênicas. Esta probabilidade $s(D)$ poderia ser pensada como análoga às probabilidades de morte (ou dano permanente) consideradas nas seções anteriores. Contudo, estaríamos aqui trabalhando numa escala de tempo bastante maior, pois a morte da célula clonogênica,

quando ocorre, será considerada instantânea no presente modelo. Cabe observar que nem todas as células tumorais são consideradas clonogênicas⁵, e a morte instantânea após a radiação é no sentido de que, por convenção radiobiológica, uma célula tumoral é considerada morta se é incapaz de produzir um clone viável. Entre as exposições, as células clonogênicas proliferam ou morrem espontaneamente independentemente com taxas constantes $\lambda > 0$ e $\nu \geq 0$ - no sentido de um processo de Markov de nascimento e morte (ver Apêndice), respectivamente. Finalmente, é assumido que a morte celular entre as exposições radioterápicas também é instantânea, e que descendentes de células clonogênicas também são clonogênicas.

Suponha que a exposição à radiação ocorre nos momentos de tempo dados por $0, \tau, \dots, (n-1)\tau$. Seja M o número aleatório de células clonogênicas (incluindo as originais e seus descendentes) que estão vivas no momento $n\tau$, isto é, no tempo τ após a n -ésima exposição. Ou seja, a variável aleatória M pode ser vista como um estado final de um processo estocástico definido como a uma iteração de n -vezes da combinação da exposição à dose D com um processo de Markov homogêneo (ver Apêndice para definições) de nascimento e morte com taxa de nascimento λ e taxa de morte ν . Este processo estocástico de n -estágios será referido como um *processo iterado de nascimento e morte*. Ainda, denotamos por L o número de células clonogênicas sobreviventes imediatamente após à exposição da n -ésima fração de radiação. Embora L seja biologicamente mais natural do que M , veremos que a última é mais fácil de se tratar matematicamente.

Muitos trabalhos prévios lidaram com o caso $\lambda = \nu = 0$, ou seja, onde não há proliferação celular entre as exposições radioterápicas, focando principalmente na probabilidade de extinção $\tilde{p}_0 := P(L = 0)$, que também é referida na literatura como probabilidade de controle do tumor. Neste caso, a probabilidade que uma dada célula clonogênica irá sobreviver à n -ésima dose de irradiação é dada por s^n . Assim, $M = L$, e estas variáveis aleatórias seguem distribuição binomial $B(i, s^n)$. O número inicial i de células clonogênicas em um tumor é geralmente muito grande; 1 cm³ de um tumor sólido contém aproximadamente 10^9 células [7], e na maioria dos tumores detectáveis clinicamente, foi estimado um número de pelo menos 10^5 células clonogênicas [8]. Uma vez que a probabilidade s^n é pequena (pois D e n são escolhidos justamente para este propósito) e o número i é grande, muitos pesquisadores aproximam a distribuição $B(i, s^n)$ por uma distribuição de Poisson com parâmetro $\theta = is^n$ (ver Apêndice para tal aproximação), e é essa

⁵Aqui, uma célula tumoral clonogênica está sendo considerada como uma célula patológica que se multiplica rapidamente gerando outras células tumorais, e células tumorais não clonogênicas seriam células que, embora patológicas, não são capazes de se multiplicar numa característica cancerígena.

aproximação que é usada no planejamento de uma radioterapia fracionada na prática clínica atual [9],[10].

Entretanto, esta aproximação tem sido questionada nos últimos anos, uma vez que a proliferação celular no período entre doses não está sendo levada em conta, o que levaria a um desvio da distribuição do número de células clonogênicas da distribuição binomial $B(i, s^n)$, fazendo a aproximação por Poisson $P(\theta)$ não bem justificável. Baseado nisso, iremos então buscar uma fórmula explícita para a distribuição do estado final M considerando o processo exposto acima de nascimento e morte iterado. Antes disso, será necessário encontrar a função geradora de probabilidade deste processo.

Para uma variável aleatória não negativa assumindo valores inteiros X , sua função geradora de probabilidade ϕ_X é definida como

$$\phi_X(z) \equiv E(z^X) = \sum_{m=0}^{\infty} P(X = m)z^m, \quad |z| \leq 1,$$

onde E significa a esperança. Assim, as probabilidades $P(X = m)$ estão relacionadas a esta função por

$$P(X = m) = \frac{D^m \phi_X(0)}{m!}, \quad m \geq 0. \quad (2.38)$$

Em particular, $\phi_X(0) = P(X = 0)$. Também é fácil observar que $\phi_X(1) = 1$,

$$EX = \phi'_X(1), \quad (2.39)$$

e

$$Var X = \phi'_X(1) + \phi''_X(1) - (\phi'_X(1))^2. \quad (2.40)$$

Onde Var denota a variância. Para uma função ϕ cuja imagem está contida no domínio, nós denotamos por ϕ^n a n -ésima composição sua consigo mesmo.

Vamos começar o cálculo de ϕ_M com o caso $i = 1, n = 1$. Uma vez que cada célula clonogênica sobrevive à irradiação na dose D com probabilidade s , o número de células sobreviventes logo após uma única célula ser exposta à dose D é uma variável aleatória de Bernoulli que denotaremos por M_1 , cuja função geradora de probabilidade é dada por

$$\beta(z) = \sum_{j=0}^{\infty} P(M_1 = j)z^j = P(M_1 = 0)z^0 + P(M_1 = 1)z^1 = (1 - s) + sz. \quad (2.41)$$

Agora, estamos assumindo que, após a irradiação, se houver sobrevivência, a célula é governada por um processo de nascimento e morte com taxa de

nascimento λ e taxa de morte ν . Neste caso, o estado do processo no tempo τ , isto é, o tamanho S de número de células no tempo τ de um processo inicial de uma célula tem distribuição dada por (ver Apêndice):

$$P(S = 0) = r, \quad P(S = m) = (1 - r)(1 - q)q^{m-1}, \quad m \geq 1. \quad (2.42)$$

Aonde os parâmetros r e q , $0 \leq r, q < 1$, estão relacionadas as taxas do processo de nascimento e morte através das fórmulas

$$r = \frac{\nu(1 - \alpha)}{\lambda - \alpha\nu} \quad \text{e} \quad q = \frac{\lambda(1 - \alpha)}{\lambda - \alpha\nu}, \quad (2.43)$$

onde $\alpha \equiv e^{(\nu - \lambda)\tau}$. Ainda, temos que a função geradora de probabilidade de S é dada por (ver Apêndice)

$$\phi_S(z) = r + \sum_{m=1}^{\infty} (1 - r)(1 - q)q^{m-1}z^m = \frac{r - (r + q - 1)z}{1 - qz} \quad (2.44)$$

Observe que $\lambda - \alpha\nu = 0$ apenas quando $\lambda = \nu$, ou seja, quando $\alpha = 1$. Neste caso,

$$r = q = \frac{\lambda\tau}{1 + \lambda\tau} \quad \text{e} \quad \phi_S(z) = \frac{\lambda\tau + (1 - \lambda\tau)z}{1 + \lambda\tau - \lambda\tau z}. \quad (2.45)$$

Segue então de (2.43) e (2.44) que

$$\begin{aligned} \phi'_S(z) &= \frac{1 - r - q}{1 - qz} + q \frac{r + (1 - r - q)z}{(1 - qz)^2} \Rightarrow \\ ES = \phi'_S(1) &= \frac{1 - r - q}{1 - q} + q \frac{r + (1 - r - q)}{(1 - q)^2} = \frac{1 - r}{1 - q} = \alpha^{-1}. \end{aligned} \quad (2.46)$$

O número X de células resultante após um tempo τ de uma única seção de irradiação de uma única célula tem função geradora de probabilidade $\phi(z)$ dada por

$$\phi(z) = \sum_{j=0}^{\infty} z^j P(X = j). \quad (2.47)$$

Agora, X é construído como uma composição dos dois processos, isto é, chamando de $\tilde{S}(i)$ a variável aleatória que designa o número de células no tempo τ dado que no tempo inicial o processo estava em i , temos que $X = \tilde{S} \circ M_1$, logo

$$\phi(z) = \sum_{j=0}^{\infty} z^j P(\tilde{S}(M_1) = j) = \sum_{j=0}^{\infty} z^j P\left(\tilde{S}(M_1) = j, \bigcup_{k=0}^{\infty} \{M_1 = k\}\right) =$$

$$\begin{aligned}
\sum_{j=0}^{\infty} z^j \sum_{k=0}^{\infty} P(\tilde{S}(k) = j, M_1 = k) &= \sum_{j=0}^{\infty} z^j \sum_{k=0}^{\infty} P(\tilde{S}(k) = j | M_1 = k) P(M_1 = k) = \\
&= \sum_{j=0}^{\infty} z^j [P(\tilde{S}(0) = j)(1-s) + P(\tilde{S}(1) = j)s] = \\
(1-s) \sum_{j=0}^{\infty} z^j P(\tilde{S}(0) = j) + s \sum_{j=0}^{\infty} z^j P(\tilde{S}(1) = j). & \quad (2.48)
\end{aligned}$$

Agora, 0 é um estado absorvente, de maneira que $P(\tilde{S}(0) = j) = \delta_{0j}$, e note que $\tilde{S}(1)$ é justamente o nosso processo S já considerado, de maneira que (2.48) fica

$$\phi = 1 - s + s\phi_S = \beta \circ \phi_S, \quad (2.49)$$

ou seja,

$$\phi(z) = 1 - s + s \frac{r - (r + q - 1)z}{1 - qz} = \frac{1 - s(1 - r) - [q - s(1 - r)]z}{1 - qz}. \quad (2.50)$$

Portanto, a variável aleatória X segue uma distribuição geométrica generalizada. Assim,

$$\mu \equiv EX = \phi'(1) = s\phi'_S(1) = \frac{s}{\alpha} = se^{(\lambda - \nu)\tau}. \quad (2.51)$$

Observe que a função geradora em (2.50) é uma função linear fracionada. Conversamente, toda função de distribuição de probabilidade da forma $(a - bz)/(c - dz)$ com $c, d \neq 0, c \neq d$ se origina de uma distribuição geométrica generalizada.

Agora, se passarmos para o caso $n > 1$, teremos que a função de distribuição será dada por $\phi^{(n)}$ (ver Apêndice), enquanto que, por independência, saindo de um número $i > 1$ de células, dada a independência, temos que a função será da forma $(\phi)^i$ (ver Apêndice), ou seja, mais geralmente temos que a função geradora de probabilidade de M é

$$\phi_M = [\phi^{(n)}]^i. \quad (2.52)$$

Para calcular a função $\phi^{(n)}$ explicitamente, nós vamos primeiro introduzir uma mudança de variáveis. No caso $\alpha \neq 1$, colocamos

$$w \equiv \frac{1 - s(1 - r)}{q} = \frac{\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)}, \quad (2.53)$$

enquanto que no caso crítico $\alpha = 1$ nós definimos por continuidade que $w \equiv (1 - s + \lambda\tau)/(\lambda\tau)$. Agora, usando (2.50) e (2.53), observamos que

$$\begin{aligned}\phi(w) &= \frac{1 - s(1 - r) - [q - s(1 - r)] \left(\frac{1-s(1-r)}{q}\right)}{1 - q \left(\frac{1-s(1-r)}{q}\right)} = \\ &= \left(\frac{1 - s(1 - r)}{q}\right) \left(\frac{[1 - s(1 - r)] \left(\frac{1-s(1-r)}{q}\right)^{-1} - [q - s(1 - r)]}{1 - q \left(\frac{1-s(1-r)}{q}\right)}\right) = \\ &= \left(\frac{1 - s(1 - r)}{q}\right) \left(\frac{q - [q - s(1 - r)]}{1 - (1 - s(1 - r))}\right) = w.\end{aligned}$$

Ou seja, w é um ponto fixo para a função ϕ . Ainda,

$$1-w = 1 - \frac{\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)} = \frac{\lambda(1 - \alpha) - \lambda + \nu\alpha + s(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)} = \frac{(s - \alpha)(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)}. \quad (2.54)$$

Agora, note que se $\lambda - \nu < 0$, então $-\tau(\lambda - \nu) > 0$ e $1 - \alpha = 1 - e^{-\tau(\lambda - \nu)} < 0$, enquanto que $\lambda - \nu > 0$ nos dá $1 - \alpha > 0$, ou seja, o sinal do lado direito de (2.54) é decidido por $s - \alpha = \alpha(\mu - 1)$. Assim, nós temos que $0 < w < 1$ para $\mu > 1$, $w = 1$ para $\mu = 1$, e $w > 1$ para $0 \leq \mu < 1$. Observe ainda que

$$\begin{aligned}q &= \frac{\lambda(1 - \alpha)(s - \alpha)}{(s - \alpha)(\lambda - \alpha\nu)} = \frac{\lambda(1 - \alpha)(s - \alpha)}{(s\lambda - \alpha\lambda + \nu\alpha^2 - s\alpha\nu)} = \\ &= \frac{\lambda(1 - \alpha)(s - \alpha)}{\lambda(1 - \alpha)s - \alpha(\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu))} = \frac{s - \alpha}{s - \alpha \left(\frac{\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)}\right)} = \frac{\mu - 1}{\mu - w},\end{aligned} \quad (2.55)$$

e também vale

$$\begin{aligned}s(1 - r) &= s \left(1 - \frac{\nu(1 - \alpha)}{\lambda - \alpha\nu}\right) = s \left(\frac{\lambda - \nu}{\lambda - \alpha\nu}\right) = \\ &= \frac{s(1 - w)\lambda(1 - \alpha)}{(\lambda - \alpha\nu)(s - \alpha)} = \frac{s(1 - w)}{s - \alpha \left(\frac{\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu)}{\lambda(1 - \alpha)}\right)} = \frac{\mu(1 - w)}{\mu - w}.\end{aligned} \quad (2.56)$$

Ou seja, usando (2.55) e (2.56) para reescrever (2.50) em termos de μ e w , temos

$$\phi(z) = \frac{1 - s(1 - r) - [q - s(1 - r)]z}{1 - qz} =$$

$$\frac{1 - \left(\frac{\mu(1-w)}{\mu-w}\right) - \left[\left(\frac{\mu-1}{\mu-w}\right) - \left(\frac{\mu(1-w)}{\mu-w}\right)\right] z}{1 - \left(\frac{\mu-1}{\mu-w}\right) z} = \frac{w(\mu-1) - (w\mu-1)z}{\mu-w - (\mu-1)z}. \quad (2.57)$$

A partir desta expressão, iremos provar que para obtermos a expressão explícita para $\phi^{(n)}$, basta substituir na expressão acima μ por μ^n , o que nos faz enunciar a seguinte proposição

Proposição. *Suponha que $\mu \neq 1$. Então, $\forall n \in \mathbb{N}$ temos*

$$\phi^{(n)}(z) = \frac{w(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1)z}{\mu^n - w - (\mu^n - 1)z}. \quad (2.58)$$

Demonstração. Vamos provar através de indução em n . Para $n = 1$ sabemos que é verdade, pois (2.58) fica igual a (2.57). Supondo válido para $n \geq 1$, observamos que

$$\phi^{(n+1)}(z) = (\phi^{(n)} \circ \phi)(z) = \frac{w(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1)\phi(z)}{\mu^n - w - (\mu^n - 1)\phi(z)} = \frac{A_n - B_n z}{C_n - D_n z},$$

aonde nós encontramos após um cálculo elementar que

$$\begin{aligned} \phi^{(n+1)}(z) &= \frac{w(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1) \left(\frac{w(\mu-1) - (w\mu-1)z}{\mu-w - (\mu-1)z}\right)}{\mu^n - w - (\mu^n - 1) \left(\frac{w(\mu-1) - (w\mu-1)z}{\mu-w - (\mu-1)z}\right)} = \\ &= \frac{(\mu-w - (\mu-1)z)w(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1)(w(\mu-1) - (w\mu-1)z)}{(\mu-w - (\mu-1)z)(\mu^n - w) - (\mu^n - 1)(w(\mu-1) - (w\mu-1)z)} = \\ &= \frac{w(\mu-w)(\mu^n - 1) - w(\mu-1)(w\mu^n - 1) - [w(\mu-1)(\mu^n - 1) - (w\mu-1)(w\mu^n - 1)]z}{(\mu-w)(\mu^n - w) - w(\mu-1)(\mu^n - 1) - [(w\mu-1)(\mu^n - 1) - (w\mu-1)(\mu^n - 1)]z}. \end{aligned}$$

Logo, temos

$$\begin{aligned} A_n &= w(\mu-w)(\mu^n - 1) - w(\mu-1)(w\mu^n - 1) = w(1-w)(\mu^{n+1} - 1), \\ B_n &= w(\mu-1)(\mu^n - 1) - (w\mu-1)(w\mu^n - 1) = (1-w)(w\mu^{n+1} - 1), \\ C_n &= (\mu-w)(\mu^n - w) - w(\mu-1)(\mu^n - 1) = (1-w)(\mu^{n+1} - w), \\ D_n &= (\mu-1)(\mu^n - w) - (w\mu-1)(\mu^n - 1) = (1-w)(\mu^{n+1} - 1). \end{aligned}$$

uma vez que $\mu \neq 1$, nós também temos $w \neq 1$, assim, as fórmulas acima para A_n , B_n , C_n e D_n levam à expressão para $\phi^{(n+1)}$ requerida em (2.58), o que prova a proposição.

Observação. Na passagem ao limite em (2.58) quando $\mu \rightarrow 1$, nós encontramos que para $\mu = 1$,

$$\phi^{(n)}(z) = \frac{n\lambda(1-\alpha) - [n\lambda(1-\alpha) - \alpha(\lambda-\nu)]z}{n\lambda(1-\alpha) + \alpha(\lambda-\nu) - n\lambda(1-\alpha)z}.$$

Agora, de acordo com (2.52) e (2.58), nós encontramos que a função geradora de probabilidade de M é dada por

$$\phi_M(z) = \left[\frac{w(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1)z}{\mu^n - w - (\mu^n - 1)z} \right]^i. \quad (2.59)$$

Pensando no número de iterações n como sendo fixo, também iremos usar ϕ_M da forma

$$\phi_M(z) = \left(\frac{a - bz}{c - dz} \right)^i, \quad (2.60)$$

onde

$$a \equiv w(\mu^n - 1), \quad b \equiv w\mu^n - 1, \quad c \equiv \mu^n - w, \quad d \equiv \mu^n - 1. \quad (2.61)$$

Podemos agora usar (2.60) e (2.61) para avaliação da probabilidade de extinção

$$p_0 = P(M = 0) = \phi_M(0) = \left(\frac{a}{c} \right)^i = \left[\frac{w(\mu^n - 1)}{\mu^n - w} \right]^i.$$

A fórmula (2.59) nos permite achar a função geradora de probabilidade da variável L , uma vez que $\phi_L = [\phi^{(n-1)}]^i \circ \beta$, ou seja

$$\phi_L(z) = \left[\frac{1 - w - s + \alpha w \mu^n - (\alpha w \mu^n - s)z}{1 - w - s - \alpha \mu^n - (\alpha \mu^n - s)z} \right]^i = \left(\frac{\bar{a} - \bar{b}z}{\bar{c} - \bar{d}z} \right)^i, \quad (2.62)$$

onde

$$\bar{a} = 1 - w - s + \alpha w \mu^n, \quad \bar{b} = \alpha w \mu^n - s, \quad \bar{c} = 1 - w - s + \alpha \mu^n, \quad \bar{d} = \alpha \mu^n - s. \quad (2.63)$$

Em particular, a probabilidade de controle tumoral $\bar{p}_0 = P(L = 0)$ é dada por

$$\bar{p}_0 = \left(\frac{\bar{a}}{\bar{c}} \right)^i = \left[\frac{1 - w - s + \alpha w \mu^n}{1 - w - s - \alpha \mu^n} \right]^i. \quad (2.64)$$

Agora, seja U qualquer variável aleatória assumindo valores inteiros não negativos, com função geradora de probabilidade da forma

$$\phi_U(z) = \frac{a - bz}{c - dz}.$$

Então,

$$EU = \phi'_U(1) = \frac{-b}{c-dz} + d \frac{a-bz}{(c-dz)^2} \Big|_{z=1} = \frac{-b(c-d) + d(a-b)}{(c-d)^2} = \frac{\Delta}{(c-d)^2}, \quad (2.65)$$

onde $\Delta \equiv ad - bc$, e temos também

$$\begin{aligned} \phi''_U(1) &= \frac{-bd}{(c-dz)^2} + \frac{-bd}{(c-dz)^2} + 2d^2 \frac{a-bz}{(c-dz)^3} \Big|_{z=1} = \\ &= \frac{-2bd(c-d) + 2d^2(a-b)}{(c-d)^3} = \frac{2d\Delta}{(c-d)^3}. \end{aligned} \quad (2.66)$$

E por (2.40), temos

$$VarU = \frac{2d\Delta}{(c-d)^3} + \frac{\Delta}{(c-d)^2} - \frac{\Delta^2}{(c-d)^4} = \Delta \frac{c^2 - d^2 - \Delta}{(c-d)^4}. \quad (2.67)$$

Seja ainda $V \equiv U_1 + \dots + U_i$, onde U_k , $1 \leq k \leq i$, são variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas tendo a mesma distribuição que U . Então $EV = iEU$, $VarV = iVarU$, e (ver Apêndice)

$$\phi_V(z) = \left(\frac{a-bz}{c-dz} \right)^i. \quad (2.68)$$

Para $V = M$, um cálculo simples usando (2.61) nos dá $c - d = 1 - w$, $c + d = 2\mu^n - w - 1$, e

$$\Delta_M \equiv ad - bc = w(\mu^n - 1)(\mu^n - 1) - (w\mu^n - 1)(\mu^n - w) = \mu^n(1-w)^2. \quad (2.69)$$

Portanto,

$$EM = \frac{i\Delta_M}{(c-d)^2} = i\mu^n. \quad (2.70)$$

Ainda, de (2.67) e (2.54) nós encontramos que para $\mu \neq 1$ e $\alpha \neq 1$,

$$\begin{aligned} VarM &= i \left(\Delta_M \frac{(c-d)(c+d) - \Delta_M}{(c-d)^4} \right) = \\ &= i \left(\mu^n(1-w)^2 \frac{(1-w)(2\mu^n - w - 1) - \mu^n(1-w)^2}{(1-w)^4} \right) = i\mu^n(\mu^n - 1) \frac{1+w}{1-w} \\ &= i\mu^n(\mu^n - 1) \frac{1 + \left(\frac{\lambda - \nu\alpha - s(\lambda - \nu)}{\lambda(1-\alpha)} \right)}{\left(\frac{(s-\alpha)(\lambda - \nu)}{\lambda(1-\alpha)} \right)} = i\mu^n(\mu^n - 1) \frac{\lambda(2-s-\alpha) + \nu(s-\alpha)}{(\lambda - \nu)(s-\alpha)}. \end{aligned} \quad (2.71)$$

Analogamente, para $V = L$, nós derivamos de (2.63) que $\bar{c} - \bar{d} = 1 - w$, $\bar{c} + \bar{d} = 1 - w - 2s + 2\alpha\mu^n$, e

$$\begin{aligned}\Delta_L \equiv \bar{a}\bar{d} - \bar{b}\bar{c} &= (1 - w - s + \alpha w\mu^n)(\alpha\mu^n - s) - (\alpha w\mu^n - s)(1 - w - s + \alpha\mu^n) = \\ &= \alpha\mu^n - 2w\alpha\mu^n + \alpha w^2\mu^n = \alpha\mu^n(1 - w)^2 = \alpha\Delta_M.\end{aligned}\quad (2.72)$$

Assim,

$$EL = \alpha EM = i\alpha\mu^n. \quad (2.73)$$

e, para $\mu \neq 1$ e $\alpha \neq 1$,

$$\begin{aligned}VarL &= i \left(\Delta_L \frac{(\bar{c} - \bar{d})(\bar{c} + \bar{d}) - \Delta_L}{(\bar{c} - \bar{d})^4} \right) = \\ &= i \left(\alpha\mu^n(1 - w)^2 \frac{(1 - w)(1 - w - 2s + 2\alpha\mu^n) - \alpha\mu^n(1 - w)^2}{(1 - w)^4} \right) = \\ &= i\alpha\mu^n \frac{1 - w - 2s + \alpha\mu^n(1 + w)}{1 - w}.\end{aligned}\quad (2.74)$$

Os valores de $VarM$ e $VarL$ nos casos críticos $\mu = 1$ e/ou $\alpha = 1$ podem ser calculados pela passagem aos limites de (2.71) e (2.74).

Iremos agora calcular a distribuição p_m , $m \geq 0$, de qualquer variável aleatória assumindo valores inteiros não negativos V com função geradora de probabilidade da forma (2.68). Em particular, nosso argumento se aplicará para M e L .

Escrevemos a função linear fracional (2.68) da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\frac{a - bz}{c - dz} &= \frac{bzd - ad}{d(zd - c)} = \frac{b(zd - c) - (ad - bc)}{d(zd - c)} = \frac{b}{d} - \frac{ad - bc}{d} \cdot \frac{1}{zd - c} = \\ &= \frac{b}{d} \left(1 - \frac{ad - bc}{bd} \cdot \frac{d}{zd - c} \right) = \frac{b}{d} \left(1 - \frac{\Delta}{bd} \cdot \frac{1}{z - c/d} \right).\end{aligned}\quad (2.75)$$

Então,

$$\phi_V(z) = \left(\frac{b}{d} \right)^i \sum_{k=0}^i (-1)^k \binom{i}{k} \left(\frac{\Delta}{bd} \right)^k (z - c/d)^{-k}.$$

Diferenciando esta igualdade m vezes, temos

$$\frac{d^m \phi_V(z)}{dz^m} = \left(\frac{b}{d} \right)^i \sum_{k=1}^i (-1)^k \binom{i}{k} (-1)^m k(k-1) \dots (k-m+1) \left(\frac{\Delta}{bd} \right)^k (z - c/d)^{-k-m}.\quad (2.76)$$

Colocando $z = 0$ em (2.76) e reescrevendo de maneira um pouco diferente, obtemos

$$\frac{d^m \phi_V(0)}{dz^m} = \left(\frac{b}{d}\right)^i \sum_{k=1}^i (-1)^{k+m} \binom{i}{k} \frac{(k+m-1)!}{(k-1)!} \left(\frac{\Delta}{bd}\right)^k (-c/d)^{-k-m}, \quad (2.77)$$

e dividindo por $m!$, nós obtemos por (2.38) que

$$p_m = \left(\frac{b}{d}\right)^i \left(\frac{d}{c}\right)^m \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \binom{k+m-1}{m} \left(\frac{\Delta}{bc}\right)^k, \quad m \geq 0, \quad (2.78)$$

que resolve o problema levantado. Contudo, uma vez que i é grande, esta fórmula é de limitado uso no cálculo da distribuição de uma variável aleatória V . Entretanto, as probabilidades p_m podem ser representadas de uma forma muito mais eficiente, como veremos a seguir.

Primeiramente, nós introduzimos os seguintes polinômios

$$P_m(x) \equiv \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \binom{k+m-1}{m} x^k, \quad m \geq 0. \quad (2.79)$$

Então, segue de (2.78) que

$$p_m = \left(\frac{b}{d}\right)^i \left(\frac{d}{c}\right)^m P_m\left(\frac{\Delta}{bc}\right), \quad m \geq 0. \quad (2.80)$$

A partir de (2.79) podemos então ver que

$$P_0(x) = (1+x)^i. \quad (2.81)$$

Ainda,

$$P_1(x) = \sum_{k=1}^i k \binom{i}{k} x^k = x \sum_{k=1}^i k \binom{i}{k} x^{k-1} = x P_0'(x) = ix(1+x)^{i-1} \quad (2.82)$$

A partir das expressões encontradas em (2.81) e (2.82), somos então levados a definir funções Q_m , $m \geq 0$ tais que

$$P_m(x) = (1+x)^{i-m} Q_m(x), \quad m \geq 0. \quad (2.83)$$

Assim,

$$Q_0(x) = 1, \quad Q_1(x) = ix. \quad (2.84)$$

De fato, as funções P_m e Q_m dependem de i . Entretanto, uma vez que no caso em que estamos tratando i é assumido fixo, esta dependência não será expressa na notação.

O seguinte resultado nos mostra uma relação de recorrência para os polinômios P_m .

Proposição

$$P_{m+1}(x) = \frac{1}{m+1}[mP_m(x) + xP'_m(x)], \quad m \geq 0. \quad (2.85)$$

Demonstração

De acordo com (2.81) e (2.82), a relação (2.85) é válida para $m = 0$. Agora, usando (2.79)

$$P_{m+1}(x) = \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \binom{k+m}{m+1} x^k = \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \frac{k(k+1)\cdots(k+m)}{(m+1)!} x^k, \quad m \geq 0. \quad (2.86)$$

Assim, para $m \geq 1$

$$\begin{aligned} \int x^{m-1} P_{m+1}(x) &= \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \frac{k(k+1)\cdots(k+m)}{(m+1)!} \int x^{k+m-1} = \\ \frac{x^m}{m+1} \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \frac{k(k+1)\cdots(k+m)}{m!(k+m)} x^{k+C} &= \frac{x^m}{m+1} \sum_{k=1}^i \binom{i}{k} \binom{k+m-1}{m} x^{k+C} \\ &= \frac{x^m}{m+1} P_m(x) + C. \end{aligned} \quad (2.87)$$

Assim, diferenciando esta última expressão, nós obtemos

$$x^{m-1} P_{m+1}(x) = m \frac{x^{m-1}}{m+1} P_m(x) + \frac{x^m}{m+1} P'_m(x), \quad (2.88)$$

que demonstra a proposição. A partir disso, podemos enunciar o seguinte resultado acerca das funções Q_m , $m \geq 0$.

Proposição $\{Q_m\}_{m=0}^{\infty}$ é uma sequência de polinômios satisfazendo a seguinte relação de recorrência

$$Q_{m+1}(x) = \frac{1}{m+1}[(m+ix)Q_m(x) + x(1+x)Q'_m(x)], \quad m \geq 0. \quad (2.89)$$

Demonstração Usando (2.83) nós podemos expressar a relação de recorrência em (2.85) da seguinte forma

$$(1+x)^{i-m-1} Q_{m+1}(x) = \frac{1}{m+1} [m(1+x)^{i-m} Q_m(x) +$$

$$+x(i-m)(1+x)^{i-m-1}Q_m(x) + x(1+x)^{i-m}Q'_m(x)], \quad (2.90)$$

o que implica (2.89) para $m \geq 1$. Em vista de (2.84), vemos que (2.89) também vale para $m = 0$. Ainda de (2.84) junto com (2.89) percebemos que Q_m , $m \geq 0$, é um polinômio de grau m , o que prova a proposição.

O próximo resultado nos fornecerá uma fórmula conveniente para os polinômios Q_m . Para $i > m$, ela oferece uma significativa vantagem computacional sobre a fórmula (2.79) para os polinômios P_m .

Proposição

$$Q_m(x) = \sum_{k=1}^m \binom{m-1}{m-k} \binom{i+k-1}{k} x^k, \quad m \geq 1. \quad (2.91)$$

Demonstração Denote por R_m , $m \geq 1$, o polinômio ao lado direito de (2.91). Para $m = 1$, usando (2.84), nós temos $R_1(x) = ix = Q_1(x)$. Portanto, basta provar que os polinômios R_m satisfazem a relação de recorrência dada em (2.89). Para $m \geq 1$, defina

$$\begin{aligned} U(x) &= \frac{1}{m+1} [(m+ix)R_m(x) + x(1+x)R'_m(x)] \\ &= \frac{1}{m+1} [(m+ix) \sum_{k=1}^m \binom{m-1}{m-k} \binom{i+k-1}{k} x^k + \\ &\quad + x(1+x) \sum_{k=1}^m k \binom{m-1}{m-k} \binom{i+k-1}{k} x^{k-1}]. \end{aligned} \quad (2.92)$$

Precisamos então verificar se o polinômio $U(x) = \sum_{k=1}^{m+1} u_k x^k$ coincide com o polinômio $V(x) \equiv R_{m+1}(x) = \sum_{k=1}^{m+1} v_k x^k$, onde

$$R_{m+1}(x) = \sum_{k=1}^{m+1} \binom{m}{m-k+1} \binom{i+k-1}{k} x^k. \quad (2.93)$$

De (2.92) e (2.93), nós podemos ver que $u_1 = (mi+i)/(m+1) = i = v_1$, e, ainda,

$$u_{m+1}(x) = \frac{i+m}{m+1} \binom{i+m-1}{m} = \binom{i+m}{m+1} = v_{m+1}(x). \quad (2.94)$$

Agora, para $2 \leq k \leq m$, nós temos por (2.92) que

$$u_k = \frac{m+k}{m+1} \binom{m-1}{m-k} \binom{i+k-1}{k} + \frac{i+k-1}{m+1} \binom{m-1}{m-k+1} \binom{i+k-2}{k-1}. \quad (2.95)$$

Note que

$$\binom{m-1}{m-k} = \frac{m-k+1}{m} \binom{m}{m-k+1}, \quad (2.96)$$

e, analogamente, também valem

$$\binom{m-1}{m-k+1} = \frac{k-1}{m} \binom{m}{m-k+1}, \quad \text{e} \quad \binom{i+k-2}{k-1} = \frac{k}{i+k-1} \binom{i+k-1}{k}. \quad (2.97)$$

Assim, substituindo em (2.64), nós temos

$$\begin{aligned} u_k &= \frac{m+k}{m+1} \binom{m-k+1}{m} \binom{m}{m-k+1} \binom{i+k-1}{k} \\ &+ \frac{i+k-1}{m+1} \binom{k-1}{m} \binom{m}{m-k+1} \binom{k}{i+k-1} \binom{i+k-1}{k} \\ &= \binom{m}{m-k+1} \binom{i+k-1}{k} = v_k, \quad 2 \leq k \leq m, \end{aligned} \quad (2.98)$$

que completa a prova.

Finalmente, enunciamos o seguinte resultado que resolve o principal problema formulado no início desta seção.

Teorema *Seja V uma variável aleatória assumindo valores inteiros não negativos com função geradora de probabilidade dada pela fórmula em (2.68) pra algum número natural i (ou seja, em particular este é o caso para $V = M$ ou $V = L$). Então a distribuição de V é dada por*

$$p_m \left(\frac{\Delta}{bc} \right) = \left(\frac{a}{c} \right)^i \left(\frac{b}{a} \right)^m Q_m \left(\frac{\Delta}{bc} \right), \quad m \geq 0, \quad (2.99)$$

onde $\Delta = ad - bc$, $Q_0(x) = 1$, e os polinômios Q_m , $m \geq 1$ são dados por (2.91).

Demonstração Uma vez que $\phi_V(1) = 1$, colocando $z = 1$ em (2.68) nós observamos que $a - b = c - d$, assim $a = b + c - d$, e colocando $z = 1$ em (2.75) temos também $\Delta = (b - d)(d - c)$. Logo $bc + \Delta = d(b + c - d) = ad$. Então, usando (2.95) e (2.83), nós encontramos que

$$p_m(x) = \left(\frac{b}{d} \right)^i \left(\frac{b}{c} \right)^m \left(1 + \frac{\Delta}{bc} \right)^{i-m} Q_m \left(\frac{\Delta}{bc} \right) = \left(\frac{a}{c} \right)^i \left(\frac{b}{a} \right)^m Q_m \left(\frac{\Delta}{bc} \right), \quad (2.100)$$

para $m \geq 0$, o que prova o teorema.

Capítulo 3

Cinética das Reações Químicas e Canais Iônicos

A teoria dos processos de Markov possui muitas aplicações no estudo da cinética das reações químicas, enquanto que o estudo estocástico dos canais iônicos, que podem ser considerados como um tipo especial de reação química, tem se mostrado de grande utilidade junto à biologia experimental. A cinética química pode ser definida como o estudo das taxas das reações químicas e dos fatores que influenciam estas taxas. A teoria matemática é muito voltada à predição das concentrações dos reagentes e produtos como uma função do tempo, e o problema reside em descobrir uma função de distribuição para estas concentrações. Embora a matemática usada seja mais ou menos a padrão, cabe salientar que a importância desta área reside mais numa aplicação prática em si do que na sofisticação.

3.1 Alguns modelos estocásticos para a cinética das reações químicas

3.1.1 Um modelo simples para uma reação autocatalítica

Nós consideraremos agora o modelo cinético de uma reação autocatalítica proposto por Delbrück [11]. Este modelo é aplicável ao estudo da produção de enzimas por substâncias precursoras por uma reação autocatalítica, sendo a taxa de produção de enzima proporcional à concentração do precursor e à concentração da própria enzima (daí o termo autocatalítico, o próprio produto da reação influencia na velocidade da mesma), ou seja, uma reação do tipo



onde E e P são as concentrações de enzima e precursor respectivamente, e k_i é a constante de taxa da reação. Deterministicamente, pela lei da ação das massas, (3.1) é equivalente a

$$\frac{dE}{dt} = k_i EP. \quad (3.2)$$

O modelo estocástico é formulado de acordo com a seguinte concepção: considere a realização de diversas amostras por uma experiência. Em $t = 0$, cada amostra contém uma molécula de enzima e várias moléculas do precursor. Agora assuma que a fração das amostras que já formaram a sua segunda molécula de enzima em um dado intervalo de tempo é sempre proporcional a fração das amostras que ainda não formaram sua segunda molécula no início deste intervalo de tempo, e é independente do tempo sendo considerado. Como estamos considerando P constante, definindo $k \equiv k_i P$ como uma nova espécie de constante de taxa de reação, considere $kdt + o(dt)$ como sendo a probabilidade de que, a partir de uma enzima, iremos ter duas (ocorrer duplicação) no intervalo $(t, t + dt)$.

Agora considere a variável aleatória $X(t)$ como representando o número de moléculas de enzima no sistema no tempo t e seja $P_x(t) = P(X(t) = x)$, $x = 1, 2, \dots$. As amostras nas quais há duplicação do número de enzima saem do estado x para o estado $x + 1$. A probabilidade de que mais de uma enzima irá duplicar em $(t, t + dt)$ é $o(dt)$. Assim, se no tempo t há x moléculas de enzimas no sistema, a probabilidade $P_x(t)$ pode mudar como segue:

1. Pode aumentar de $k(x - 1)P_{x-1}(t)dt$ devido ao número de amostras que contém $x - 1$ enzimas e que irão produzir uma enzima adicional.

2. Pode diminuir de $kxP_x(t)dt$ devido ao número de amostras que contém x enzimas e irão produzir uma a mais.

A partir disso, podemos escrever as equações de diferença-diferenciais que $P_x(t)$ satisfaz. Nós temos

$$\frac{dP_x(t)}{dt} = k(x - 1)P_{x-1}(t) - kxP_x(t). \quad (3.3)$$

A equação acima é uma equação diferencial para um processo de nascimento puro. Neste caso, $\lambda_x = kx$. Vamos resolver a equação (3.3) com as condições iniciais

$$P_x(0) = \begin{cases} = 1, & x = x_0; \\ = 0, & x \neq x_0. \end{cases} \quad (3.4)$$

Temos

$$\frac{dP_1(t)}{dt} = -kP_1(t) \Rightarrow P_1(t) = e^{-kt} \text{ se } x_0 = 1, \text{ e } P_1(t) = 0 \text{ se } x_0 \neq 1. \quad (3.5)$$

Recursivamente, é fácil ver que sempre que $x < x_0$ temos $P_x(t) = 0$. Agora, suponha que $x = x_0$ em (3.3), então

$$\frac{dP_{x_0}(t)}{dt} = -kx_0P_{x_0}(t) \Rightarrow P_{x_0}(t) = e^{-kx_0t}, \quad (3.6)$$

$$\frac{dP_{x_0+1}(t)}{dt} = kx_0e^{-kx_0t} - k(x_0 + 1)P_{x_0+1}(t) \Rightarrow P_{x_0+1}(t) = x_0e^{-kx_0t}(1 - e^{-kt}). \quad (3.7)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_{x_0+2}(t)}{dt} &= k(x_0 + 1)x_0e^{-kx_0t}(1 - e^{-kt}) - k(x_0 + 2)P_{x_0+2}(t) \\ &\Rightarrow P_{x_0+2}(t) = \frac{(x_0 + 1)x_0}{2}e^{-kx_0t}(1 - e^{-kt})^2. \end{aligned} \quad (3.8)$$

e, mais geralmente, obtemos

$$P_x(t) = \begin{cases} = \binom{x-1}{x-x_0} e^{-kx_0t} (1 - e^{-kt})^{x-x_0}, & x \geq x_0; \\ = 0, & x < x_0. \end{cases} \quad (3.9)$$

Temos ainda que a função geradora de probabilidade $\phi_{x_0}(z)$ é dada por

$$\phi_{x_0}(z) = \sum_{x=1}^{\infty} P(X(t) = x) z^x = \sum_{x=x_0}^{\infty} \binom{x-1}{x-x_0} (e^{-kt})^{x_0} (1 - e^{-kt})^{x-x_0} z^x, \quad (3.10)$$

escrevendo $p = e^{-kt}$ e $q = 1 - p$, e fazendo $m = x - x_0$, temos que (3.10) fica

$$\phi_{x_0}(z) = \sum_{m=0}^{\infty} \binom{m+x_0-1}{m} p^{x_0} q^m z^{m+x_0} = (zp)^{x_0} \sum_{m=0}^{\infty} \binom{m+x_0-1}{m} q^m z^m, \quad (3.11)$$

e usando a série binomial

$$(1 - y)^{-x_0} = \sum_{m=0}^{\infty} \binom{m+x_0-1}{m} y^m \quad (3.12)$$

em (3.11), temos¹

$$\phi_{x_0}(z) = \left(\frac{zp}{1 - qz} \right)^{x_0}, \quad (3.13)$$

¹Na realidade, acabamos de calcular um resultado particular que poderia ser deduzido de uma fórmula muito mais geral existente para os processos de nascimento e morte, dada por [12]

$$\phi_{X(t)}(z) = E(z^{X(t)}) = \begin{cases} \left(\frac{\lambda t(1-z) + z}{\lambda t(1-z) + 1} \right)^I, & \text{se } \lambda = \mu \\ \left(\frac{\mu(1-z) - (\mu - \lambda z) \exp[-t(\lambda - \mu)]}{\lambda(1-z) - (\mu - \lambda z) \exp[-t(\lambda - \mu)]} \right)^I, & \text{se } \lambda \neq \mu \end{cases}$$

onde λ é a taxa de nascimento, μ é a taxa de morte, $I = X(0) > 0$, e 0 é um estado absorvente.

e derivando o resultado acima, obtemos

$$\phi'_{x_0}(z) = x_0 \left(\frac{zp}{1-qz} \right)^{x_0-1} \left[\left(\frac{p}{1-qz} \right) + \left(q \frac{zp}{(1-qz)^2} \right) \right] = x_0 \left(\frac{z^{x_0-1} p^{x_0}}{(1-qz)^{x_0+1}} \right). \quad (3.14)$$

Agora, derivando (3.14) novamente, obtemos

$$\phi''_{x_0}(z) = x_0(x_0-1) \left(\frac{z^{x_0-2} p^{x_0}}{(1-qz)^{x_0+1}} \right) + qx_0(x_0+1) \left(\frac{z^{x_0-1} p^{x_0}}{(1-qz)^{x_0+2}} \right). \quad (3.15)$$

Logo,

$$EX(t) = \phi'_{x_0}(1) = x_0 \left(\frac{p^{x_0}}{(1-q)^{x_0+1}} \right) = x_0 p^{-1} = x_0 e^{kt}, \quad (3.16)$$

e

$$\begin{aligned} \text{Var} X(t) &= \phi'_{x_0}(1) + \phi''_{x_0}(1) - \phi'_{x_0}(1)^2 = \\ &= x_0 p^{-1} + x_0(x_0-1) \left(\frac{p^{x_0}}{(1-q)^{x_0+1}} \right) + qx_0(x_0+1) \left(\frac{p^{x_0}}{(1-q)^{x_0+2}} \right) - x_0^2 p^{-2} = \\ &= x_0 p^{-1} + x_0(x_0-1)p^{-1} + qx_0(x_0+1)p^{-2} - x_0^2 p^{-2} = x_0^2 p^{-1} + x_0 p^{-2}(qx_0 + q - x_0) = \\ &= x_0^2 p^{-1} + x_0 p^{-2}(-px_0 + 1 - p) = x_0 p^{-2} - x_0 p^{-1} = x_0 e^{kt}(e^{kt} - 1). \end{aligned} \quad (3.17)$$

Note ainda que a esperança em (3.16) é a solução da equação determinística (3.2).

3.1.2 Reação unimolecular

Nesta seção, iremos considerar um modelo estocástico para uma reação unimolecular



Isto é, nós estamos considerando o caso de duas espécies de moléculas, o reagente A e o produto B , no qual A é convertido irreversivelmente a B , e a taxa da reação é dada pela constante $k > 0$. Para construir um modelo estocástico para esta reação unimolecular, nós procedemos como segue: seja a variável aleatória $X(t)$ a concentração de A no tempo t e seja $X(0) = x_0 > 0$. Baseado na natureza física das reações unimoleculares, nós fazemos as seguintes postulações:

1. A probabilidade de uma única transformação de x moléculas no intervalo $(t, t + dt)$, dado que em $(0, t)$ exatamente $(x_0 - x)$ transformações ocorreram, é dado por $kxdt + o(dt)$.

2. A probabilidade de mais de uma transformação em $(t, t + dt)$ é $o(dt)$.

3. As espécies A e B são estatisticamente independentes.
4. A reação reversa $B \rightarrow A$ ocorre com probabilidade zero.

Com base nos postulados acima, nós podemos escrever as equações diferenciais para $P_x(t)$, onde $P_x(t) = P(X(t) = x)$, $x = 0, 1, 2, \dots, x_0$. Nós temos

$$\frac{dP_x(t)}{dt} = -kxP_x(t) + k(x+1)P_{x+1}(t), \quad x = 0, 1, \dots, x_0, \quad (3.19)$$

com as condições iniciais

$$P_x(0) = \begin{cases} = 1, & x = x_0; \\ = 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (3.20)$$

A equação (3.19) é a equação de um processo de morte pura. Temos claramente que para $y > x_0 \Rightarrow P_y(t) = 0$ e, resolvendo o sistema em (3.19) com as condições em (3.20), encontramos que

$$\frac{dP_{x_0}(t)}{dt} = -kx_0P_{x_0}(t) \Rightarrow P_{x_0}(t) = e^{-kx_0t},$$

$$\frac{dP_{x_0-1}(t)}{dt} = -k(x_0-1)P_{x_0-1}(t) + kx_0e^{-kx_0t} \Rightarrow P_{x_0-1}(t) = x_0e^{-kx_0t}(e^{kt} - 1),$$

$$\frac{dP_{x_0-2}(t)}{dt} = -k(x_0-2)P_{x_0-2}(t) + k(x_0-1)x_0e^{-kx_0t}(e^{kt} - 1)$$

$$\Rightarrow P_{x_0}(t) = \frac{x_0(x_0-1)}{2}e^{-kx_0t}(e^{kt} - 1)^2,$$

e, mais geralmente, temos

$$P_x(t) = \binom{x_0}{x} e^{-kx_0t} (e^{kt} - 1)^{x_0-x}, \quad 0 \leq x \leq x_0. \quad (3.21)$$

Agora,

$$EX(t) = \sum_{x=0}^{x_0} x \binom{x_0}{x} e^{-kx_0t} (e^{kt} - 1)^{x_0-x}, \quad (3.22)$$

fazendo $p = e^{-kt}$ e $q = 1 - p$, reescrevemos (3.22) como

$$\begin{aligned} EX(t) &= \sum_{x=0}^{x_0} x \binom{x_0}{x} p^{x_0} (p^{-1} - 1)^{x_0-x} = \sum_{x=0}^{x_0} x \binom{x_0}{x} p^{x_0} \left(\frac{q}{p}\right)^{x_0-x} = \\ &= q^{x_0} \sum_{x=0}^{x_0} x \binom{x_0}{x} \left(\frac{p}{q}\right)^x. \end{aligned} \quad (3.23)$$

Agora, se nós diferenciarmos a identidade

$$\sum_{k=0}^n \binom{n}{k} y^k = (1+y)^n,$$

e multiplicarmos por y , obtemos

$$\sum_{k=0}^n k \binom{n}{k} y^k = ny(1+y)^{n-1}. \quad (3.24)$$

Usando então (3.24) com $y = p/q$, temos que (3.23) fica

$$EX(t) = q^{x_0} x_0 \frac{p}{q} \left(1 + \frac{p}{q}\right)^{x_0-1} = x_0 p = x_0 e^{-kt}. \quad (3.25)$$

Similarmente (ver Apêndice), nós temos que a variância da concentração de A é dada por

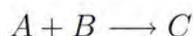
$$VarX(t) = x_0 e^{-kt} (1 - e^{-kt}). \quad (3.26)$$

Que o tratamento estocástico de uma reação unimolecular leve a um processo de morte pura é esperado em termos físicos, uma vez que a concentração de A só pode decair do seu valor inicial x_0 a zero enquanto ocorre a reação. Novamente, é interessante notar que a expressão (3.25) é a mesma expressão para a concentração de A predita pelo teoria determinística de uma reação unimolecular.

3.1.3 Reação bimolecular e a lei de ação das massas

Uma reação química na qual duas moléculas combinam resultando na formação de uma nova molécula é denominada bimolecular. Nesta seção, nós derivaremos equações diferenciais estocásticas que descrevem a mudança no número de moléculas novas formadas numa reação bimolecular. A *lei de ação das massas*² para uma reação bimolecular também é derivada. Estudos percursoros nesta área foram realizados por Rényi [13] e também por Bartholomay [14].

Considere um líquido que consiste de moléculas de duas espécies, digamos A e B . Uma vez que há colisão de uma molécula A com uma molécula B , uma nova molécula, digamos C , é formada:



²A *lei de ação das massas*, a qual é um axioma básico da teoria determinística, diz que a taxa de uma reação química (velocidade de formação do produto) é proporcional à massa ativa das substâncias reagentes, isto é, numa reação $A + B \xrightarrow{k} C$, teríamos que $\frac{dC}{dt} = kAB$.

com probabilidade um. Sejam as variáveis aleatórias $X_1(t), X_2(t), X_3(t)$ as concentrações respectivas do número de moléculas de A, B e C no líquido no tempo t , e seja x_1, x_2, x_3 ($x_i \geq 0$) os valores que estas variáveis aleatórias possam assumir. Se em $t = 0$, $X_1(0) = x_{10}$ e $X_2(0) = x_{20}$, então $X_1(t) = x_{10} - X_3(t)$ e $X_2(t) = x_{20} - X_3(t)$.

Uma vez que nós estamos inicialmente interessados em $X_3(t)$, seja $P_{x_3}(t) = P(X_3(t) = x_3)$, onde $x_3 = 0, 1, \dots, C^*$, onde $C^* = \min(x_{10}, x_{20})$. Agora, seja $\lambda dt + o(dt)$ a probabilidade de ocorrer uma colisão entre qualquer molécula A e qualquer molécula B no intervalo $(t, t + dt)$. Defina

$$h(x_3) = (x_{10} - x_3)(x_{20} - x_3). \quad (3.27)$$

O raciocínio habitual empregado nas seções anteriores nos leva a seguinte relação

$$P_{x_3}(t + dt) = [1 - \lambda h(x_3)]dt P_{x_3}(t) + \lambda h(x_3 - 1)dt P_{x_3-1}(t) + o(dt). \quad (3.28)$$

Quando $dt \rightarrow 0$, nós obtemos as seguintes equações

$$\begin{aligned} \frac{dP_{x_3}(t)}{dt} &= \lambda[h(x_3 - 1)P_{x_3-1}(t) - h(x_3)P_{x_3}(t)], \quad x_3 = 1, 2, \dots, C^* \\ \frac{dP_0(t)}{dt} &= -\lambda h(0)P_0(t). \end{aligned} \quad (3.29)$$

Para resolver este sistema, iremos usar a transformada de Laplace. Aplicando a transformada em (3.29), nós obtemos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\left\{\frac{dP_{x_3}(t)}{dt}\right\} &= \mathcal{L}\{\lambda[h(x_3 - 1)P_{x_3-1}(t) - h(x_3)P_{x_3}(t)]\} \Rightarrow \\ s\mathcal{L}\{P_{x_3}(t)\} - P_{x_3}(0) &= \lambda h(x_3 - 1)\mathcal{L}\{P_{x_3-1}(t)\} - \lambda h(x_3)\mathcal{L}\{P_{x_3}(t)\}. \end{aligned}$$

Logo

$$Q_{x_3}(s) \equiv \mathcal{L}\{P_{x_3}(t)\} = \frac{\lambda h(x_3 - 1)Q_{x_3-1}(s)}{s + \lambda h(x_3)}, \quad x_3 = 1, 2, \dots, C^*. \quad (3.30)$$

De (3.27) e (3.29) nós temos

$$\frac{dP_0(t)}{dt} = -\lambda x_{10}x_{20}P_0(t), \quad (3.31)$$

com a condição inicial $P_0(0) = 1$; Assim,

$$P_0(t) = e^{-\lambda x_{10}x_{20}t}, \quad (3.32)$$

e, por (3.31), temos que a transformada de Laplace de $P_0(t)$ será dada por é

$$s\mathcal{L}\{P_0(t)\} - P_0(0) = -\lambda x_{10}x_{20}\mathcal{L}\{P_0(t)\} \Rightarrow Q_0(s) \equiv \mathcal{L}\{P_0(t)\} = \frac{1}{s + \lambda x_{10}x_{20}} \quad (3.33)$$

Usando (3.33) em (3.30), nós podemos obter $Q_{x_3}(s)$ por iteração, assim,

$$Q_1(s) = \frac{\lambda h(0)Q_0(s)}{s + \lambda h(1)} = \frac{\lambda h(0)}{(s + \lambda h(1))(s + \lambda h(0))}$$

$$Q_2(s) = \frac{\lambda h(1)Q_1(s)}{s + \lambda h(2)} = \frac{\lambda^2 h(1)h(0)}{(s + \lambda h(2))(s + \lambda h(1))(s + \lambda h(0))}$$

e, mais geralmente,

$$Q_{x_3}(s) = \frac{\lambda^{x_3} \prod_{i=1}^{x_3} h(i-1)}{\prod_{i=0}^{x_3} [s + \lambda h(i)]}, \quad x_3 = 1, 2, \dots, C^*. \quad (3.34)$$

Empregando a representação por frações parciais, nós temos

$$Q_{x_3}(s) = \sum_{i=0}^{x_3} \frac{\gamma_{x_3 i}}{s + \lambda h(i)}, \quad (3.35)$$

onde

$$\gamma_{x_3 i} = \frac{h(0)h(1) \cdots h(x_3 - 1)}{[h(0) - h(i)][h(1) - h(i)] \cdots [h(i-1) - h(i)][h(i+1) - h(i)] \cdots [h(x_3) - h(i)]}. \quad (3.36)$$

Assim,

$$Q_{x_3}(s) = h(0)h(1) \cdots h(x_3 - 1) \sum_{i=1}^{x_3} \{[s + \lambda h(i)] \prod_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq j \leq x_3}} [h(j) - h(i)]\}^{-1}. \quad (3.37)$$

Aplicando a transformação inversa, nós temos

$$P_{x_3}(t) = \sum_{i=0}^{x_3} e^{-\lambda h(i)t} \left[\prod_{j=0}^{x_3-1} h(j) \right] \left[\prod_{\substack{i \neq j \\ 0 \leq j \leq x_3}} \frac{1}{h(j) - h(i)} \right], \quad (3.38)$$

para $x_3 = 0, 1, \dots, C^*$.

Numa aplicação, é de interesse determinar o número esperado de moléculas da espécie C numa mistura num tempo t . O número esperado é dado por

$$m(t) = EX_3(t) = \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 P_{x_3}(t). \quad (3.39)$$

De (3.29) podemos ver que $m(t)$ satisfaz a equação

$$\begin{aligned}
\frac{dm(t)}{dt} &= \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 \frac{dP_{x_3}(t)}{dt} = \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 (\lambda[h(x_3-1)P_{x_3-1}(t) - h(x_3)P_{x_3}(t)]) = \\
&\sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 (\lambda[(x_{10}-x_3+1)(x_{20}-x_3+1)P_{x_3-1}(t) - (x_{10}-x_3)(x_{20}-x_3)P_{x_3}(t)]) = \\
&\sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 \lambda(x_{10}-x_3+1)(x_{20}-x_3+1)P_{x_3-1}(t) - \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 \lambda(x_{10}-x_3)(x_{20}-x_3)P_{x_3}(t) = \\
&\sum_{x_3=0}^{C^*} (x_3+1)\lambda(x_{10}-x_3)(x_{20}-x_3)P_{x_3}(t) - \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3 \lambda(x_{10}-x_3)(x_{20}-x_3)P_{x_3}(t) = \\
&\lambda \sum_{x_3=0}^{C^*} (x_{10}-x_3)(x_{20}-x_3)P_{x_3}(t) = \lambda \sum_{x_3=0}^{C^*} x_{10}x_{20}P_{x_3}(t) - x_{10}x_3P_{x_3}(t) - x_3x_{20}P_{x_3}(t) + x_3^2P_{x_3}(t) = \\
&= \lambda(x_{10}x_{20} \sum_{x_3=0}^{C^*} P_{x_3}(t) - x_{10} \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3P_{x_3}(t) - x_{20} \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3P_{x_3}(t) + \sum_{x_3=0}^{C^*} x_3^2P_{x_3}(t)) = \\
&= \lambda(x_{10}x_{20} - x_{10}m(t) - x_{20}m(t) + m(t)^2 + VarX_3(t)).
\end{aligned}$$

Logo, temos que

$$\frac{dm(t)}{dt} = \lambda[x_{10} - m(t)][x_{20} - m(t)] + \lambda VarX_3(t),$$

ou

$$\frac{dm(t)}{dt} = \lambda[EX_1(t)][EX_2(t)] + \lambda VarX_3(t), \quad (3.40)$$

onde $EX_1(t)$ e $EX_2(t)$ são o número esperado de moléculas de A e B , respectivamente, e $VarX_3(t)$ é a variância do número de moléculas de C . A equação (3.40) também pode ser escrita como

$$\frac{dm(t)}{dt} = \lambda E[X_1(t)X_2(t)], \quad (3.41)$$

uma vez que a média do produto $X_1(t)X_2(t)$ é dada por

$$\begin{aligned}
E[X_1(t)X_2(t)] &= E[(x_{10} - X_3(t))(x_{20} - X_3(t))] \\
&= x_{10}x_{20} - (x_{10} + x_{20})EX_3(t) + EX_3^2(t) \\
&= x_{10}x_{20} - (x_{10} + x_{20})EX_3(t) + E^2X_3(t) + VarX_3(t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= x_{10}x_{20} - (x_{10} + x_{20})EX_3(t) + E^2X_3(t) + VarX_3(t) \\
&= EX_1(t)EX_2(t) + VarX_3(t). \tag{3.42}
\end{aligned}$$

Agora, geralmente, na prática, $VarX_3(t) \ll EX_1(t)EX_2(t)$, podendo portanto ser ignorada. Então, numa primeira aproximação de (3.40), teríamos

$$\frac{dm(t)}{dt} = \lambda[x_{10} - m(t)][x_{20} - m(t)], \tag{3.43}$$

que é a *lei de ação das massas!*, a qual é sabida apenas aproximadamente válida. A solução de (3.43) é dada por

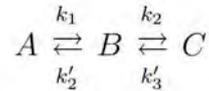
$$m(t) = \frac{e^{-\lambda x_{10}t} - e^{-\lambda x_{20}t}}{(1/x_{10})e^{\lambda - x_{10}t} - (1/x_{20})e^{\lambda - x_{20}t}}, \tag{3.44}$$

Assim, para valores pequenos de t , $m(t) \sim x_{10}x_{20}t$, e é fácil ver que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} m(t) = C^* = \min(x_{10}, x_{20}). \tag{3.45}$$

3.1.4 Sequência de reações monomoleculares

Embora o tratamento aqui não seja estocástico, esta seção servirá como uma espécie de introdução ao próximo tópico. Nós agora consideraremos um sequência finita de reações monomoleculares representada por



onde k_1 e k_2 são as taxas de formação, e k'_1 e k'_2 são as taxas das reações reversas. Seja $P_{x_1}(t)$, $P_{x_2}(t)$ e $P_{x_3}(t)$ a quantidade de substâncias A , B e C , respectivamente. Nós requeremos $\sum_{i=1}^3 P_{x_i} = M$, ou seja, há conservação de massa. As $P_{x_i}(t)$ não são probabilidades, mas podem ser interpretadas como sendo, especialmente requerendo $M = 1$. O sistema de equações diferenciais descrevendo o curso desta reação é dado por

$$\begin{aligned}
\frac{dP_{x_1}(t)}{dt} &= k'_2 P_{x_2}(t) - k_1 P_{x_1}(t) \\
\frac{dP_{x_2}(t)}{dt} &= k_1 P_{x_1}(t) - (k_2 + k'_2) P_{x_2}(t) + k'_3 P_{x_3}(t) \\
\frac{dP_{x_3}(t)}{dt} &= k_2 P_{x_2}(t) - k'_3 P_{x_3}(t). \tag{3.46}
\end{aligned}$$

Este sistema de equações deve ser resolvida levando em conta as condições iniciais

$$P_{x_i}(0) = x_{i0}, \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.47)$$

Seja $Q_{x_i}(s) = \mathcal{L}\{P_{x_i}(t)\}$ a transformada de Laplace de $P_{x_i}(t)$. Assim, aplicando a transformada de Laplace em (3.46) e usando (3.47), chegamos no seguinte sistema de equações

$$\begin{aligned} (k_1 + s)Q_{x_1}(s) - k'_2 Q_{x_2}(s) &= x_{10} \\ -k_1 Q_{x_1}(s) + (k_2 + k'_2 + s)Q_{x_2}(s) - k'_3 Q_{x_3}(s) &= x_{20} \\ -k_2 Q_{x_2}(s) + (k'_3 + s)Q_{x_3}(s) &= x_{30}. \end{aligned} \quad (3.48)$$

Chamamos de D o determinante

$$D = \begin{vmatrix} k_1 + s & -k'_2 & 0 \\ -k_1 & k_2 + k'_2 + s & -k'_3 \\ 0 & -k_2 & k'_3 + s \end{vmatrix}. \quad (3.49)$$

Assim, resolvendo o sistema de equações algébricas em (3.49), nós temos

$$\begin{aligned} Q_{x_1}(s) &= \frac{\begin{vmatrix} x_{10} & -k'_2 & 0 \\ x_{20} & k_2 + k'_2 + s & -k'_3 \\ x_{30} & -k_2 & k'_3 + s \end{vmatrix}}{D} \\ Q_{x_2}(s) &= \frac{\begin{vmatrix} k_1 + s & x_{10} & 0 \\ -k_1 & x_{20} & -k'_3 \\ 0 & x_{30} & k'_3 + s \end{vmatrix}}{D} \\ Q_{x_3}(s) &= \frac{\begin{vmatrix} k_1 + s & -k'_2 & x_{10} \\ -k_1 & k_2 + k'_2 + s & x_{20} \\ 0 & -k_2 & x_{30} \end{vmatrix}}{D}. \end{aligned} \quad (3.50)$$

Em cada caso acima, o grau do numerador é menor do que o grau do denominador e assim nós podemos expandir em frações parciais para obter uma solução da forma

$$Q_{x_i}(s) = \sum_{j=1}^3 \frac{c_{ij}}{s - s_j}, \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.51)$$

onde s_1 , s_2 e s_3 são as raízes do determinante D e os c_{ij} 's são constantes. Claramente, $s = 0$ é uma raiz; denote esta raiz por s_3 . Aplicando a transformada inversa, nós obtemos

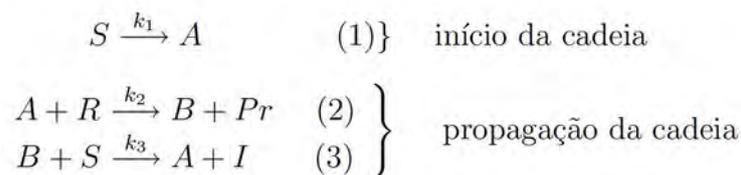
$$P_{x_i}(t) = \sum_{j=1}^2 c_{ij} e^{s_j t} + c_{i3}, \quad i = 1, 2, 3. \quad (3.52)$$

3.1.5 Reação em cadeia

Nesta seção, vamos tratar de dois casos de reação em cadeia, que são exemplos um pouco mais complicados que as reações tratadas nas seções anteriores. A abordagem desenvolvida aqui foi primeiramente tratada por Singer [15], e ilustra uma aplicação dos métodos estocásticos a esquemas de reação relativamente complexos.

Uma reação em cadeia sem ramificação

Nós consideramos agora uma reação em cadeia sem ramificação que pode ser descrita pelo seguinte esquema



Na reação acima, o passo 1 representa a formação de uma molécula ativa A a partir de uma substância S por uma reação de primeira ordem, o passo 2 representa uma reação de segunda ordem entre A e o reagente R , a qual gera um produto Pr e uma molécula ativa B , e o passo 3 representa uma reação de segunda ordem entre B e S que gera A e uma substância inerte I . Por fim, k_i é a constante de taxa de reação associada ao i -ésimo passo.

Denote por $P(x_1, x_2, x_3, t)$ a probabilidade de que o número de A , B e Pr moléculas no sistema no tempo t seja x_1 , x_2 e x_3 , respectivamente. Em $t = 0$, considera s e r como denotando o número de S e R moléculas presente no sistema, e considera que neste tempo não há moléculas do tipo A , B e Pr . Para derivar o sistema de equação diferencial governando o curso da reação, é necessário considerar as possíveis transições no intervalo de tempo $(t, t + dt)$ que saem do estado (x_1, x_2, x_3) para outros estados e as transições que trazem de volta o sistema de outros estados para o estado (x_1, x_2, x_3) . As transições de (x_1, x_2, x_3) em outros estados e as probabilidades associadas são

$$P((x_1, x_2, x_3) \rightarrow (x_1 + 1, x_2, x_3)) = k_1(s - x_1 - x_2)dt + o(dt)$$

$$\begin{aligned}
P((x_1, x_2, x_3) \rightarrow (x_1 - 1, x_2 + 1, x_3 + 1)) &= k_2(r - x_3)x_1 dt + o(dt) \\
P((x_1, x_2, x_3) \rightarrow (x_1 + 1, x_2 - 1, x_3)) &= k_3(s - x_1 - x_2)x_2 dt + o(dt). \quad (3.53)
\end{aligned}$$

As transições levando ao estado (x_1, x_2, x_3) a partir de outros estados e as probabilidades associadas são

$$\begin{aligned}
P((x_1 - 1, x_2, x_3) \rightarrow (x_1, x_2, x_3)) &= k_1(s - x_1 + 1 - x_2) dt + o(dt) \\
P((x_1 + 1, x_2 - 1, x_3 - 1) \rightarrow (x_1, x_2, x_3)) &= k_2(r - x_3 + 1)(x_1 + 1) dt + o(dt) \\
P((x_1 - 1, x_2 + 1, x_3) \rightarrow (x_1, x_2, x_3)) &= k_3(s - x_1 - x_2)(x_2 + 1) dt + o(dt). \quad (3.54)
\end{aligned}$$

Usando (3.53) e (3.54), nós podemos escrever as equações diferenciais descrevendo a reação por

$$\begin{aligned}
\frac{dP(x_1, x_2, x_3, t)}{dt} &= k_1(s - x_1 + 1 - x_2)P(x_1 - 1, x_2, x_3, t) - k_1(s - x_1 - x_2)P(x_1, x_2, x_3, t) \\
&\quad + k_2(r - x_3 + 1)(x_1 + 1)P(x_1 + 1, x_2 - 1, x_3 - 1, t) \\
&\quad \quad - k_2(r - x_3)x_1P(x_1, x_2, x_3, t) \\
&\quad + k_3(s - x_1 - x_2)(x_2 + 1)P(x_1 - 1, x_2 + 1, x_3, t) \\
&\quad \quad - k_3(s - x_1 - x_2)x_2P(x_1, x_2, x_3, t). \quad (3.55)
\end{aligned}$$

Seja agora

$$F(s_1, s_2, s_3, t) = \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} P(x_1, x_2, x_3, t) s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} \quad (3.56)$$

a função geradora das probabilidades $P(x_1, x_2, x_3, t)$. De (3.55) nós obtemos a equação diferencial parcial para a função geradora (ver Apêndice)

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} &= k_1(s_1 - 1) \left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \\
&\quad + k_2(s_2 s_3 - s_1) \frac{\partial}{\partial s_1} \left[\left(r - s_3 \frac{\partial}{\partial s_3} \right) F \right] \\
&\quad + k_3(s_1 - s_2) \frac{\partial}{\partial s_2} \left[\left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - 1 \right) F \right] \quad (3.57)
\end{aligned}$$

A equação (3.57) pode ser simplificada se nós usarmos o fato de que durante os estágios iniciais da reação (que constitui um interesse primário)

$x_1, x_2, x_3 \ll r, s$. Nós podemos, portanto, introduzir as seguintes aproximações para (3.53) e (3.54):

$$\begin{aligned} k_1(s - x_1 - x_2) &\sim k_1 s \\ k_2(r - x_3)x_1 &\sim k_2 r x_1 \\ k_3(s - x_1 - x_2)x_2 &\sim k_3 s x_2 \end{aligned} \quad (3.58)$$

e

$$\begin{aligned} k_1(s - x_1 + 1 - x_2) &\sim k_1 s \\ k_2(r - x_3 + 1)(x_1 + 1) &\sim k_2 r (x_1 + 1) \\ k_3(s - x_1 - x_2)(x_2 + 1) &\sim k_3 s (x_2 + 1). \end{aligned} \quad (3.59)$$

Introduzindo estas aproximações em (3.57), nós obtemos (ver Apêndice)

$$\frac{\partial F}{\partial t} = k_1 s (s_1 - 1) F + k_2 r (s_2 s_3 - s_1) \frac{\partial F}{\partial s_1} + k_3 s (s_1 - s_2) \frac{\partial F}{\partial s_2}. \quad (3.60)$$

Esta equação deve ser resolvida com as condições de fronteira

$$F(0, 0, 0, 0) = 1, \quad F(1, 1, 1, t) = 1, \quad (3.61)$$

pois $x_i = 0$ ($i = 1, 2, 3$) quando $t = 0$, e $\sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} P(x_1, x_2, x_3, t) = 1$.

Empregando os métodos padrões da teoria das equações diferenciais parciais de primeira ordem, encontramos

$$\begin{aligned} \log F &= \frac{\alpha k_1 s [k_3 s s_1 + (\alpha k_3 s + k_2 r + k_3 s) s_2]}{k_3 s (\alpha - 1) (2\alpha k_3 s + k_2 r - k_3 s)} (\exp[k_3 s (\alpha - 1) t] - 1) \\ &+ \frac{k_1 s (s_1 - \alpha s_2) (k_3 s \alpha + k_2 r - k_3 s)}{(2\alpha k_3 s + k_2 r - k_3 s) (\alpha k_3 s + k_2 r)} (1 - \exp[-(k_2 r + \alpha k_3 s) t]) - k_1 s t \end{aligned} \quad (3.62)$$

Em (3.62), nós colocamos α igual a raiz positiva de $\xi^2 + (k_2 r - k_3 s)/k_3 s \xi - (k_2 r/k_3 s) s_3 = 0$.

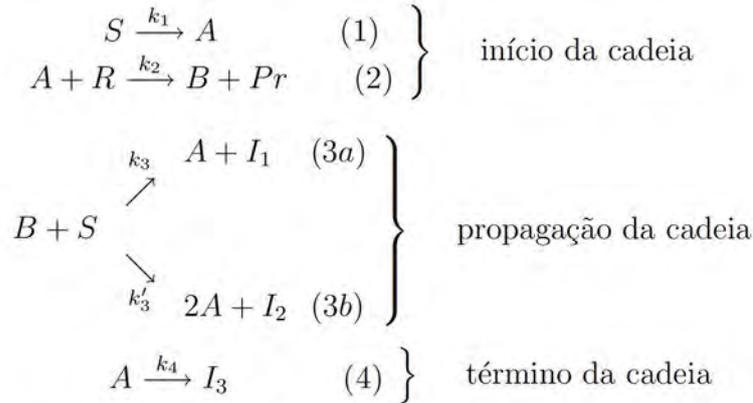
Como vemos, a expressão para a função geradora é difícil de trabalhar para obter uma expressão explícita para $P(x_1, x_2, x_3, t)$. Entretanto, os momentos, que geram informações importantes, podem ser obtidos da maneira habitual. Considere o número esperado de moléculas de Pr no sistema, denotado por $m(x_3, t)$. Então

$$\begin{aligned} m(x_3, t) &= \left. \frac{\partial \log F}{\partial s_3} \right|_{s_1=s_2=s_3=1} \\ &= A_1 t + A_2 t^2 - A_3 (1 - \exp[-(k_2 r + k_3 s) t]), \end{aligned} \quad (3.63)$$

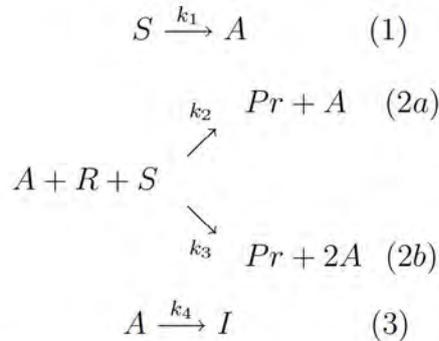
onde $A_1 = (k_1 s (k_2 r)^2)/(k_2 r + k_3 s)^2$, $A_2 = (k_1 k_2 k_3 r s^2)/2(k_2 r + k_3 s)$, e $A_3 = (k_1 s (k_2 r)^2)/(k_2 r + k_3 s)^3$. Expressões similares podem ser encontradas para $m(x_1, t)$ e $m(x_2, t)$.

Uma reação em cadeia com ramificação

Nós agora consideramos o esquema de reação



Este esquema de reação difere do considerado na última seção pela presença de uma ramificação no passo 3b e o passo 4 de término da cadeia. Uma análise completa desta cadeia é bastante complicada. Nós vamos estudar aqui um caso especial que é obtido quando é assumido que os passos 3a e 3b são rápidos comparados com os outros passos. Neste caso, a quantidade de B não influencia na reação, que se torna



O tratamento matemático que segue é bastante análogo ao empregado na seção anterior. Denotamos por $P(x_1, x_2, t)$ a probabilidade de que o número de moléculas de A e Pr no sistema no tempo t seja x_1 e x_2 , respectivamente. I é uma substância inerte e não interfere na reação. Como antes, seja s e r o número de moléculas de S e R no sistema em $t = 0$.

As transições que saem do estado (x_1, x_2) para outros estados, e as probabilidades associadas, são:

$$P((x_1, x_2) \rightarrow (x_1 + 1, x_2)) = k_1(s - x_1 - x_2)dt + o(dt)$$

$$P((x_1, x_2) \rightarrow (x_1, x_2 + 1)) = k_2(r - x_2)x_1dt + o(dt)$$

$$\begin{aligned}
P((x_1, x_2) \rightarrow (x_1 + 1, x_2 + 1)) &= k_3(r - x_2)x_1 dt + o(dt) \\
P((x_1, x_2) \rightarrow (x_1 - 1, x_2)) &= k_4x_1 dt + o(dt).
\end{aligned} \tag{3.64}$$

Para as transições para o estado (x_1, x_2) , nós temos

$$\begin{aligned}
P((x_1 - 1, x_2) \rightarrow (x_1, x_2)) &= k_1(s - x_1 + 1 - x_2)dt + o(dt) \\
P((x_1, x_2 - 1) \rightarrow (x_1, x_2)) &= k_2(r - x_2 + 1)x_1 dt + o(dt) \\
P((x_1 - 1, x_2 - 1) \rightarrow (x_1, x_2)) &= k_3(r - x_2 + 1)(x_1 - 1)dt + o(dt) \\
P((x_1 + 1, x_2) \rightarrow (x_1, x_2)) &= k_4(x_1 + 1)dt + o(dt).
\end{aligned} \tag{3.65}$$

Se nós assumirmos que $x_1, x_2 \ll r, s$ durante os estágios iniciais da reação, as probabilidades dadas acima podem ser aproximadas por

$$\begin{aligned}
k_1(s - x_1 - x_2) &\sim k_1s & k_3(r - x_2)x_1 &\sim k_3rx_1 \\
k_2(r - x_2)x_1 &\sim k_2rx_1 & k_4x_1 &\sim k_4x_1
\end{aligned} \tag{3.66}$$

e

$$\begin{aligned}
k_1(s - x_1 + 1 - x_2) &\sim k_1s & k_3(r - x_2 + 1)(x_1 - 1) &\sim k_3r(x_1 - 1) \\
k_2(r - x_2 + 1)x_1 &\sim k_2rx_1 & k_4(x_1 + 1) &\sim k_4(x_1 + 1)
\end{aligned} \tag{3.67}$$

A equação diferencial que descreve o sistema com esta aproximação é dada por

$$\begin{aligned}
\frac{dP(x_1, x_2, t)}{dt} &= k_1sP(x_1 - 1, x_2, t) - k_1sP(x_1, x_2, t) + k_2rx_1P(x_1, x_2 - 1, t) \\
&\quad - k_2rx_1P(x_1, x_2, t) + k_3r(x_1 - 1)P(x_1 - 1, x_2 - 1, t) \\
&\quad - k_3rx_1P(x_1, x_2, t) + k_4(x_1 + 1)P(x_1 + 1, x_2, t) - k_4x_1P(x_1, x_2, t).
\end{aligned} \tag{3.68}$$

Colocando

$$F(s_1, s_2, t) = \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} P(x_1, x_2, t) s_1^{x_1} s_2^{x_2}, \tag{3.69}$$

notamos que

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F}{\partial t} &= \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} \frac{dP}{dt} s_1^{x_1} s_2^{x_2} = \\
&= k_1s \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} P(x_1 - 1, x_2, t) - k_1s \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} P(x_1, x_2, t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& +k_2r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} x_1 P(x_1, x_2 - 1, t) - k_2r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} x_1 P(x_1, x_2, t) \\
& +k_3r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} (x_1 - 1) P(x_1 - 1, x_2 - 1, t) - k_3r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} x_1 P(x_1, x_2, t) \\
& +k_4 \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} (x_1 + 1) P(x_1 + 1, x_2, t) - k_4 \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} x_1 P(x_1, x_2, t) = \\
& = k_1s \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2} P(x_1, x_2, t) - k_1sF \\
& +k_2r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2+1} x_1 P(x_1, x_2, t) - k_2rs_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} \\
& +k_3r \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2+1} ((x_1 + 1) - 1) P(x_1, x_2, t) - k_3rs_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} \\
& +k_4 \sum_{x_1, x_2=0}^{\infty} s_1^{x_1-1} s_2^{x_2} ((x_1 - 1) + 1) P(x_1, x_2, t) - k_4s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} = \\
& = k_1ss_1F - k_1sF + k_2rs_2s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} - k_2rs_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} \\
& +k_3rs_1s_2s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} - k_3rs_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} + k_4s_1^{-1}s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} - k_4s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1},
\end{aligned}$$

logo

$$\frac{\partial F}{\partial t} = k_1s(s_1 - 1)F + [k_2r(s_2 - 1)s_1 + k_3r(s_1s_2 - 1)s_1 + k_4(1 - s_1)] \frac{\partial F}{\partial s_1}. \quad (3.70)$$

A solução de (3.70) quando $F(0, 0, 0) = F(1, 1, t) = 1$ é

$$\begin{aligned}
\log F & = k_1s\{(\alpha - 1)t + (k_3rs_2)^{-1} \log(\alpha - \beta) \\
& - (k_3rs_2)^{-1} \log[s_1 - \beta - (s_1 - \alpha) \exp\{-(\alpha - \beta)k_3rs_2t\}]\} \quad (3.71)
\end{aligned}$$

Na solução acima, α e β são as raízes de

$$\xi^2 + \left(\frac{k_2}{k_3} - \frac{k_2r + k_3r + k_4}{k_3rs_2} \right) \xi + \frac{k_4}{k_3rs_2} = 0 \quad (3.72)$$

Como no caso prévio, (3.71) é difícil de tratar, mas os momentos podem ser obtidos. Considerando $m(x_2, t)$ o número esperado de moléculas Pr no sistema, nós temos

$$m(x_2, t) = \left. \frac{\partial \log F}{\partial s_2} \right|_{s_1=s_2=1} = \frac{k_1s(k_2r + k_3r)}{k_3r - k_4} \frac{\exp\{(k_3r - k_4)t - 1\}}{(k_3r - k_4) - t} \quad (3.73)$$

3.2 Canais iônicos de membrana

Toda célula possui em sua membrana celular canais iônicos, que podem ser considerados como poros na mesma, originados a partir de uma macromolécula,³ comunicando assim o meio extracelular com o meio intracelular. O leitor interessado em saber mais sobre a biologia dos canais iônicos deve consultar qualquer livro texto padrão de bioquímica ou fisiologia (como, por exemplo, [16]), enquanto que uma abordagem mais detalhada e avançada pode ser encontrada em Hille [17]. Estes canais são seletivos, de forma que permitem a passagem de íons específicos através da membrana, e esta passagem é movida por um processo passivo originado de duas fontes: (i) do gradiente de concentração do íon entre o interior celular e o meio onde esta se encontra e (ii) do potencial da membrana, ou seja, da influência da diferença de despolarização entre o exterior e o interior celular sobre a carga elétrica do íon.

Um dos problemas mais estudados em fisiologia é a regulação de tais correntes iônicas. De fato, o controle de tais correntes é vital para o funcionamento celular (ver Capítulo 5 para a importância de tais canais em no neurônio). A célula usa estes canais, junto com processos ativos⁴ de transporte através da membrana plasmática, para manter o meio intracelular diferente do meio extracelular, influenciando assim no potencial de membrana. O potencial de membrana tem importância fundamental para o comportamento celular e para a comunicação entre células. De nota, cabe citar que a ação de muitos fármacos se deve por agirem nos canais iônicos, como por exemplo os anestésicos que classicamente bloqueiam as correntes iônicas e a comunicação do sinal de dor.

Um canal iônico é nomeado de acordo com o íon ao qual ele é mais permeável em circunstâncias usuais, por exemplo, um canal de sódio, um canal de potássio. Um canal nem sempre se encontra permeável, e fisicamente podemos encontrá-lo em diferentes configurações macromoleculares que caracterizam o estado do canal como sendo o de aberto ou fechado, ou em níveis intermediários aos dois (chamados também de estados de aberto e fechado). As mudanças de estado do canal são influenciadas por uma série de fatores, dependendo do canal, como por exemplo hormônios, neurotrans-

³Uma membrana plasmática é formada a partir de uma bicamada lipídica, enquanto que os canais iônicos são formados principalmente por proteínas que atravessam esta bicamada.

⁴As palavras ativo e passivo são usadas neste contexto em biologia no sentido de com ou sem gasto de energia, respectivamente. O exemplo clássico de um transporte ativo constitui a bomba de sódio (Na^+) e potássio (K^+), que põe pra fora da célula três íons de Na^+ trazendo para dentro dois íons de K^+ , utilizando a quebra do ATP como fonte de energia (chamada assim de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$).

missores,⁵ e potencial de membrana (estes últimos também chamados de dependente de voltagem, ou *voltage-gated*). O diâmetro de um canal é da ordem de cerca de 6 Å (1 Å = 10⁻¹⁰m), que pode ser comparado com a grossura de uma membrana, de cerca de 100 Å. A sua densidade espacial pode variar; canais de sódio, por exemplo, estão presentes numa densidade de 300 por micrômetro quadrado no axônio de lula e de 3000 por micrômetro quadrado em neurônios de sapo.

Uma descoberta importante a cerca dos canais iônicos foi feita por Neher e Sakmann em 1976, que conseguiram analisar a corrente elétrica através de uma experiência com um único canal iônico. A corrente mostrava passos aleatórios, de zero a vários picoampéres, refletindo os estados de fechado e aberto. Algumas das quantidades buscadas eram a da condutância unitária, as características do tempo no qual o canal permanecia aberto, e a densidade dos canais. Os modelos matemáticos se tornaram portanto úteis pelas seguintes razões: (a) nem todos os canais podem ser isolados, de forma que inferência a partir de resultados grosseiros de vários canais são usados para obter parâmetros de um único canal; (b) os vários esquemas de reação para a ligação com fármacos e de transição entre os vários estados de aberto e fechado levam a diferentes previsões, que muitas vezes podem ser testadas experimentalmente, levando à formulação de uma teoria mais consistente sobre um determinado canal.

Os modelos para a abertura e fechamento de canais individuais assumem a forma de uma cadeia de Markov de tempo contínuo. Como já mencionado, tais modelos apresentam maior importância em aplicações práticas do que sofisticação matemática em si. Eles foram empregados no presente contexto em por exemplo [18]-[21]. Denotamos por $\{X(t), t \geq 0\}$ um processo de Markov com estados $\{1, 2, \dots, n\} = S$, e por $\mathbf{P}(t)$ a matriz de probabilidades de transição, que é assumida estacionária,

$$P_{ij}(t) = P(X(s+t) = j | X(s) = i), \quad i, j \in S, \quad s, t \geq 0,$$

e satisfaz as equações de Kolmogorov *backward*

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{P}$$

e *forward*

$$\frac{d\mathbf{P}}{dt} = \mathbf{P}\mathbf{A},$$

⁵Muitos receptores de membrana, que são proteínas nas quais um hormônio ou um neurotransmissor se liga, estão vinculados a um canal iônico. Após a ligação, ocorrem mudanças estruturais da macromolécula, mudando a sua configuração com consequente mudança de estado.

onde a matriz infinitesimal \mathbf{A} é definida por (ver Apêndice)

$$\mathbf{A} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\mathbf{P}(dt) - \mathbf{I}}{dt}$$

. E os seguintes resultados são válidos

(i) O intervalo de tempo gasto em qualquer estado (não absorvente) um vez entrado nele é distribuído exponencialmente com média $-a_{ii}^{-1}$ (ver Apêndice).

(ii) Se $\mathbf{p}(t)$ é um vetor de probabilidades,

$$p_i(t) = P(X(t) = i), \quad i \in S,$$

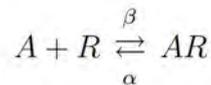
então

$$\mathbf{p}(t) = \mathbf{p}(0)\mathbf{P}(t).$$

(iii) Uma vez que $\dot{\mathbf{p}} = \mathbf{p}(0)\dot{\mathbf{P}}(t) = \mathbf{p}(0)\mathbf{P}(t)\mathbf{A} = \mathbf{p}\mathbf{A}$, se uma distribuição estacionária limite existe, ela pode ser encontrada resolvendo $\mathbf{p}\mathbf{A} = \mathbf{0}$.

3.2.1 Um canal de dois estados

A teoria clássica da ação de drogas consiste no seguinte esquema de reação simples



onde A representa uma molécula agonista (um fármaco) não ligada, R corresponde ao receptor não ligado ao agonista, considerado como estando no estado fechado (estado dois), e AR representa o complexo agonista-receptor, correspondendo à configuração macromolecular do canal no estado aberto (estado um). Como já mencionado nas seções acima para reações químicas, na teoria determinística, α e β são constantes de taxa, enquanto que na abordagem estocástica eles são definidos por

$$P(\text{canal aberto em } t \rightarrow \text{fechado em } t + dt) = \alpha dt + o(dt)$$

$$P(\text{canal fechado em } t \rightarrow \text{aberto em } t + dt) = \beta dt + o(dt) \quad (3.74)$$

A matriz \mathbf{A} neste caso é definida por

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\alpha & \alpha \\ \beta & -\beta \end{pmatrix}, \quad (3.75)$$

e a probabilidade do canal estar aberto ($p_1(t)$) em t é

$$p_1(t) = \frac{\beta}{\beta + \alpha} + \left(p_1(0) - \frac{\beta}{\beta + \alpha} \right) e^{-(\alpha+\beta)t}, \quad (3.76)$$

enquanto que a probabilidade de estar fechado ($p_2(t)$) é dada por

$$p_2(t) = \frac{\alpha}{\beta + \alpha} + \left(p_2(0) - \frac{\alpha}{\beta + \alpha} \right) e^{-(\alpha+\beta)t}. \quad (3.77)$$

Para ver isto, a partir deste \mathbf{A} dado, obtemos as equações *forward* para $p_{11}(t)$ da forma

$$\frac{dp_{11}(t)}{dt} = -\alpha p_{11}(t) + \beta p_{12}(t) = -\alpha p_{11}(t) + \beta(1 - p_{11}(t)).$$

Que é facilmente resolvida gerando $p_{11}(t) = \frac{\beta}{\beta+\alpha} + \left(p_{11}(0) - \frac{\beta}{\beta+\alpha} \right) e^{-(\alpha+\beta)t}$. Analogamente, para o processo começando no estado 2, teríamos:

$$\frac{dp_{21}(t)}{dt} = -\alpha p_{21}(t) + \beta p_{22}(t) = -\alpha p_{21}(t) + \beta(1 - p_{21}(t)),$$

fornecendo a solução $p_{21}(t) = \frac{\beta}{\beta+\alpha} + \left(p_{21}(0) - \frac{\beta}{\beta+\alpha} \right) e^{-(\alpha+\beta)t}$. Lembrando que $P_0 = \mathbf{I}$, ou seja $p_{11}(0) = 1$ e $p_{21}(0) = 0$, e que $(p_1(t), p_2(t)) = \mathbf{p} = \mathbf{p}(0)\mathbf{P}(t) = (p_1(0), p_2(0))\mathbf{P}(t)$, temos então que $p_1(t) = p_1(0)p_{11}(t) + p_2(0)p_{21}(t) = p_1(0)p_{11}(t) + (1 - p_1(0))p_{21}(t)$, ou seja

$$p_1(t) = p_1(0) \left[\frac{\beta}{\beta + \alpha} + \frac{\alpha}{\beta + \alpha} e^{-(\alpha+\beta)t} \right] + (1 - p_1(0)) \left[\frac{\beta}{\beta + \alpha} - \frac{\beta}{\beta + \alpha} e^{-(\alpha+\beta)t} \right]$$

fornecendo o resultado afirmado. O cálculo da probabilidade do canal estar fechado é feito de maneira análoga. No capítulo de Apêndice é mostrado a obtenção de tais soluções via diagonalização da matriz \mathbf{A} para obtenção de sua exponencial.

Chamando $X(t)$ o número de canais abertos, então $p_1(t) = P(X(t) = 1)$ e $p_2(t) = P(X(t) = 0)$. Quando $t \rightarrow \infty$, X claramente tem distribuição estacionária $\tilde{\mathbf{p}}$ dada por

$$\tilde{\mathbf{p}} = \left(\frac{\beta}{\beta + \alpha}, \frac{\alpha}{\beta + \alpha} \right). \quad (3.78)$$

Alternativamente, se $p_1(0)$ e $p_2(0)$ são iguais aos valores estacionários, então o processo resultante neste caso especial, denotado por $\hat{X}(t)$, é estritamente

estacionário. Se a condutância unitária (do canal aberto) é a , então a condutância em t é dada por a vezes $\hat{X}(t)$, pois antes da análise do experimento, o processo já estava “rodando” desde muito tempo, o que pode ser considerado como tendo iniciado com as probabilidades estacionárias. Muitas vezes, é desejável fazer experimentos com o controle fixo da despolarização/voltagem celular (*voltage clamp*) para eliminar correntes capacitativas, além de outros efeitos. Neste caso, se a voltagem é fixa em V e o potencial de Nernst⁶ do íon em estudo é V_i , então a corrente é dada por

$$\hat{I}(t) = a(V - V_i)\hat{X}(t). \quad (3.79)$$

Esta corrente tem as seguintes propriedades:

(a) Média:

$$E\hat{I}(t) = a(V - V_i)E\hat{X}(t) = \frac{a(V - V_i)\beta}{\alpha + \beta}. \quad (3.80)$$

(b) Variância:

$$Var\hat{I}(t) = E\hat{I}(t)^2 - E^2\hat{I}(t) = a^2(V - V_i)^2 EX^2 - \frac{a^2(V - V_i)^2\beta}{(\alpha + \beta)^2} = \frac{a^2(V - V_i)^2\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2}. \quad (3.81)$$

(c) Covariância⁷

$$\begin{aligned} C(\tau) &\equiv Cov(\hat{I}(t), \hat{I}(t + \tau)) = E(\hat{I}(t)\hat{I}(t + \tau)) - E(\hat{I}(t))E(\hat{I}(t + \tau)) \\ &= a^2(V - V_i)^2 E(\hat{X}(t)\hat{X}(t + \tau)) - \frac{a^2(V - V_i)^2\beta^2}{(\alpha + \beta)^2} \\ &= a^2(V - V_i)^2 P(\hat{X}(t + \tau) = 1, \hat{X}(t) = 1) - \frac{a^2(V - V_i)^2\beta^2}{(\alpha + \beta)^2} \end{aligned}$$

⁶Uma das mais importantes equações em eletrofisiologia é a equação do potencial de Nernst, a qual descreve como uma diferença na concentração iônica entre duas fases (meio intra e extra celular, por exemplo) pode resultar numa diferença de potencial entre as duas. O potencial de Nernst de um íon i é dado por $V_i = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[i]_{ex}}{[i]_{in}} \right)$, onde $[i]_{in}$ representa a concentração interna, $[i]_{ex}$ a concentração externa, T é a temperatura absoluta, F é a constante de Faraday, R é a constante dos gases, e z é a carga do íon. A derivação desta equação pode ser encontrada em muitos livros básicos de físico-química, como, por exemplo, [22].

⁷Muitas vezes é conveniente definir a função de covariância $C(\tau)$ de um processo $X(t)$ por $C(\tau) \equiv Cov(X(t), X(t + \tau)) \equiv E[(X(t) - EX(t))(X(t + \tau) - EX(t + \tau))]$ sempre que este resultado não depender de t e $EX(t) = m$ constante independente de t . Um processo satisfazendo estas condições é chamado de *fracamente estacionário*. A função de covariância é uma medida da influência dos valores obtidos em qualquer tempo nos tempos futuros.

$$\begin{aligned}
&= a^2(V - V_i)^2 P(\hat{X}(t + \tau) = 1 | \hat{X}(t) = 1) P(\hat{X}(t) = 1) - \frac{a^2(V - V_i)^2 \beta^2}{(\alpha + \beta)^2} \\
&= a^2(V - V_i)^2 p_{11}(\tau) \frac{\beta}{\alpha + \beta} - \frac{a^2(V - V_i)^2 \beta^2}{(\alpha + \beta)^2} \\
&= a^2(V - V_i)^2 \left[\frac{\beta}{\beta + \alpha} + \frac{\alpha}{\beta + \alpha} e^{-(\alpha + \beta)(\tau)} \right] \frac{\beta}{\alpha + \beta} - \frac{a^2(V - V_i)^2 \beta^2}{(\alpha + \beta)^2} \\
&= \frac{a^2(V - V_i)^2 \alpha \beta}{(\alpha + \beta)^2} e^{-(\alpha + \beta)(\tau)}. \tag{3.82}
\end{aligned}$$

(d) Densidade espectral:

$$\begin{aligned}
f_{\hat{I}}(w) &= \int C(\tau) e^{-i2\pi w \tau} d\tau = \int \frac{a^2(V - V_i)^2 \alpha \beta}{(\alpha + \beta)^2} e^{-(\alpha + \beta)\tau} e^{-i2\pi w \tau} d\tau = \\
&= \frac{a^2(V - V_i)^2 \alpha \beta}{\pi(\alpha + \beta)} \cdot \frac{1}{(\alpha + \beta)^2 + w^2}, \tag{3.83}
\end{aligned}$$

a qual é chamada de uma *Lorentziana*. A frequência w_c satisfazendo

$$f(w_c) = \frac{1}{2} f(0)$$

é chamada de *corner frequency* e aqui é dada por $w_c = \alpha + \beta$. Assim, $\alpha + \beta$ pode ser facilmente obtida da densidade espectral, a qual é rotineiramente obtida experimentalmente pelo uso de filtros de banda estreitos.

(d) Tempos de espera. Os tempos gastos por um canal iônico nos estados fechado e aberto são variáveis aleatórias distribuídas exponencialmente com média $1/\alpha$ e $1/\beta$, respectivamente (ver Apêndice). A soma destas variáveis (independentes) é o tempo entre abertura e fechamento consecutivo, e tem densidade⁸

$$\int_0^t \alpha e^{-\alpha(t-y)} \beta e^{-\beta y} dy = \frac{\alpha \beta}{(\beta - \alpha)} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}), \quad \alpha \neq \beta, \tag{3.84}$$

e também é de interesse aos fisiologistas.

A partir destas expressões, e de resultados experimentais para a corrente de um único canal, é possível, se o modelo é válido e $V - V_i$ é sabido, estimar α e β a partir da distribuição do tempo gasto nos estados aberto e fechado, a condutância a seria obtida da média obtida em (3.80), e então é possível verificar o valor de $\alpha + \beta$ obtido da densidade espectral e de a obtido da variância.

⁸Para este cálculo, usamos o fato de que a função densidade de uma variável aleatória Z definida como a soma de duas variáveis aleatórias independentes X e Y com funções de densidade f_X e f_Y é dada pela convolução $f_Z(z) = (f_X * f_Y)(z) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} f_X(z-y) f_Y(y) dy$ (ver Apêndice, página 188).

3.2.2 Um canal de n -estados

Foi mostrado em alguns casos que uma cadeia de Markov de dois estados é inadequada para descrever um canal iônico. Por exemplo, a densidade espectral não pode ser aproximada por uma única Lorentziana. A modelo acima é então estendido para incluir diversos estados. Um esquema proposto é o de ter r estados aberto e $n - r$ estados fechados, conectados da seguinte forma

$$\underbrace{1 \rightleftharpoons 2 \rightleftharpoons 3 \rightleftharpoons \dots \rightleftharpoons r}_{\text{aberto}} \rightleftharpoons \underbrace{r + 1 \rightleftharpoons \dots \rightleftharpoons n - 1 \rightleftharpoons n}_{\text{fechado}},$$

onde as transições ocorrem apenas entre estados vizinhos. A matriz infinitesimal de $X(t)$ pode ser particionada como

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} \text{aberto} - \text{aberto} & \vdots & \text{aberto} - \text{fechado} \\ \dots & \dots & \dots \\ \text{fechado} - \text{aberto} & \vdots & \text{fechado} - \text{fechado} \end{pmatrix} \quad (3.85)$$

e é de fato tridiagonal. Em geral, as probabilidades absolutas podem ser escritas como

$$\mathbf{p}(t) = \mathbf{p}(\infty) + \mathbf{p}(0) \sum_{k=2}^n \mathbf{A}_k e^{\lambda_k t} \quad (3.86)$$

Aqui, a matriz \mathbf{A}_k é dada por

$$\mathbf{A}_k = \mathbf{u}_k \mathbf{v}_k, \quad (3.87)$$

onde \mathbf{u}_k é um autovetor coluna (à direita) de \mathbf{A} com autovalor λ_k , e \mathbf{v}_k é a k -ésima linha da matriz

$$[\mathbf{u}_1 \cdots \mathbf{u}_n]^{-1}. \quad (3.88)$$

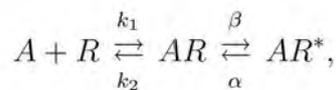
A função de covariância de $\hat{X}(t)$ é da forma

$$\text{Cov}(\hat{X}(s), \hat{X}(t)) = \text{const} \sum_{k=1}^n c_k e^{\lambda_k t}, \quad (3.89)$$

de forma que a densidade espectral é a soma de $n - 1$ Lorentzianas.

Exemplo

O seguinte esquema introduzido por del Castillo e Katz [23] foi proposto por Magleby e Stevens [24] para um canal iônico ativado por acetilcolina numa junção neuromuscular de sapo:



onde A é a acetilcolina, R é o receptor não ligado (fechado no estado 3), AR é o complexo fechado (estado 2) e AR^* é o complexo aberto. A matriz infinitesimal para a cadeia de Markov correspondente é dada por

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\alpha & \alpha & 0 \\ \beta & -(\beta + k_2) & k_2 \\ 0 & k_1 x_A & -k_1 x_A \end{pmatrix}, \quad (3.90)$$

onde x_A é a concentração do agonista.

3.2.3 Vários canais de dois estados

Consideramos agora uma área da membrana plasmática com vários canais iônicos e que a obtenção dos resultados experimentais da corrente fornece a soma das correntes dos canais individuais. Considerando N canais idênticos que agem independentemente e possuem apenas dois estados, então a corrente total, no regime estacionário, é dada por

$$\hat{I}(t) = N\hat{I}_i(t) \quad (3.91)$$

onde \hat{I}_i é como descrito anteriormente em (3.79). A média, variância, covariância, e densidade espectral são dadas por N vezes aquelas de um canal único, obtidas em (3.80), (3.81), (3.82) e (3.83). E estas observações possuem consequências importantes práticas, como, por exemplo

(i) uma vez que a densidade espectral obtida de vários canais tem a mesma forma que a de um único canal, é possível obter os valores de α e β a partir de resultados macroscópicos.

(ii) a fração entre a variância e a média obtidas com vários canais é a mesma do que para um canal, por (3.80) e (3.81)

$$\frac{Var\hat{I}(t)}{E\hat{I}(t)} = \frac{a(V - V_i)}{1 + (\alpha/\beta)} \simeq a(V - V_i), \quad (3.92)$$

onde foi assumido que $\alpha \gg \beta$, isto é, o tempo médio gasto no estado aberto é muito menor do que o gasto no estado fechado, que de fato é verdade para muitos canais. Assim, o valor de a para a condutância individual de um canal pode ser estimada a partir de resultados de vários canais.

Agora, o número de canais abertos em função do tempo constitui um processo de nascimento e morte, o qual nós denotaremos por $X_N(t)$, onde as

probabilidades infinitesimais de transição são dadas por

$$P(X_N(t+dt) = j | X_N(t) = k) = \begin{cases} 1 - (k\alpha + (N - k)\beta)dt + o(dt), & j = k, \\ (N - k)\beta dt + o(dt), & j = k + 1, \\ k\alpha dt + o(dt), & j = k - 1. \end{cases} \quad (3.93)$$

Definindo

$$p_k(t) = P(X_N(t) = k | X_N(0) = N_0), \quad (3.94)$$

onde $0 \leq k, N_0 \leq N < \infty$, temos que $p_k(t)$ satisfaz

$$\frac{dp_k}{dt} = (N - k + 1)\beta p_{k-1} - (k\alpha + (N - k)\beta)p_k + (k + 1)\alpha p_{k+1}, \quad (3.95)$$

com $p_{-1} = p_{N+1} = 0$ por definição. A função geradora de probabilidade

$$\phi(z, t) = \sum_{k=0}^N z^k p_k(t) \quad (3.96)$$

satisfaz

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi(z, t)}{\partial t} &= \sum_{k=0}^N z^k \frac{dp_k(t)}{dt} = \sum_{k=0}^N z^k (N - k + 1)\beta p_{k-1}(t) \\ &\quad - \sum_{k=0}^N z^k (k\alpha + (N - k)\beta)p_k(t) + \sum_{k=0}^N z^k (k + 1)\alpha p_{k+1}(t) \\ &= \beta \sum_{k=0}^N z^{k+1} (N - k)p_k(t) - \alpha z \frac{\partial \phi}{\partial z} + \beta z \frac{\partial \phi}{\partial z} - \beta N \phi + \alpha \sum_{k=0}^N z^{k-1} k p_k(t) \Rightarrow \\ &\quad \phi_t = \beta N(z - 1)\phi + (\alpha + (\beta - \alpha)z - \beta z^2)\phi_z. \end{aligned} \quad (3.97)$$

Resolvendo esta equação com a condição inicial $\phi(z, 0) = z^{N_0}$, chegamos a

$$\phi(z, t) = (\alpha + \beta)^{-N} [\alpha + \beta z + \alpha(z - 1)e^{-(\alpha + \beta)t}]^{N_0} [\alpha + \beta z - \beta(z - 1)e^{-(\alpha + \beta)t}]^{N - N_0}. \quad (3.98)$$

A partir desta, uma expressão explícita para a probabilidade de k canais abertos no tempo t pode ser obtida por $p_k(t) = \left. \frac{1}{k!} \frac{d^k \phi}{dz^k} \right|_{z=0}$, neste caso

$$\begin{aligned} p_k(t) &= \frac{(\alpha T + \beta)^{N_0} (\beta - \alpha T)^{N - N_0}}{(\alpha + \beta)^N} \times \\ &\times \sum_{j=0}^N \binom{N_0}{k - j} \binom{N - N_0}{j} \left(\frac{\alpha - \alpha T}{\beta + \alpha T} \right)^{N_0 - k + j} \left(\frac{\alpha + \beta T}{\beta - \beta T} \right)^{N - N_0 - j}, \end{aligned} \quad (3.99)$$

onde T é definido como $T = e^{-(\alpha+\beta)t}$.

Fazendo $t \rightarrow \infty$ temos $T \rightarrow 0$ e (3.99) fica

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow 0} p_k(t) &= \frac{\beta^N}{(\alpha + \beta)^N} \sum_{j=0}^N \binom{N_0}{k-j} \binom{N-N_0}{j} \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{N-k}, \\ &= \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right)^k \left(\frac{\alpha}{\alpha + \beta}\right)^{N-k} \sum_{j=0}^N \binom{N_0}{k-j} \binom{N-N_0}{j}. \end{aligned}$$

Logo, este processo é assintoticamente estacionário com distribuição binominal:

$$P(\hat{X}_N(t) = k) = \binom{N}{k} \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right)^k \left(\frac{\alpha}{\alpha + \beta}\right)^{N-k}, \quad k = 0, 1, \dots, N. \quad (3.100)$$

E, neste caso estacionário, a esperança será dada por⁹

$$E(\hat{X}_N(t)) = \sum_{k=0}^N k \binom{N}{k} \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right)^k \left(\frac{\alpha}{\alpha + \beta}\right)^{N-k} = \frac{N\beta}{\alpha + \beta} \quad (3.101)$$

Agora¹⁰

$$E(\hat{X}_N^2(t)) = \sum_{k=0}^N k^2 \binom{N}{k} \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right)^k \left(\frac{\alpha}{\alpha + \beta}\right)^{N-k} = N(N-1) \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right)^2 + \frac{N\beta}{\alpha + \beta}, \quad (3.102)$$

⁹Onde é usado o seguinte resultado

$$\begin{aligned} (x + y)^N &= \sum_{k=0}^N \binom{N}{k} x^k y^{N-k} \Rightarrow N(x + y)^{N-1} = \sum_{k=0}^N k \binom{N}{k} x^{k-1} y^{N-k} \text{ (derivando em } x) \\ &\Rightarrow Nx(x + y)^{N-1} = \sum_{k=0}^N k \binom{N}{k} x^k y^{N-k}, \end{aligned}$$

aplicado para $x = \frac{\beta}{\alpha + \beta}$ e $y = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$.

¹⁰Analogamente ao caso anterior

$$\begin{aligned} (x + y)^N &= \sum_{k=0}^N \binom{N}{k} x^k y^{N-k} \Rightarrow N(N-1)(x + y)^{N-1} = \sum_{k=0}^N k(k-1) \binom{N}{k} x^{k-2} y^{N-k} \\ &\Rightarrow N(N-1)x^2(x + y)^{N-1} + \sum_{k=0}^N k \binom{N}{k} x^k y^{N-k} = \sum_{k=0}^N k^2 \binom{N}{k} x^k y^{N-k}, \end{aligned}$$

aplicado para $x = \frac{\beta}{\alpha + \beta}$ e $y = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}$.

logo, a variância do processo estacionário será dada por

$$Var(\hat{X}_N(t)) = E(\hat{X}_N^2(t)) - (E\hat{X}_N(t))^2 = \frac{N\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2}. \quad (3.103)$$

Enquanto que no caso não estacionários pode-se mostrar que

$$E(X_N(t)) = \frac{N\beta}{\alpha + \beta}(1 - e^{-(\alpha+\beta)t}) + N_0e^{-(\alpha+\beta)t}, \quad (3.104)$$

e

$$\begin{aligned} Var(X_N(t)) &= \frac{N\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2} + \left(\frac{\alpha - \beta}{\alpha + \beta}\right) \left(N_0 - \frac{N\beta}{\alpha + \beta}\right) e^{-(\alpha+\beta)t} \\ &+ \left(\frac{N_0(\beta - \alpha)}{\alpha + \beta} - \frac{N\beta^2}{(\alpha + \beta)^2}\right) e^{-(\alpha+\beta)t}. \end{aligned} \quad (3.105)$$

Agora, quando o número de canais iônicos se torna grande, de forma que os caminhos amostrais de $X_N(t)$ se tornam relativamente suáveis, nós podemos aproximar um processo de nascimento e morte por um outro contínuo (ver Apêndice).

3.2.4 Ruído de voltagem

Quando um controle da voltagem celular não é realizado (de maneira que ela não permanece mais fixa), o potencial elétrico através da membrana celular flutua sob influências das aberturas e fechamentos aleatórios dos canais iônicos. Considerando uma célula cuja membrana possua capacitância C_m e condutância G_m , a voltagem $V(t)$ será determinada pela equação

$$C_m \frac{dV}{dt} + G_m V = \sum_{i=1}^m (V_i - V) g_{N_i}(t), \quad (3.106)$$

onde é assumido que há m espécies de íons com potenciais de Nernst V_i , $i = 1, \dots, m$ e $g_{N_i}(t)$ é a condutância devido aos N_i canais da i -ésima espécie. Se a condutância unitária é a_i , então cada processo $g_{N_i}(t)$ será dado por a_i vezes um processo de nascimento e morte, como descrito acima. A equação diferencial acima pode ser facilmente integrada quando os processos de nascimento e morte são substituídos pelas suas correspondentes aproximação por difusão. Quando há apenas uma espécie de íon com potencial de equilíbrio V_E e com N canais de condutância a , o potencial médio no estado de equilíbrio é dado por

$$EV_N(\infty) = V_E \left(\frac{\beta}{\alpha + \beta}\right) \left(\frac{\bar{G}}{G_m}\right), \quad (3.107)$$

onde $\bar{G} = aN$. Para mais detalhes e discussões, ver Tuckwell [25].

Capítulo 4

Infectologia

Uma das aplicações mais importantes dos processos estocásticos na área de biomedicina constitui a teoria matemática da epidemia das doenças infecciosas. O interesse reside tanto nas várias aplicações e implicações biológicas advindas dos modelos, como também no tipo de ferramenta matemática empregada. Em modelos de epidemia, muitas vezes teremos que as probabilidades de transição geralmente serão funções não lineares do tamanho da população, o que pode vir a gerar análises matemáticas complexas, mesmo com modelos que descritivamente sejam bastante simples.

Antes de iniciar os modelos, iremos resumidamente revisar algumas idéias envolvidas na epidemiologia das doenças infecciosas. Inicialmente, nós supomos que há um grupo de pessoas susceptíveis homogeneamente distribuído na população. Uma ou mais pessoas deste grupo contraem uma certa doença infecciosa que, no devido curso, pode ser passada para outros indivíduos susceptíveis. Em geral, nós assumimos que depois de ter contato com o objeto infectante, há um *período de latência* no qual a doença se desenvolve dentro do indivíduo, mas que ainda não pode ser transmitida aos demais. O período de latência é seguido por um *período infeccioso*, durante o qual a pessoa infectada, ou *infectivo* como é então chamado, mesmo na ausência de sintomas clínicos, pode disseminar o material infectante de alguma forma e assim possibilitar a infecção de outros indivíduos susceptíveis. Cedo ou tarde, sintomas começam aparecer no indivíduo infectivo e ele é removido da circulação entre os susceptíveis, de forma que esta remoção termina com o período infeccioso (no sentido em que não há mais espalhamento da doença por parte do indivíduo removido). O intervalo de tempo entre o início da infecção e o aparecimento dos sintomas é chamado de *período de incubação*.

A maioria dos modelos geralmente leva em conta casos especiais da situação genérica descrita acima. Desta forma, veremos modelos mais simples a tempo contínuo que assumem o período de latência como sendo zero, de maneira

que um indivíduo infectado se torna infectivo tão logo receba a infecção. Também é bastante conveniente assumir que o período de duração da infecção tem distribuição exponencial negativa. Outro postulado razoável é o de que a chance de um suscetível se tornar infectado num período curto do tempo é proporcional ao número de infectivos presente neste intervalo de tempo, o que significa que a chance de uma nova infecção na população será proporcional ao produto do número de indivíduos susceptíveis e infectivos, bem como do tamanho do intervalo, ou seja, temos uma probabilidade de transição que é uma função não linear do tamanho da população, como mencionado acima, e esta é a maior dificuldade a ser vencida por um tratamento matemático adequado. Os modelos expostos nas primeiras três seções deste capítulo seguem o tratamento dado em [27], enquanto que o da quarta seção foi retirado de [12].

4.1 Epidemia simples

Iremos considerar primeiro o modelo mais simples de epidemia a tempo contínuo, no qual nós temos um grupo de indivíduos susceptíveis a se contaminarem com a infecção, mas no qual não há nenhuma espécie de remoção dos infectivos da população, isto é, o paciente infectado não morre, não se cura e não é isolado dos demais. Tal modelo poderia ser aplicado para infecções leves das vias respiratórias superiores, como os resfriados, onde há comparativamente um longo intervalo de tempo entre a infecção do indivíduo e a remoção (no sentido de cura ou isolamento) da circulação.

4.1.1 Caso determinístico

É conveniente antes revisarmos a versão determinística desta situação, tanto porque os componentes determinísticos servem como uma primeira aproximação do estocástico, e também porque é instrutivo ver como a média do processo estocástico se comporta em relação ao valor determinístico.

Seja um grupo homogêneo de $n + 1$ pessoas contendo inicialmente n susceptíveis e apenas um infectivo. Suponha que no tempo t há s susceptíveis e i infectivos, de forma que $s + i = n + 1$. Como exposto na introdução deste capítulo, é razoável supor que, neste caso, o número de novos casos num intervalo Δt é $\beta si \Delta t$, onde β é a taxa de contato. Podemos então escrever

$$\Delta s = -\beta si \Delta t, \quad (4.1)$$

assim, o processo é descrito pela equação diferencial

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si = -\beta s(n - s + 1). \quad (4.2)$$

Ou, mudando a escala de tempo para $\tau = \beta t$, nós temos

$$\frac{ds}{d\tau} = -s(n - s + 1), \quad (4.3)$$

com condição inicial

$$s = n, \quad \tau = 0. \quad (4.4)$$

A solução de (4.3), sujeita a (4.4), é dada por

$$s = \frac{n(n+1)}{n + e^{(n+1)\tau}}. \quad (4.5)$$

Agora, em termos de epidemiologia de saúde pública, geralmente se trabalha muito com dados como número de novos casos por dia. Assim, é apropriado se trabalhar com uma *curva epidêmica*, a qual mede a taxa $-ds/d\tau$ no qual novos casos acontecem, dada por

$$-\frac{ds}{d\tau} = si = \frac{n(n+1)^2 e^{(n+1)\tau}}{(n + e^{(n+1)\tau})^2}. \quad (4.6)$$

A curva epidêmica (4.6) é uma curva unimodal simétrica passando através do ponto $(0, n)$, e com máximo ocorrendo quando $\tau = (\log n)/(n+1)$. Ou seja, nós temos uma propriedade característica de uma epidemia, na qual a taxa de ocorrência de novos casos cresce lentamente, atinge um pico, e depois declina, indo a zero com o tempo.

4.1.2 Caso estocástico

Vamos agora construir um modelo estocástico baseado neste modelo determinístico discutido acima. Como antes, supomos que há n susceptíveis e um infectivo. Mudando um pouco a notação por conveniência (devido à transformada de Laplace a ser usada adiante), consideramos agora a variável aleatória $X(t)$ como representando o número de susceptíveis que ainda não foram infectados até o tempo t , e a probabilidade que $X(t)$ assuma o valor r é dada por $p_r(t)$. Portanto, no tempo t , temos ainda que há $n - X(t) + 1$ infectivos. Apenas um tipo de transição é possível, a saber, a ocorrência de uma nova infecção, reduzindo em um o número de susceptíveis. A chance de uma infecção num tempo dt pode ser então escrita como sendo $\beta X(n - X + 1)dt$, onde β é a taxa de contato. Mudando a escala para $\tau = \beta t$, esta chance se torna $X(n - X + 1)d\tau$. A equação parcial diferencial para a função geradora de probabilidade $\phi(z, \tau)$ é dada por (ver Apêndice para a dedução de uma equação mais geral)

$$\frac{\partial \phi}{\partial \tau} = (z^{-1} - 1) \left(z \frac{\partial}{\partial z} \right) \left[(n+1) - \left(z \frac{\partial}{\partial z} \right) \right] \phi$$

$$= (1 - z) \left(n \frac{\partial \phi}{\partial z} - z \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} \right), \quad (4.7)$$

com a condição inicial

$$\phi(z, 0) = z^n. \quad (4.8)$$

A equação correspondente para a função geradora de momento é dada por (ver Apêndice)

$$\frac{\partial M}{\partial \tau} = (e^{-\theta} - 1) \left[(n + 1) \frac{\partial M}{\partial \theta} - \frac{\partial^2 M}{\partial \theta^2} \right], \quad (4.9)$$

com condição inicial

$$M(\theta, 0) = e^{n\theta}. \quad (4.10)$$

Ainda não se encontrou soluções fechadas simples para as equações (4.7) e (4.9). Entretanto, é possível achar expressões explícitas para as probabilidades dos estados e para os momentos de ordem mais baixas, embora estes sejam complicados para n não muito pequeno.

Primeiro, considere uma equação de diferença-diferencial para as probabilidades $p_r(\tau)$. Estas podem ser deduzidas de (4.7) retirando os coeficientes de z^r de ambos os lados, ou usando o argumento habitual para o valor de $p_r(\tau + dt)$. Nós obtemos

$$\frac{dp_r}{d\tau} = (r + 1)(n - r)p_{r+1} - r(n - r + 1)p_r, \quad 0 \leq r \leq n - 1,$$

$$\frac{dp_n}{d\tau} = -np_n, \quad (4.11)$$

com condição inicial

$$p_n(0) = 1. \quad (4.12)$$

Em princípio, o sistema de equações em (4.11) poderia ser resolvido sucessivamente, começando com a equação para p_n , embora, para n grande, isto pode vir a ser bastante complicado. Entretanto, há um outro procedimento através do uso da transformada de Laplace. Escrevemos $q_r(s)$ para a transformada de $p_r(\tau)$, ou seja

$$q_r(s) \equiv \int_0^\infty e^{-s\tau} p_r(\tau) d\tau. \quad (4.13)$$

Aplicando a transformada no sistema de equações em (4.11), e usando (4.12), obtemos a relação de recorrência

$$q_r = \frac{(r + 1)(n - r)}{s + r(n - r + 1)} q_{r+1}, \quad 0 \leq r \leq n - 1,$$

$$q_n = \frac{1}{s+n}. \quad (4.14)$$

Nós podemos agora obter expressões explícitas para q_r , dadas por

$$q_{n-1} = \frac{n}{s+2(n-1)}q_n = \frac{n}{(s+2(n-1))(s+n)},$$

$$q_{n-2} = \frac{2(n-1)}{s+3(n-2)}q_{n-1} = \frac{2(n-1)}{s+3(n-2)} \frac{n}{(s+2(n-1))(s+n)},$$

ou, mais geralmente,

$$q_r = \frac{n!(n-r)!}{r!} \prod_{j=1}^{n-r+1} [s+j(n-j+1)]^{-1}, \quad 0 \leq r \leq n. \quad (4.15)$$

Em princípio, nós precisamos apenas usar a transformada inversa na expressão (4.15) para obter uma fórmula explícita para $p_r(\tau)$. O lado direito de (4.15) pode ser expandido como uma soma de frações parciais com termos como $[s+j(n-j+1)]^{-1}$ e $[s+j(n-j+1)]^{-2}$. O último surge quando há fatores repetidos, o qual ocorre se $r < \frac{1}{2}(n+1)$. Com a inversão, as frações parciais recém mencionadas vão a $e^{-j(n-j+1)\tau}$ e $\tau e^{-j(n-j+1)\tau}$, respectivamente. O problema é que pode ser muito trabalhoso para obter explicitamente expansões em frações parciais.

Agora, através de (4.9), podemos obter algumas fórmulas relacionadas aos momentos do processo. Primeiramente, escrevemos a função geradora de momento como

$$M(\theta, \tau) = \sum_{r=0}^n e^{\theta r} p_r(\tau) = \sum_{r=0}^n \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(\theta r)^j}{j!} p_r(\tau) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{\theta^j}{j!} \sum_{r=0}^n r^j p_r(\tau) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{\theta^j}{j!} \mu_j \quad (4.16)$$

onde μ_k é o k -ésimo momento a cerca da origem. Então, usando (4.16) em (4.9), obtemos

$$\sum_{j=0}^{\infty} \frac{\theta^j}{j!} \frac{d\mu_j}{d\tau} = \left(\sum_{j=1}^{\infty} \frac{(-\theta)^j}{j!} \right) \left[(n+1) \sum_{j=0}^{\infty} j \frac{\theta^{j-1}}{j!} \mu_j - \sum_{j=0}^{\infty} j(j-1) \frac{\theta^{j-2}}{j!} \mu_j \right].$$

Equacionando os coeficientes de θ dos dois lados, chegamos ao seguinte conjunto de equações

$$\frac{d\mu_1}{d\tau} = -[(n+1)\mu_1 - \mu_2],$$

$$\frac{d\mu_2}{d\tau} = +[(n+1)\mu_1 - \mu_2] - 2[(n+1)\mu_2 - \mu_3], \quad (4.17)$$

etc.

Infelizmente, não é possível resolver estas equações sucessivamente, pois a primeira equação envolve tanto μ_1 quanto μ_2 . Entretanto, se nós tivéssemos μ_1 , poderíamos facilmente calcular μ_2 da primeira equação em (4.17) e, sucessivamente, outros momentos de ordem mais alta.

Tempo de duração

Um aspecto do modelo estocástico simples que é fácil de tratar matematicamente é o *tempo de duração*, isto é, o tempo ocorrido até que todos os susceptíveis de tornem infectados. Agora, quando há j infectivos e $n - j + 1$ susceptíveis, a chance de uma nova infecção em $d\tau$ é $j(n - j + 1)d\tau$. O intervalo τ_j entre a ocorrência da j -ésima e $j + 1$ -ésima infecção tem portanto distribuição exponencial com função de densidade dada por (ver Apêndice)

$$f(\tau_j) = j(n - j + 1)e^{-j(n-j+1)\tau_j}. \quad (4.18)$$

É claro que os τ_j são independentemente distribuídos e temos ainda que o tempo de duração T vai ser dado por

$$T = \sum_{j=1}^n \tau_j, \quad (4.19)$$

logo

$$ET = \sum_{j=1}^n E\tau_j, \quad \text{e} \quad VarT = \sum_{j=1}^n Var\tau_j. \quad (4.20)$$

4.2 Epidemia geral

Como vimos na seção anterior, mesmo com um modelo simples, no qual a remoção do paciente infectado não é levada em conta, dificuldades consideráveis no manejo teórico do processo apareceram. Nesta seção, vamos considerar uma situação mais complicada, na qual a remoção do indivíduo infectivo é levada em conta.

4.2.1 Caso determinístico

Consideraremos uma população total de n indivíduos, dos quais, no tempo t , há x susceptíveis, y infectivos, e z indivíduos que estão isolados, mortos, ou curados e imunes. Assim, $x + y + z = n$. Considerando a taxa de contato

com sendo β , então em um tempo dt haverá $\beta xydt$ novos casos de infecção. Devemos agora incluir a remoção dos indivíduos, de forma que ela aconteça numa taxa γ de maneira a termos que o número de removidos em dt seja dado por γydt . Assim, o processo determinístico é dado pelas equações

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\beta xy, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xy - \gamma y, \\ \frac{dz}{dt} &= \gamma y,\end{aligned}\tag{4.21}$$

com condições iniciais $(x, y, z) = (x_0, y_0, 0)$ quando $t = 0$. Consideraremos que inicialmente só há um certo traço de infecção na população, de forma que y_0 é pequeno, e $x_0 \simeq n$. Começamos a análise pela segunda das equações (4.21). Vemos que a epidemia só poderá existir se $x_0 > \gamma/\beta$, considerando que para o número de infectivos aumentar devemos ter $[dy/dt]_{t=0} > 0$. Definimos a *taxa relativa de remoção* por $\rho = \gamma/\beta$. Assim, um valor de $\rho = x_0 \simeq n$ constitui um limiar sobre o número/densidade de susceptíveis, valores acima do qual vão resultar num aumento do número de casos, e valores abaixo fazem com que o traço de infecção inicial seja removido mais rápido que a propagação.

A solução do sistema (4.21) se obtém da seguinte forma. Eliminamos y da primeira e terceira equação, obtendo $dx/dz = -x/\rho$, o qual integrando nos gera

$$x = x_0 e^{-z/\rho},\tag{4.22}$$

e a terceira equação pode ser reescrita para a forma

$$\frac{dz}{dt} = \gamma(n - x - z),\tag{4.23}$$

uma vez que $y = n - x - z$. Usando (4.22), obtemos

$$\frac{dz}{dt} = \gamma(n - z - x_0 e^{-z/\rho}).\tag{4.24}$$

Agora expandimos o lado direito de (4.24) até o termo de segunda ordem, para obter, aproximadamente,

$$\frac{dz}{dt} = \gamma \left[n - z - x_0 \left(1 - \frac{z}{\rho} + \frac{z^2}{2\rho^2} \right) \right] = \gamma \left[n - x_0 + \left(\frac{x_0}{\rho} - 1 \right) z - \frac{x_0}{2\rho^2} z^2 \right].\tag{4.25}$$

A equação (4.25) pode ser resolvida por métodos padrões. Ainda, é possível neste caso obter também uma curva epidêmica, dada por

$$\frac{dz}{dt} = \frac{\gamma\alpha^2\rho^2}{2x_0} \operatorname{sech}^2\left(\frac{1}{2}\alpha\gamma t - \phi\right), \quad (4.26)$$

onde

$$\alpha = \left[\left(\frac{x_0}{\rho} - 1 \right) + \frac{2x_0y_0}{\rho^2} \right]^{1/2},$$

$$\phi = \tanh^{-1} \frac{x_0 - \rho}{\alpha\rho}. \quad (4.27)$$

O gráfico é uma curva simétrica em forma de sino. Note que estamos definindo a curva epidêmica desta vez em função da taxa da remoção dos casos. De fato, isto é uma coisa natural, uma vez que nós só sabemos de novos casos uma vez diagnosticados, o que faz com que eles logo em seguida sejam removidos da circulação; nós não temos como observar a ocorrência atual de infecções.

Por fim, quando termina a epidemia, nós devemos ter $dz/dt = 0$. Segue que, considerando $x_0 \simeq n$, a partir de (4.25) encontramos que o valor final de z é

$$z_\infty \simeq 2\rho \left(1 - \frac{\rho}{x_0} \right), \quad (4.28)$$

que é o tamanho total da epidemia. Já vimos que não haverá epidemia verdadeira se $x_0 < \rho$. Suponha então que $x_0 > \rho$ e que v é tal que

$$x_0 = \rho + v. \quad (4.29)$$

Substituindo em (4.28), temos

$$z_\infty \simeq \frac{2\rho v}{\rho + v} \simeq 2v, \quad (4.30)$$

se v é pequeno comparado com ρ . Neste caso, o resultado (4.30) mostra que o tamanho total de epidemia é $2v$, de forma que o número de susceptíveis é reduzido de $\rho + v$ a $\rho - v$, ou seja, para um ponto tão longe do limiar quanto estava acima anteriormente. Este é o teorema do limiar de Kermack e McKendrick. Uma versão mais precisa, a partir de uma análise exata de (4.21) é possível, mas as implicações epidemiológicas são similares. Compararemos este resultado com o obtido no modelo estocástico a seguir.

4.2.2 Caso estocástico

Nós agora consideramos uma formulação estocástica para este tipo geral de epidemia. Necessitaremos de duas variáveis aleatórias. Como antes, seja $X(t)$ o número de indivíduos susceptíveis ainda não infectados até o tempo t , e seja $Y(t)$ o número de infectivos em circulação no tempo t . Como a população total é fixa, o número de indivíduos removidos pode ser obtido uma vez que tenhamos X e Y .

Seja então a probabilidade de se ter u susceptíveis e v infectivos no tempo t dada por $p_{uv}(t)$, isto é

$$p_{uv}(t) = P(X(t) = u, Y(t) = v). \quad (4.31)$$

E também é conveniente trabalharmos com a função geradora de probabilidade

$$\phi(z, w, t) = \sum_{u,v} p_{uv}(t) z^u w^v. \quad (4.32)$$

Há dois tipos possíveis de transição. Primeiro, a probabilidade de ocorrer uma nova infecção em dt é dada por $\beta XY dt$, e u decrescerá de uma unidade, enquanto que v aumenta de uma unidade. Segundo, pode haver uma remoção, que ocorrerá com probabilidade $\gamma v dt$, e v irá decrescer de uma unidade. Nós podemos então escrever a equação diferencial parcial de $\phi(z, w, t)$ por (ver Apêndice)

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} &= \left[(z^{-1}w - 1)\beta \left(z \frac{\partial}{\partial z} \right) \left(w \frac{\partial}{\partial w} \right) + (w^{-1} - 1)\gamma \left(w \frac{\partial}{\partial w} \right) \right] \phi \\ &= \beta(w^2 - zw) \frac{\partial^2 \phi}{\partial z \partial w} + \gamma(1 - w) \frac{\partial \phi}{\partial w}. \end{aligned} \quad (4.33)$$

Mudando a escala de tempo para $\tau = \beta t$, e escrevendo $\rho = \gamma/\beta$ como antes, a equação (4.33) se torna

$$\frac{\partial \phi}{\partial \tau} = (w^2 - zw) \frac{\partial^2 \phi}{\partial z \partial w} + \rho(1 - w) \frac{\partial \phi}{\partial w}. \quad (4.34)$$

Suponha que o processo comece em $\tau = 0$ com n susceptíveis e a infectivos. A condição inicial é então dada por

$$\phi(z, w, 0) = z^n w^a. \quad (4.35)$$

Uma solução direta para (4.34) ainda não é disponível. Mas, coletando os coeficientes de $z^u w^v$ de ambos os lados, ou alternativamente expressando $p_{uv}(t+dt)$ em termos das probabilidade no tempo t como realizado muitas vezes

nos capítulos anteriores, nós obtemos o conjunto de equações de diferença-diferenciais

$$\begin{aligned}\frac{\partial p_{uv}}{\partial \tau} &= (u+1)(v-1)p_{u+1,v-1} - v(u+\rho)p_{u,v} + \rho(v+1)p_{u,v+1}, \\ \frac{\partial p_{na}}{\partial \tau} &= -a(n+\rho)p_{na},\end{aligned}\tag{4.36}$$

onde

$$0 \leq u+v \leq n+a, \quad 0 \leq u \leq n, \quad 0 \leq v \leq n+a,$$

e

$$p_{na}(0) = 1.\tag{4.37}$$

(Nós assumimos que qualquer p_{uv} cujos coeficientes fiquem fora do limite permitido tenha valor zero, como, por exemplo, $p_{n,a+1}$)

Em princípio, como no caso de epidemia simples, é possível resolver este sistema de equações levando em conta a observação acima. Podemos também, como no caso anterior, empregar a transformada de Laplace. Considerando $q_{uv}(s)$ como sendo a transformada de $p_{uv}(\tau)$, isto é

$$q_{uv}(s) = \int_0^\infty e^{-s\tau} p_{uv}(\tau) d\tau,\tag{4.38}$$

as equações em (4.36) podem ser transformadas para

$$\begin{aligned}(u+1)(v-1)q_{u+1,v-1} - [v(u+\rho) + s]q_{uv} + \rho(v+1)q_{u,v+1} &= 0 \\ -[a(n+\rho) + s]q_{na} + 1 &= 0\end{aligned}\tag{4.39}$$

que em princípio pode se resolvida e depois ter a transformada inversa calculada, sendo finalmente possível expressar cada p_{uv} como uma soma de termos envolvendo fatores exponenciais como $e^{-i(j+\rho)\tau}$. Infelizmente, até agora nenhuma forma fechada viável foi encontrada para expressar tais resultados.

Tamanho total da epidemia

O número total de casos, sem levar em conta os casos iniciais, é dado pelo limite de $n-u$ quando $t \rightarrow \infty$. Podemos ver que quando $t \rightarrow \infty$, todos os termos exponenciais em p_{uv} devem desaparecer, deixando apenas um termo constante. Tal termo constante é o coeficiente de s^{-1} em q_{uv} . Agora, a epidemia cessa tão logo quanto $v=0$. Assim, a probabilidade P_w de uma epidemia de w casos (em adição aos iniciais) é dada por

$$P_w = \lim_{t \rightarrow \infty} p_{n-w,0}, \quad 0 \leq w \leq n,$$

$$\begin{aligned}
&= \lim_{s \rightarrow 0} s q_{n-w,0} \\
&= \lim_{s \rightarrow 0} \rho q_{n-w,1},
\end{aligned} \tag{4.40}$$

onde a última linha segue de se colocar $v = 0$ em (4.39).

Nós podemos então escrever

$$P_w = \rho f_{n-w,1}, \quad 0 \leq w \leq n, \tag{4.41}$$

onde

$$f_{uv} = \lim_{s \rightarrow 0} q_{uv}, \tag{4.42}$$

com $1 \leq u + v \leq n + a$, $0 \leq u \leq n$, $1 \leq v \leq n + a$.

Deixando $s \rightarrow 0$ em (4.39), e usando (4.42), nós obtemos

$$\begin{aligned}
(u+1)(v-1)f_{u+1,v-1} - [v(u+\rho) + s]f_{uv} + \rho(v+1)f_{u,v+1} &= 0 \\
-[a(n+\rho) + s]f_{na+1} &= 0.
\end{aligned} \tag{4.43}$$

Estas equações simplificam para as fórmulas recorrentes

$$\begin{aligned}
g_{u+1,v-1} - g_{uv} + (u+\rho)^{-1}g_{u,v+1} &= 0 \\
g_{na} &= 1,
\end{aligned} \tag{4.44}$$

usando a substituição

$$f_{uv} = \frac{n!(u+\rho-1)!\rho^{n+a-u-v}}{vu!(n+\rho)!} g_{uv}. \tag{4.45}$$

Se nós resolvermos parcialmente (4.44), de forma a expressar g_{uv} como uma função linear de $g_{u+1,k}$, $k = v-1, \dots, n+a-u-1$, a seguinte expressão resulta

$$\begin{aligned}
g_{uv} &= \sum_{k=v-1}^{n+a-u-1} (u+\rho)^{v-k-1} g_{u+1,k}, \quad v \geq 2 \\
g_{u1} &= (u+\rho)^{-1} g_{u2} \\
g_{na} &= 1.
\end{aligned} \tag{4.46}$$

Para valores pequenos de n , nós podemos usar (4.46) para calcular expressões algébricas para g_{uv} , e, assim, P_w (Na verdade, nós precisamos apenas de g_{u1} , mas para isso é necessário calcular os outros g_{uv}). Através da plotagem de P_w para alguns valores de n (≤ 40) e ρ , pode-se ver, como esperado, que quando $\rho \geq n$ as distribuições são em forma J , com o maior ponto em $w = 0$, enquanto que se $\rho \ll n$, a distribuição tem forma U , de forma que há ou um

número muito pequeno de casos totais, ou um grande número de casos, e as situações intermediárias são relativamente raras [28].

Um método alternativo para se lidar com P_w é construir um conjunto de funções geradoras

$$G_u(x) = \sum_{v=1}^{n+a-u} g_{uv} x^{v+1}, \quad 0 \leq u \leq n. \quad (4.47)$$

Multiplicando a primeira equação em (4.44) por x^{v+2} e somando sobre v nos leva a

$$G_u(x) = \frac{x^2}{x - (u + \rho)^{-1}} [G_{u+1}(x) - (u + \rho)^{-1} g_{u1}], \quad 0 \leq u \leq n. \quad (4.48)$$

É conveniente definir

$$G_{n+1}(x) \equiv x^a. \quad (4.49)$$

Agora, $G_u(x)$ deve ser um polinômio. Assim, o denominador $x - (u + \rho)^{-1}$ na direita de (4.48) deve também ser um fator da expressão entre colchetes, isto é, nós devemos ter

$$g_{u1} = (u + \rho) G_{u+1} \left(\frac{1}{u + \rho} \right). \quad (4.50)$$

Podemos agora usar a relação de recorrência em (4.48) repetidamente, com $x = (u + \rho)^{-1}$. Depois de algumas manipulações, nós obtemos o conjunto de equações

$$\sum_{w=0}^j \binom{n-w}{n-j} \left(\frac{n-j+\rho}{\rho} \right)^w P_w = \binom{n}{j} \left(\frac{n-j+\rho}{\rho} \right)^{-a}, \quad 0 \leq j \leq n. \quad (4.51)$$

Que podem ser úteis na investigação do tamanho total da epidemia, embora não haja nenhuma solução explícita disponível.

Um outro procedimento possível também é a abordagem pelo passeio-aleatório. A progressão de uma epidemia pode ser representado como uma sucessão de pontos (u, v) . O passeio aleatório começa em (n, a) e termina em $(n-w, 0)$ para uma epidemia de tamanho w . A linha $v = 0$ é claramente uma barreira absorvente. Há dois tipos de transição, com probabilidades dadas por

$$\begin{aligned} P((u, v) \rightarrow (u-1, v+1)) &= \frac{\beta uv}{\beta uv + \gamma v} = \frac{u}{u + \rho}, \\ P((u, v) \rightarrow (u, v-1)) &= \frac{\gamma v}{\beta uv + \gamma v} = \frac{\rho}{u + \rho}. \end{aligned} \quad (4.52)$$

Nós podemos escrever uma fórmula para P_w considerando a soma das probabilidades de todos os caminhos saindo de (n, a) chegando em $(n - w, 0)$. A probabilidade procurada pode ser vista como sendo

$$P_w = \frac{n! \rho^{a+w}}{(n-w)!(n+\rho) \cdots (n+\rho-w)} \sum_{\alpha} (n+\rho)^{-\alpha_0} \cdots (n+\rho-w)^{-\alpha_w}, \quad (4.53)$$

onde o somatório é sobre todas as composições de $a + w - 1$ em $w + 1$ partes tais que

$$0 \leq \sum_{j=0}^i \alpha_j \leq a + i - 1, \quad (4.54)$$

para $0 \leq i \leq w - 1$ e $1 \leq \alpha_w \leq a + w - 1$. Infelizmente, para n grande, há dificuldades em usar este resultado.

Teorema estocástico do limiar

Nós vimos no caso determinístico que o teorema do limiar de Kermack e McKendrick nos gerou um resultado de importância possível para a prática epidemiológica. Nós agora procuramos se há algum resultado análogo para o caso estocástico. As propriedades do tamanho total da epidemia, citada acima, que constitui uma distribuição em forma de J para $\rho \geq n$ e em forma de U para $\rho \ll n$, quando n é de tamanho moderado, sugere que o valor de $\rho = n$ poderia ser um nível crítico para n suficientemente grande. Pois, para n grande, a população de infectivos se comporta aproximadamente como um processo de nascimento e morte, com taxas de nascimento e morte dadas por βn e γ , respectivamente. (Note que nós estamos evitando a dificuldade da probabilidade de transição não linear, simplesmente por assumir que n é aproximadamente constante, pelo menos no início da epidemia). Agora, dos resultados de nascimento e morte¹, nós temos que a chance de extinção de tal processo é um se $\rho \geq n$, e dada por $(\rho/n)^a$ se $\rho < n$. Assim, no primeiro caso, nós esperamos um pequeno surto de epidemia, enquanto que no último caso nós esperamos um surto pequeno com probabilidade de $(\rho/n)^a$, e uma epidemia severa ocorreria com probabilidade $1 - (\rho/n)^a$.

¹Usando a fórmula mostrada na nota de rodapé da página 34, aplicada para $\lambda = \beta n$ e $\mu = \gamma$ e $I = a$ temos que

$$\phi_{X(t)}(z) = E(z^{X(t)}) = \left(\frac{\gamma(1-z) - (\gamma - \beta n z) \exp[-t(\beta n - \gamma)]}{\beta n(1-z) - (\gamma - \beta n z) \exp[-t(\beta n - \gamma)]} \right)^a$$

Logo,

$$\phi_{X(t)}(0) = \left(\frac{\gamma - \gamma \exp[-t(\beta n - \gamma)]}{\beta n - \gamma \exp[-t(\beta n - \gamma)]} \right)^a$$

4.3 Epidemia recorrente

Muitas doenças infecciosas apresentam um comportamento de um surto epidêmico, como o caso anterior, que, mesmo depois de controlado, volta a se repetir com o passar do tempo. Isto é, de tempos em tempos aparecem novos surtos epidêmicos, o que ocorre, por exemplo, quando o agente etiológico (vírus, bactéria, protozoário, etc) permanece vivo num vetor (macaco, rato, mosquito, etc) que, ocasionalmente, pode infectar o ser humano. Neste sentido, a doença também é endêmica além de epidêmica.² Esta é a situação que será explorada matematicamente a seguir, e, como veremos, há distinções fundamentais entre o modelo determinístico e o estocástico.

4.3.1 Caso determinístico

O modelo é muito parecido com o estudado na seção anterior, com a diferença que nós colocamos uma taxa constante μ para o suprimento contínuo de susceptíveis, isto é, μdt novos susceptíveis estão continuamente sendo colocado na população no tempo dt . Agora, para manter o número constante da população, o número de novos susceptíveis deve ser balanceado por uma taxa apropriada de morte. Vamos supor que esta última só afeta indivíduos do grupo removido. Assim, concentrando a atenção nos susceptíveis e infectivos, as equações diferenciais são dadas por

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\beta xy + \mu, \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xy - \gamma y.\end{aligned}\tag{4.55}$$

É claro de (4.55) que um estado de equilíbrio (x_0, y_0) é possível, e é dado colocando $dx/dt = 0 = dy/dt$, obtendo

$$x_0 = \gamma/\beta, \quad y_0 = \mu/\gamma.\tag{4.56}$$

As equações para desvios pequenos do ponto de equilíbrio pode ser derivada de maneira habitual escrevendo

$$x = x_0(1 + u), \quad y = y_0(1 + v),\tag{4.57}$$

²A palavra endemia é utilizada para uma doença que é persistente na população, enquanto que epidemia é utilizada para designar os surtos locais do aumento do número de casos num tempo finito. Um exemplo de tal doença seria, por exemplo, a malária, que sempre existe em algumas regiões do globo, e, por vezes, causa surtos epidêmicos.

onde u e v são pequenos. Substituindo (4.57) em (4.55), temos

$$\begin{aligned}\sigma \frac{du}{dt} &= -(u + v + uv) \\ \tau \frac{dv}{dt} &= u(1 + v),\end{aligned}\tag{4.58}$$

onde

$$\sigma = \gamma/\beta\mu, \quad \tau = \frac{1}{\gamma}.\tag{4.59}$$

Agora, ignoramos o produto uv , e eliminamos u das duas equações em (4.58), obtendo uma equação diferencial de segunda ordem em v

$$\frac{d^2v}{dt^2} + \frac{1}{\sigma} \frac{dv}{dt} + \frac{v}{\sigma\tau} = 0.\tag{4.60}$$

Esta equação tem solução do tipo

$$v = v_0 e^{-t/2\sigma} \cos(\xi t),\tag{4.61}$$

onde

$$\xi^2 = \frac{1}{\sigma\tau} - \frac{1}{4\sigma^2}.$$

E nós então obtemos para u o resultado

$$u = v_0(\tau/\sigma)^{1/2} e^{-t/2\sigma} \cos(\xi t + \psi),\tag{4.62}$$

onde

$$\cos \psi = -\frac{1}{2}(\tau/\sigma)^{1/2}, \quad 0 \leq \psi \leq \pi.$$

Um fato importante sobre estas soluções é que elas são ondas harmônicas amortecidas. Assim, embora uma introdução constante de novos susceptíveis é suficiente para gerar algum grau de ondas epidêmicas, estas são sempre amortecidas para um estado de equilíbrio endêmico. Mas, biologicamente, é sabido que isto não ocorre assim via de regra. Os surtos podem variar de magnitude, mas um amortecimento não é comumente observado. Vamos ver agora como o modelo estocástico se comporta neste sentido.

4.3.2 Caso estocástico

Nós usaremos um modelo um pouco diferente do empregado no caso anterior. Teremos novos indivíduos susceptíveis introduzidos na população por um processo de Poisson com parâmetro μ . Isto significa que agora há

três transições possíveis em um tempo dt . Como antes, nós usamos $X(t)$ e $Y(t)$ para representar o número de susceptíveis e infectivos no tempo t , com

$$P(X(t) = u, Y(t) = v) = p_{uv}(t). \quad (4.63)$$

Uma nova infecção vai ocorrer em dt com probabilidade $\beta XY dt$, e u decresce de uma unidade e v aumenta de uma unidade. Uma remoção vai ocorrer com probabilidade $\gamma Y dt$, e então v decrescerá de uma unidade. Ainda, nós teremos a introdução de novos susceptíveis com probabilidade μdt , e u aumentará então de uma unidade. Isto nos gera uma equação diferencial parcial para a função geradora de probabilidade dada por (ver Apêndice)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \beta(w^2 - wz) \frac{\partial^2 \phi}{\partial z \partial w} + \gamma(1 - w) \frac{\partial \phi}{\partial w} + \mu(z - 1)\phi, \quad (4.64)$$

com condição inicial

$$\phi(z, w, 0) = z^n w^a. \quad (4.65)$$

Esta equação, como nos casos anteriores, não é possível ainda de se resolver explicitamente numa solução fechada. E, como nos casos anteriores, nós também poderíamos escrever as equações de diferença-diferenciais para as probabilidades p_{uv} , mas estas também não ajudam muito na investigação deste modelo, dadas suas complicações.

Mesmo com todas estas dificuldades, podemos ainda estudar certas características fundamentais deste processo, pelo menos aproximadamente. Nós vimos como a característica do limiar numa epidemia geral pode ser, de certa forma, estudada observando que, se n era grande, então, pelo menos inicialmente, o grupo dos infectivos era sujeito a um processo de nascimento e morte com taxas de nascimento e de morte dadas por βn e γ , respectivamente, e começando em $t = 0$ com a indivíduos. Então, no caso de n grande, e para o início do processo, suponha que nós ignoramos o decréscimo de susceptíveis por infecção, e mantemos a chegada de novos susceptíveis pela taxa μ . O processo de nascimento e morte então que aproxima este processo possui taxas de nascimento e morte $\lambda(t)$ e $\mu(t)$ dadas por

$$\lambda(t) = \beta(n + \mu t), \quad \mu(t) = \gamma, \quad (4.66)$$

e a função geradora de probabilidade deste processo deve satisfazer

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = (z - 1)(\lambda(t)z - \mu(t)) \frac{\partial \phi}{\partial z}, \quad (4.67)$$

com condição inicial

$$\phi(z, 0) = z^a. \quad (4.68)$$

Desta vez, não podemos usar a mesma fórmula empregada nos casos anteriores para a obtenção direta desta função, uma vez que não temos o estado 0 como sendo absorvente³. Vamos então resolver a equação (4.67) por métodos padrões. De (4.67), temos que

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + (z - 1)(\mu(t) - \lambda(t)z) \frac{\partial \phi}{\partial z} = 0, \quad (4.69)$$

e como

$$\frac{D\phi(z, t)}{dt} = \frac{\partial \phi}{\partial z} \frac{\partial z}{\partial t} + \frac{\partial \phi}{\partial t}, \quad (4.70)$$

para resolver a equação precisamos então calcular duas integrais, a saber

$$\frac{D\phi(z, t)}{dt} = 0, \quad \frac{dz}{dt} = (z - 1)(\mu(t) - \lambda(t)z) \quad (4.71)$$

A primeira nos fornece $\phi = \text{constante}$ no tempo, enquanto que fazendo a substituição $z - 1 = 1/y$ na segunda, encontramos

$$\frac{dy}{dt} = \lambda - (\mu(t) - \lambda(t))y. \quad (4.72)$$

Então, definindo

$$\rho(t) \equiv \int_0^t [\mu(\tau) - \lambda(\tau)] d\tau, \quad (4.73)$$

e usando o fator habitual de integração $e^{\rho(t)}$, integrando em relação a t encontramos

$$ye^{\rho} = \int_0^t \lambda(\tau) e^{\rho(\tau)} d\tau + C, \quad (4.74)$$

ou

$$\frac{e^{\rho(t)}}{z - 1} - \int_0^t \lambda(\tau) e^{\rho(\tau)} d\tau = C, \quad (4.75)$$

Então, a solução geral de (4.67) pode ser expressa da forma

$$\phi(z, t) = \Psi \left(\frac{e^{\rho(t)}}{z - 1} - \int_0^t \lambda(\tau) e^{\rho(\tau)} d\tau \right). \quad (4.76)$$

Agora, usando a condição inicial dada em (4.68) e (4.76), encontramos que

$$x^a = \phi(z, 0) = \Psi \left(\frac{1}{z - 1} \right). \quad (4.77)$$

³Ver nota de rodapé nas páginas 34 e 72.

Então, escrevendo $u = (z - 1)^{-1}$, ou $z = 1 + u^{-1}$, obtemos a forma desejada para Ψ como

$$\Psi(u) = \left(1 + \frac{1}{u}\right)^a. \quad (4.78)$$

Logo, a função geradora de probabilidade será dada por

$$\phi(z, t) = \left(1 + \frac{1}{\frac{e^{\rho(t)}}{z-1} - \int_0^t \lambda(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau}\right)^a. \quad (4.79)$$

E a chance de extinção $p_0(t)$ pode então ser obtida de

$$p_0(t) = \phi(0, t) = \left(1 + \frac{1}{e^{\rho(t)} + \int_0^t \lambda(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau}\right)^a. \quad (4.80)$$

Agora,

$$\begin{aligned} e^{\rho(t)} + \int_0^t \lambda(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau &= e^{\rho(t)} + \int_0^t \mu(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau - \int_0^t [\mu(\tau) - \lambda(\tau)]e^{\rho(\tau)}d\tau \\ &= e^{\rho(t)} + \int_0^t \mu(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau - [e^{\rho(\tau)}]_0^t = 1 + \int_0^t \mu(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau \end{aligned} \quad (4.81)$$

Substituindo (4.81) em (4.80), encontramos

$$p_0(t) = \left(\frac{\int_0^t \mu(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau}{1 + \int_0^t \mu(\tau)e^{\rho(\tau)}d\tau}\right)^a. \quad (4.82)$$

No nosso caso, temos que $\rho(t)$ é dado por

$$\rho(t) \equiv \int_0^t [\mu(\tau) - \lambda(\tau)]d\tau = (\gamma - \beta n)t - \frac{1}{2}\beta\mu t^2. \quad (4.83)$$

e obtemos assim a chance de extinção $p_0(t)$ dada por

$$p_0(t) = \left(\frac{J}{1 + J}\right)^a, \quad (4.84)$$

com

$$J = \int_0^t \gamma e^{(\gamma - \beta n)\tau - \frac{1}{2}\beta\mu\tau^2} d\tau. \quad (4.85)$$

Agora, notando que

$$(\gamma - \beta n)\tau - \frac{1}{2}\beta\mu\tau^2 = -\frac{1}{2}(\beta\mu\tau^2 + 2(\beta n - \gamma)\tau)$$

$$= -\frac{1}{2} \left(\sqrt{\beta\mu\tau} + \frac{(\beta n - \gamma)}{\sqrt{\beta\mu}} \right)^2 + \frac{1}{2} \left(\frac{(\beta n - \gamma)}{\sqrt{\beta\mu}} \right)^2 \quad (4.86)$$

definindo

$$\zeta = \frac{\gamma}{(\beta\mu)^{(1/2)}, \quad \delta = \frac{n\beta}{\gamma} = \frac{n}{\rho}, \quad (4.87)$$

e usando (4.87) em (4.86) chegamos

$$(\gamma - \beta n)\tau - \frac{1}{2}\beta\mu\tau^2 = -\frac{1}{2} \left(\frac{\gamma\tau}{\zeta} + \zeta(\delta - 1) \right)^2 + \frac{1}{2}\zeta^2(\delta - 1)^2 \quad (4.88)$$

definindo uma nova variável u como

$$u = \frac{\gamma\tau}{\zeta} + \zeta(\delta - 1) \Rightarrow d\tau = \frac{\zeta}{\gamma} du, \quad (4.89)$$

e, finalmente, (4.85) fica

$$J = \zeta e^{\frac{1}{2}\zeta^2(\delta-1)^2} \int_{\zeta(\delta-1)}^{\frac{\gamma t}{\zeta} + \zeta(\delta-1)} e^{-\frac{1}{2}u^2} du, \quad (4.90)$$

Quando $\mu = 0$, nós temos o resultado de limiar estocástico já obtido na seção anterior. Considerando $\mu \neq 0$, a probabilidade de extinção para $\rho = n$ é dada por

$$\left[1 + \left(\frac{2}{\pi\zeta^2} \right)^{\frac{1}{2}} \right]^{-a}$$

Se ρ é muito maior do que n , nós devemos ter $\delta \rightarrow 0$. Se ζ é grande, então J será grande, e $p_0(t) \rightarrow 1$.

As conseqüências são as seguintes, no modelo estocástico nós temos o fenômeno de extinção, o qual dá ao processo uma característica bem diferente do determinístico. Suponha, por exemplo, que estamos considerando uma comunidade pequena, na qual susceptíveis novos aparecem por nascimento ou introdução por fontes externas (como classes de colégio, por exemplo). Depois de um surto de doença, tanto o número de infectivos quanto de susceptíveis será pequeno. Neste ponto, ρ/n é provavelmente grande, e a extinção dos infectivos é provável. A população dos susceptíveis continua a crescer, de forma que vai atingir um nível onde um novo surto epidêmico pode facilmente ocorrer se existir uma chance de contacto com infectivos de fora da comunidade, ou se estes puderem se associar ao grupo. Portanto, nós devemos ter uma série recorrente de surtos de doença, mas sem amortecimento ou estado de equilíbrio como no modelo determinístico.

As consequências de se introduzir novos indivíduos infectivos no grupo podem ser investigadas um pouco mais a fundo a partir de argumentos aproximativos. Assim, suponha que novos infectivos chegam randomicamente numa taxa ϵ , de forma que a chance de uma nova chegada em dt é dada por ϵdt . Suponha também que, em $t = 0$, o número de susceptíveis é desprezível, mas aumenta de forma determinística numa taxa μ , que é muito maior do que ϵ . Como antes, ignoramos uma mudança no número de susceptíveis quando a doença começa a se espalhar. Assim, com estes postulados, o efeito de cada novo caso de doença introduzido na população é independente um do outro.

Considere agora o intervalo $(u, u + du)$. A chance de nenhum novo infectivo aparecer é dada por $1 - \epsilon du$, e a chance de um novo infectivo é dada por ϵdu , quando haverá um total de μu susceptíveis. Cada novo surto originado deste novo caso será extinto com probabilidade $P(u)$ dada por⁴.

$$P(u) = \begin{cases} \frac{\rho}{\mu u} = \frac{\gamma}{\beta \mu u} = \frac{\sigma}{u}, & u > \sigma; \\ 1, & u \leq \sigma. \end{cases} \quad (4.91)$$

onde $\sigma = \gamma/\beta\mu$. Assim, a probabilidade de que não haja epidemia a partir de eventos ocorrendo em du é dada por $1 - \epsilon du + \epsilon du P(u)$. A chance de não ocorrer nenhuma epidemia até o tempo t é dada então por

$$\begin{aligned} & P(\text{Nenhuma epidemia em } (0, t)) = \\ & \lim_{du \rightarrow 0} P \left(\bigcap_{0 < u < t} \text{Nenhuma epidemia em } (u, u + du) \right) = \\ & \lim_{du \rightarrow 0} \prod_{0 < u < t} P(\text{Nenhuma epidemia em } (u, u + du)) = \\ & \lim_{du \rightarrow 0} \prod_{0 < u < t} [1 - \epsilon du + \epsilon du P(u)] \sim \lim_{du \rightarrow 0} \prod_{0 < u < t} \exp[-\epsilon[1 - P(u)]du] = \\ & \lim_{du \rightarrow 0} \exp \left[-\epsilon \sum_{0 < u < t} [1 - P(u)]du \right] = \exp \left[-\epsilon \int_0^t [1 - P(u)]du \right] = \\ & \exp \left[-\epsilon \int_{\sigma}^t \left(1 - \frac{\sigma}{u} \right) du \right] = \left(\frac{t}{\sigma} \right)^{\epsilon \sigma} e^{-\epsilon(t-\sigma)}, \quad t > \sigma, \quad (4.92) \end{aligned}$$

O limite inferior da integral na última linha é σ , uma vez que $P(u) = 1$ quando $0 < u < \sigma$ por (4.91), e o índice $0 < u < t$ usado acima deve ser interpretado como o conjunto finito de valores de u que particiona o intervalo $(0, t)$ em intervalos disjuntos do tipo $(u, u + du)$.

⁴Para chegar neste resultado, ver discussão anterior na página 72.

Se nós agora escrevermos $F(t)$ para a função de distribuição do tempo ocorrido antes de um surto epidêmico, a quantidade em (4.92) é justamente $1 - F(t)$. A correspondente função densidade, dada diferenciando em relação a t , pode portanto ser escrita como

$$f(T) = k(T - 1)T^{k-1}e^{-k(T-1)}, \quad T > 1, \quad (4.93)$$

onde

$$T = t/\sigma, \quad k = \epsilon\sigma = \epsilon\gamma/\beta\mu. \quad (4.94)$$

A distribuição tem moda em $T_m = 1 + k^{-1/2}$, e é razoável supor que a média \bar{T} seja aproximadamente a mesma. Pode ser mostrado que \bar{T} é relativamente independente de k , a menos que k seja menor do que 2. Isto significa que o tempo médio de renovação $\bar{t} = \sigma\bar{T}$ de um surto de epidemia é proporcional a σ , mas comparativamente insensível às mudanças de ϵ , se este não for muito pequeno. Por fim, deve ficar claro, pelo menos em termos gerais, como esta formulação matemática para epidemia recorrente leva a uma sucessão permanente de surtos não amortecidos da doença, sem que se exiba uma seqüência estrita de oscilações.

4.4 Usando teoria de Martingale num processo estocástico de epidemia

A teoria de Martingale é muito útil em diversos problemas de modelos populacionais, como no caso das epidemias, especialmente para certas regras de parada buscadas, nas quais podem ser utilizados os teoremas de parada ou de amostragem opcionais. Esta seção foi dividida em duas subseções, a primeira irá expor as principais definições e resultados a serem empregados pela segunda, que consiste do modelo em si.

4.4.1 Definições e resultados

Iniciamos recordando a definição de esperança condicional em relação a uma σ -álgebra.

Definição Seja X uma variável aleatória integrável em (Ω, \mathcal{F}, P) e seja \mathcal{G} uma σ -álgebra contida em \mathcal{F} . Então, existe uma variável aleatória $E[X|\mathcal{G}]$, chamada de o *valor esperado de X dado \mathcal{G}* , possuindo as seguintes propriedades:

- (i) $E[X|\mathcal{G}]$ é \mathcal{G} -mensurável e integrável

(ii) $E[X|\mathcal{G}]$ satisfaz a equação funcional

$$\int_G E[X|\mathcal{G}]dP = \int_G XdP, \quad G \in \mathcal{G}.$$

Para provar a existência de tal variável aleatória, considere primeiro o caso de X não negativa. Defina uma medida ν em \mathcal{G} por $\nu(G) = \int_G XdP$. Esta medida é finita pois estamos supondo X integrável, e é absolutamente contínua em relação a P . Pelo teorema de Radon-Nikodým⁵, existe uma função f , \mathcal{G} -mensurável, tal que $\nu(G) = \int_G fdP$. Esta f satisfaz as propriedades (i) e (ii). Para X não necessariamente negativa, vemos que $E[X^+|\mathcal{G}] - E[X^-|\mathcal{G}]$ claramente satisfaz as propriedades.

Iremos agora mostrar um teorema que será utilizado um pouco mais abaixo.

Teorema Se X é integrável e as σ -álgebras \mathcal{G}_1 e \mathcal{G}_2 satisfazem $\mathcal{G}_1 \subset \mathcal{G}_2$, então

$$E[E[X|\mathcal{G}_2]|\mathcal{G}_1] = E[X|\mathcal{G}_1] \quad (4.95)$$

Demonstração O lado esquerdo de (4.95) é \mathcal{G}_1 -mensurável, e, para mostrar que é uma versão de $E[X|\mathcal{G}_1]$, é suficiente verificar que é válido $\int_G E[E[X|\mathcal{G}_2]|\mathcal{G}_1]dP = \int_G XdP$, para todo $G \in \mathcal{G}_1$. Mas, se $G \in \mathcal{G}_1$, então $G \in \mathcal{G}_2$, e, além disso, $E[E[X|\mathcal{G}_2]|\mathcal{G}_1]$ é também \mathcal{G}_2 -mensurável, logo, o lado esquerdo neste caso é $\int_G E[X|\mathcal{G}_2]dP = \int_G XdP$.

Em particular, para $\mathcal{G}_1 = \{0, \Omega\}$ e $\mathcal{G}_2 = \mathcal{G}$, temos que vale

$$E[E[X|\mathcal{G}_2]] = E[X], \quad (4.96)$$

o caso especial de (4.95) usando $G = \Omega$.

Uma martingale a tempo discreto em relação a uma família crescente de σ -álgebras é definida como segue:

Definição Seja X_1, X_2, \dots uma seqüência de variáveis aleatórias num espaço de probabilidade (Ω, \mathcal{F}, P) , e seja $\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots$ uma seqüência de σ -álgebras contidas em \mathcal{F} . A seqüência $\{(X_n, \mathcal{F}_n) : n = 1, 2, \dots\}$ é uma *martingale* se valem as condições:

$$(i) \mathcal{F}_n \subset \mathcal{F}_{n+1};$$

⁵Teorema de Radon-Nikodým: *Sejam λ e μ medidas σ -finitas definidas em \mathcal{G} e suponha que λ é absolutamente contínua em relação a μ (ie, $\mu(G) = 0 \Rightarrow \lambda(G) = 0$). Então, existe uma função f em $M^+(X, \mathcal{G})$ tal que*

$$\lambda(E) = \int_G fd\mu, \quad G \in \mathcal{G},$$

e vale que a função f é unicamente determinada μ -quase toda parte.

- (ii) X_n é \mathcal{F}_n -mensurável;
- (iii) $E(|X_n|) < \infty$;
- (iv) com probabilidade 1 vale

$$E[X_{n+1}|\mathcal{F}_n] = X_n$$

Alternativamente, também podemos dizer que a sequência X_1, X_2, \dots é uma *martingale em relação às σ -álgebras $\mathcal{F}_1, \mathcal{F}_2, \dots$*

Na realidade, o conceito de martingale só requer que o conjunto de índices T do processo $\{X(t); t \in T\}$ tenha alguma noção de ordem. Em particular, a definição acima considerou $T = \mathbb{N}$, mas, mais geralmente, T pode ser qualquer subconjunto da reta, o que nos leva a seguinte definição

Definição Seja T um conjunto em $(-\infty, \infty)$, e seja $\{X(t); t \in T\}$ um processo estocástico definido em (Ω, \mathcal{F}, P) . Para cada $t \in T$, suponha que \mathcal{F}_t é uma σ -álgebra contida em \mathcal{F} e vale

$$\mathcal{F}_t \subset \mathcal{F}_s, \quad \text{se } t < s, \quad t, s \in T.$$

Então, $\{X(t)\}$ é chamado de uma *submartingale com relação à $\{\mathcal{F}_t\}$* se, para todo $t \in T$, valem as condições:

- (i) $X(t)$ é \mathcal{F}_t -mensurável;
- (ii) $E(|X(t)|) < \infty$;
- (iii) $E[X(t+u)|\mathcal{F}_t] \geq X(t), \quad u > 0, \quad t+u \in T$

E $\{X(t)\}$ é chamado de uma *supermartingale com relação à $\{\mathcal{F}_t\}$* se $\{-X(t)\}$ é uma submartingale, e $\{X(t)\}$ é chamado de uma *martingale* se for tanto uma submartingale e uma supermartingale.

Veremos agora uma definição muito importante que é a de tempo de parada:

Definição Seja $\{X(t); t \geq 0\}$ um processo estocástico a tempo contínuo num espaço de probabilidade (Ω, \mathcal{F}, P) . Para cada $t \geq 0$, seja \mathcal{F}_t uma σ -álgebra contida em \mathcal{F} com $\mathcal{F}_t \subset \mathcal{F}_s$ se $t \leq s$. Uma variável aleatória T assumindo valores em $[0, \infty]$ é chamada de um *tempo de parada* relativo a $\{\mathcal{F}_t\}$ se, para todo $t \geq 0$, o evento $\{T \leq t\}$ está em \mathcal{F}_t .

Nós podemos pensar em \mathcal{F}_t como a informação disponível até o tempo t . Neste sentido, o evento de um tempo de parada ser menor ou igual a t é completamente decidível pela informação disponível até o tempo t .

Uma vez que uma σ -álgebra inclui os complementares de todos os seus membros, um condição equivalente seria $\{T > t\} \in \mathcal{F}_t$, para todo $t > 0$. Note que, para processos a parâmetro contínuo, não é suficiente termos $\{T = t\} \in \mathcal{F}_t$ para cada t . Entretanto, toda constante $T \equiv \tau$ é claramente um tempo de parada, e, se S e T são tempos de parada, também o são $S + T$,

$S \wedge T = \min\{S, T\}$, e $S \vee T = \max\{S, T\}$. Assim, para cada $t > 0$ fixo e T tempo de parada, temos que $T \wedge t = \min\{S, t\}$ também é tempo de parada.

Podemos agora mostrar um dos principais resultados da teoria de Martingale, que vai nos mostrar que sob certas hipóteses $E[X_T] = E[X_0]$ para $\{X_t\}$ martingale e T tempo de parada, conhecido como teorema da amostragem opcional:

Teorema Se X_1, \dots, X_n é uma submartingale em relação a $\mathcal{F}_1, \dots, \mathcal{F}_n$ e τ_1, τ_2 são tempos de parada satisfazendo $1 \leq \tau_1 \leq \tau_2 \leq n$, então X_{τ_1}, X_{τ_2} é submartingale em relação a $\mathcal{F}_{\tau_1}, \mathcal{F}_{\tau_2}$

Demonstração Uma vez que X_{τ_i} são dominados por $\sum_{k=1}^n |X_k|$, eles são integráveis. Precisamos mostrar que $E[X_{\tau_2} | \mathcal{F}_{\tau_1}] \geq X_{\tau_1}$, ou

$$\int_A (X_{\tau_2} - X_{\tau_1}) dP \geq 0, \quad A \in \mathcal{F}_{\tau_1}.$$

Mas $A \in \mathcal{F}_{\tau_1}$ implica que $A \cap \{\tau_1 < k \leq \tau_2\} = (A \cap \{\tau_1 \leq k-1\}) \cap \{\tau_2 \leq k-1\}^c$ pertence a \mathcal{F}_{k-1} . Definindo $\Delta_k = X_k - X_{k-1}$, então

$$\int_A (X_{\tau_2} - X_{\tau_1}) dP = \int_A \sum_{k=1}^n I_{\{\tau_1 < k \leq \tau_2\}} \Delta_k dP = \sum_{k=1}^n \int_{A \cap \{\tau_1 < k \leq \tau_2\}} \Delta_k dP \geq 0$$

pela propriedade de ser submartingale.

Corolário X_{τ_1}, X_{τ_2} é uma martingale se X_1, \dots, X_n o é, e, nestas condições, vale que $E[X_{\tau_1}] = E[X_0]$.

Sendo que para mostrar a segunda afirmação deste corolário basta usar a primeira afirmação e (4.96). Mas, comumente, encontramos na literatura este resultado sob o seguinte enunciado

Teorema Seja $\{X_n\}$ uma martingale e T um tempo de parada. Se $P(T < \infty) = 1$ e $E[\sup_{n \geq 0} |X_{T \wedge n}|] < \infty$, então $E[X_T] = E[X_0]$.

E este resultado também vale para o caso contínuo, sob o enunciado

Teorema Seja $\{X_t; t \geq 0\}$ uma martingale e T tempo de parada. Se $P(T < \infty) = 1$ e $E(\sup_{t \geq 0} |X_t|) < \infty$, então $E[X_T] = E[X_0]$.

Por fim, demonstramos o seguinte resultado que também será usado no modelo da próxima seção:

Afirmção Seja $\{X(t); t \geq 0\}$ uma cadeia de Markov de tempo contínuo e espaço de estados S finito e gerador infinitesimal \mathbf{A} . Seja $\eta = \{\eta(i) : i \in S\}$ uma raiz da equação $\mathbf{A}\eta = \mathbf{0}$. Então $\eta(X(t))$ é martingale em relação a $\mathcal{F}_t = \sigma(\{X(u) : u \leq t\})$.

Demonstração Temos que claramente $\eta(X(t))$ é \mathcal{F}_t -mensurável, e que $E(|\eta(X(t))|) < \infty$. Queremos mostrar que $E(\eta(X(t+s)) | \mathcal{F}_t) = \eta(X(t))$,

agora

$$E(\eta(X(t+s))|\mathcal{F}_t) = E(\eta(X(t+s))|\sigma(X_t))$$

pela propriedade de Markov. A esperança condicional que estamos buscando é $\sigma(X_t)$ mensurável, logo, assume valor constante em cada conjunto $\{X_t = i\}$. Sabemos ainda que $\forall A \in \sigma(X_t)$ temos

$$\int_A E(\eta(X(t+s))|\sigma(X_t))dP = \int_A \eta(X(t+s))dP.$$

Aplicando para $A = \{X_t = i\}$, temos

$$\int_{\{X_t=i\}} E(\eta(X(t+s))|\sigma(X_t))dP = \int_{\{X_t=i\}} \eta(X(t+s))dP,$$

logo

$$E(\eta(X(t+s))|\sigma(X_t)) = \frac{1}{P(\{X_t = i\})} \int_{\{X_t=i\}} \eta(X(t+s))dP.$$

Mas

$$\begin{aligned} \frac{1}{P(\{X_t = i\})} \int_{\{X_t=i\}} \eta(X(t+s))dP &= \frac{1}{P(\{X_t = i\})} \int \eta(X(t+s))I_{\{X_t=i\}}dP = \\ &= \frac{1}{P(\{X_t = i\})} \sum_j \int_{\{X_{t+s}=j\}} \eta(X_{t+s})I_{\{X_t=i\}}dP = \\ &= \frac{1}{P(\{X_t = i\})} \sum_j \int \eta(j)I_{\{X_{t+s}=j\}}I_{\{X_t=i\}}dP = \\ &= \frac{\sum_j \eta(j) \int I_{\{X_{t+s}=j\}} \cap \{X_t=i\} dP}{P(\{X_t = i\})} = \sum_j \eta(j)P(X_{t+s} = j | X_t = i) = \\ &= \sum_j \eta(j)P_{ij}(s) = \eta(i) = \eta(X_t)f \end{aligned}$$

Onde a penúltima igualdade se deve ao fato de que como $\mathbf{P}_t = e^{t\mathbf{A}}$ e $\mathbf{A}\eta = \mathbf{0}$ temos

$$\mathbf{P}_t\eta = \eta + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} t^n \mathbf{A}^n \eta = \eta.$$

4.4.2 O modelo

Uma vila contém $N + 1$ pessoas, e uma delas está sofrendo de uma doença infecciosa e fatal. Seja $S(t)$ o número de pessoas susceptíveis no tempo t , e seja $I(t)$ o número de infectivos, e seja $M(t) = N + 1 - S(t) - I(t)$ o número de pessoas mortas. Assuma que $(S(t), I(t), M(t))$ é uma cadeia de Markov a tempo contínuo com taxas de transição

$$(s, i, m) \rightarrow \begin{cases} (s - 1, i + 1, m), & \text{ numa taxa } \lambda si, \\ (s, i - 1, m + 1), & \text{ numa taxa } \mu i; \end{cases} \quad (4.97)$$

isto é, susceptíveis se tornam infectivos numa taxa λsi , infectivos morrem a uma taxa μi , onde s e i representam, respectivamente, o número de susceptíveis e infectivos. As três variáveis sempre somam $N + 1$, e, portanto, podemos suprimir a referência aos mortos, escrevendo (s, i) para um estado do processo.

Agora, para cada estado s , nós temos que o número máximo de infectivos é $N + 1 - s$. Além disso, note que s nunca cresce, e seu valor inicial é N . A partir disso, temos que o número de estados possíveis é dado por $\sum_{s=0}^N \sum_{i=0}^{N+1-s} = \sum_{s=0}^N N + 2 - s = (N + 1)(N + 2) - \sum_{s=0}^N s = (N + 1)(N + 2) - \frac{N(N+1)}{2} = \frac{(N+4)(N+1)}{2}$.

Suponha que seja possível encontrar $\psi = \{\psi(s, i) : 0 \leq s + i \leq N + 1\}$ tal que $\mathbf{A}\psi = \mathbf{0}$, aonde \mathbf{A} é o gerador da cadeia; pense em ψ como um vetor coluna. Então o semigrupo de transição $\mathbf{P}_t = e^{t\mathbf{A}}$ satisfaz

$$\mathbf{P}_t \psi = \psi + \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n!} t^n \mathbf{A}^n \psi = \psi, \quad (4.98)$$

aonde já sabemos que $\psi(S(t), I(t))$ define uma martingale de tempo contínua com relação a

$$\mathcal{F}_t = \sigma(\{S(u), I(u) : u \leq t\}). \quad (4.99)$$

Observando o caso $N=1$, pela fórmula acima, vemos que há 5 estados possíveis de $(s, i) = (s, i, d)$, que nós renomearemos agora

$$\begin{aligned} 1 &= (1, 1, 0), & 2 &= (1, 0, 1), & 3 &= (0, 2, 0) \\ 4 &= (0, 1, 1), & 5 &= (0, 0, 2) \end{aligned} \quad (4.100)$$

Então \mathbf{P}_t é da forma

$$\mathbf{P}_t = \begin{pmatrix} P_{11}(t) & P_{12}(t) & P_{13}(t) & P_{14}(t) & P_{15}(t) \\ P_{21}(t) & P_{22}(t) & P_{23}(t) & P_{24}(t) & P_{25}(t) \\ P_{31}(t) & P_{32}(t) & P_{33}(t) & P_{34}(t) & P_{35}(t) \\ P_{41}(t) & P_{42}(t) & P_{43}(t) & P_{44}(t) & P_{45}(t) \\ P_{51}(t) & P_{52}(t) & P_{53}(t) & P_{54}(t) & P_{55}(t) \end{pmatrix}, \quad (4.101)$$

onde \mathbf{A} neste caso é dado por

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -(\lambda + \mu) & \mu & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2\mu & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu & \mu \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.102)$$

Pensando em ψ como $\psi = (\psi(1, 1), \psi(1, 0), \psi(0, 2), \psi(0, 1), \psi(0, 0))$, temos

$$\mathbf{A}\psi = \mathbf{0} \Rightarrow \begin{pmatrix} -(\lambda + \mu) & \mu & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2\mu & 2\mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu & \mu \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \psi(1, 1) \\ \psi(1, 0) \\ \psi(0, 2) \\ \psi(0, 1) \\ \psi(0, 0) \end{pmatrix} = \mathbf{0} \quad (4.103)$$

Mais geralmente, $\mathbf{A}\psi = \mathbf{0}$ se, e somente se,

$$\lambda si\psi(s-1, i+1) - (\lambda si + \mu i)\psi(s, i) + \mu i\psi(s, i-1) = 0, \quad (4.104)$$

para todos i e s relevantes. Se nós procurarmos por uma solução da forma $\psi(s, i) = \alpha(s)\beta(i)$, obtemos

$$\lambda s\alpha(s-1)\beta(i+1) - (\lambda s + \mu)\alpha(s)\beta(i) + \mu\alpha(s)\beta(i-1) = 0. \quad (4.105)$$

Visto como uma equação de diferença em $\beta(i)$, isto sugere colocarmos

$$\beta(i) = B^i \text{ para algum } B. \quad (4.106)$$

Daí, temos que

$$\lambda s\alpha(s-1)B^{i+1} - (\lambda s + \mu)\alpha(s)B^i + \mu\alpha(s)B^{i-1} = 0, \quad (4.107)$$

ou,

$$\lambda s\alpha(s-1)B^2 - (\lambda s + \mu)\alpha(s)B + \mu\alpha(s) = 0. \quad (4.108)$$

Daí,

$$\alpha(s-1) = \alpha(s) \left(\frac{\lambda s B - \mu(1-B)}{\lambda s B^2} \right). \quad (4.109)$$

Assim⁶

$$\alpha(s) = \alpha(N) \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda B k - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right). \quad (4.110)$$

⁶Baseado nesta igualdade, será usado adiante a convenção de que

$$\prod_{k=N+1}^N \left(\frac{\lambda B k - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) = 1.$$

Colocando $\alpha(N) = 1$, temos que

$$\alpha(s) = \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right), \quad (4.111)$$

e vemos que a equação

$$\begin{aligned} & \lambda s \alpha(s-1) B^2 - (\lambda s + \mu) \alpha(s) B + \mu \alpha(s) = \\ & = \lambda s B^2 \prod_{k=s}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) - (\lambda s + \mu) B \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) + \\ & \quad + \mu \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) = \\ & = \lambda s B^2 \frac{\lambda \beta s - \mu(1-B)}{\lambda s B^2} \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) - \\ & (\lambda s + \mu) B \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) + \mu \prod_{k=s+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) = 0 \end{aligned}$$

é satisfeita.

Com estas escolhas para α e β , $\psi(S(t), I(t)) = \alpha(S(t))\beta(I(t))$ define uma martingale.

Dois possibilidades vêm à mente. Ou todo mundo acaba por morrer (isto é, $S(t) = 0$ antes que $I(t) = 0$), ou a doença pára de se propagar antes que todos sejam atingidos (isto é, $I(t) = 0$ antes que $S(t) = 0$). Seja $T = \inf\{t : S(t)I(t) = 0\}$ o tempo no qual o processo termina. Claramente, T é tempo de parada, e vale que (ver Apêndice),

$$E(\psi(S(T), I(T))) = \psi(S(0), I(0)) = \alpha(S(0))\beta(I(0)) = \alpha(N)\beta(1) = B, \quad (4.112)$$

o que nos diz que

$$E(\alpha(S(T))\beta(I(T))) = E \left(B^{I(T)} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{\lambda Bk - \mu(1-B)}{\lambda B^2 k} \right) \right) = B, \quad (4.113)$$

para todo B . A partir desta equação, nós gostaríamos de determinar se $S(T) = 0$ ou $I(T) = 0$, correspondendo às duas possibilidades descritas acima.

Nós temos uma livre escolha de B , e escolhemos os seguintes valores: para $1 \leq r \leq N$, defina $B_r = \frac{\mu}{\lambda r + \mu}$, de forma que $\lambda r B_r - \mu(1 - B_r) = 0$, substituindo $B = B_r$ na equação acima, obtemos

$$\begin{aligned} E \left(B_r^{I(T)} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{\lambda B_r k - \lambda r B_r}{\lambda B_r^2 k} \right) \right) &= E \left(B_r^{I(T)} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{k-r}{B_r k} \right) \right) = \\ &= E \left(B_r^{I(T)} \frac{1}{B_r^{N-S(T)}} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{k-r}{k} \right) \right) = \\ &= E \left(B_r^{S(T)-N} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{k-r}{k} \right) \right) = B_r, \end{aligned} \quad (4.114)$$

pois lembre que $I(T) = 0$ se $S(T) \neq 0$ e note que quando $S(T) < r$, temos que o produtório se anulará (e em particular, se anulará sempre para $S(T) = 0$). Utilizando a notação $p_j = P(S(T) = j)$, temos então que

$$\begin{aligned} E \left(B_r^{S(T)-N} \prod_{k=S(T)+1}^N \left(\frac{k-r}{k} \right) \right) &= \sum_{j=1}^N \left(B_r^{j-N} \prod_{k=j+1}^N \left(\frac{k-r}{k} \right) \right) p_j = \\ &= \sum_{j=r}^N \left(B_r^{j-N} \prod_{k=j+1}^N \left(\frac{k-r}{k} \right) \right) p_j = B_r = \frac{\mu}{\lambda r + \mu}. \end{aligned} \quad (4.115)$$

Ponha $r = N$, note que o produtório se anula exceto para⁷ $j = N$, e encontramos $\mathbf{P}(S(T) = N) = B_N = \frac{\mu}{\lambda N + \mu}$. Para $r = N - 1$, temos

$$p_N + \frac{N - (N - 1)}{N B_{N-1}} p_{N-1} = B_{N-1} \Rightarrow p_{N-1} = (B_{N-1} - p_N) N B_{N-1}. \quad (4.116)$$

Mais geralmente, nós temos da expressão obtida que p_j satisfaz

$$p_N + \frac{N-r}{N B_r} p_{N-1} + \frac{(N-r)(N-r-1)}{N(N-1) B_r^2} p_{N-2} + \dots + \frac{(N-r)! r!}{N! B_r^{N-r}} p_r = B_r, \quad (4.117)$$

para $1 \leq r \leq N$. A partir destas equações, $p_0 = P(S(T) = 0)$ pode ser calculado notando que $p_0 = 1 - \sum_{j=1}^N p_j$.

⁷Usando a nota de rodapé da página 86.

Capítulo 5

Neurobiologia

5.1 Neuroanatomia e neurofisiologia

Iremos aqui dar os principais conceitos biológicos necessários para o entendimento dos modelos estocásticos que serão tratados posteriormente. O leitor é referido a livros de referência clássicos no assunto (como, por exemplo, [29]) para uma abordagem mais detalhada de neuroanatomia e neurofisiologia. Adiantamos que o conceito mais importante que o leitor deve ter claro para a leitura das posteriores seções é o da geração do potencial de ação por um neurônio, que basicamente consiste de um processo de “ou tudo, ou nada”, como ficará claro a seguir. Em sua maioria, os modelos matemáticos que serão apresentados nas seções futuras foram baseados em [30].

O sistema nervoso central tem como principal tarefa a comunicação e o processamento de informação. Assim, através dele o ser humano pode perceber estímulos sensitivos, aprender, pensar, enviar ordens de execução motora, além da capacidade da consciência de si próprio (*self*) e do ambiente ao seu redor, entre outras importantes funções. A unidade estrutural básica do sistema nervoso central é a célula neuronal, ou neurônio. Neurônios são capazes de se comunicar com outros neurônios através de processos eletroquímicos chamados de sinapses. A estrutura de organização dos neurônios é extremamente complexa, variando bastante de acordo com a região, e atualmente acredita-se que o número de neurônios no cérebro é da ordem de 10 bilhões. Os diferentes tipos de neurônios podem diferir muito em forma e tamanho; contudo, uma célula típica pode ser dividida em três partes: o corpo neuronal (ou *soma*), de onde se projetam extensões filamentosas, que são os dendritos e o axônio. Os neurônios geralmente possuem um único axônio (embora este possa apresentar ramificações), enquanto que é constituído de diversos dendritos; de fato, os dendritos geralmente cobrem um volume muitas vezes

maior que o próprio corpo celular (às vezes chamados de árvore dendrítica). Grosseiramente, podemos pensar que a informação chega num neurônio pelos dendritos enquanto que o neurônio transmite informação através do axônio, às vezes referido como fibra nervosa, que irá se “conectar” com os dendritos de outros neurônios, para a realização de sinapses.

Manifestações elétricas dos neurônios foram observadas primeiramente no século 19 por DuBois Reymond com auxílio de galvanômetros. Desde lá, muitos trabalhos foram realizados para entender o funcionamento neuronal e a dinâmica de uma única fibra nervosa, com especial ênfase para o ano de 1952, quando ocorreu a publicação de uma série de artigos dos eletrofisiologistas ingleses Alan Hodgkin e Andrew Huxley, culminando com o clássico “*A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*” [31]. Atualmente, e de forma simplificada, porém suficiente aos nossos propósitos, podemos dizer que o neurônio é um dispositivo biológico que apresenta muitas entradas e uma saída. As entradas ocorrem através de conexões sinápticas, que conectam a árvore dendrítica aos axônios de outras células nervosas, e a saída é a geração ou não de um potencial de ação, também conhecido como um impulso nervoso.

A fenda sináptica é a região na qual um neurônio se comunica com outro, e pode ser caracterizada como a região delimitada entre duas membranas: a membrana pré-sináptica, por onde chega o estímulo proveniente de uma outra célula, e a membrana pós-sináptica, que é a do dendrito. Os sinais chegam à membrana pré-sináptica através de um potencial de ação, e faz com que vesículas sinápticas, que são vesículas contendo neurotransmissores, se fundam com a membrana pré-sináptica, liberando assim os neurotransmissores na fenda sináptica. Estas moléculas de neurotransmissores se ligam a receptores presentes na membrana pós-sináptica, resultando em um certo efeito a nível da despolarização (V) da membrana pós-sináptica, que pode ser tanto excitatório (elevando a despolarização da célula pós-sináptica) quanto inibitório (diminuindo a ddp pós-sináptica). É importante neste momento realçar a importância do potencial de membrana de uma célula neuronal.

5.1.1 O potencial de membrana

Em repouso, isto é, sem a presença de estímulos nervosos, o interior da membrana plasmática está em um potencial eletronegativo da ordem de algumas dezenas de milivolts em relação ao meio extracelular¹. De fato, tal

¹Geralmente, a ddp de repouso de uma célula neuronal é de cerca de -70 mV, enquanto que o valor de limiar, a ser discutido adiante no texto, é de cerca de -40 mV. Contudo, notamos aqui que, nos modelos matemáticos a serem tratados adiante, o potencial de repouso será considerado como sendo 0 e o limiar como sendo de $\theta > 0$.

característica não é exclusiva do neurônio, uma vez que todas as células do corpo humano apresentam um potencial elétrico através de sua membrana que é chamado de potencial de membrana e que, em repouso, é negativo no interior. O potencial de membrana é causado por diferenças nas concentrações iônicas dos líquidos intra e extracelulares. O líquido intracelular contém concentração muito elevada de íons de potássio, enquanto que, no líquido extracelular, a concentração desse íon é muito reduzida, e o oposto ocorre com o íon sódio, isto é, concentração muito elevada no líquido extracelular e muito reduzida no líquido intracelular. Os potenciais de membrana desempenham papel fundamental na transmissão dos sinais neurais, no controle da concentração muscular, da secreção glandular, e em muitas outras funções celulares.

A membrana de um axônio possui a mesma bomba de sódio-potássio que é encontrada em todas as outras membranas celulares do organismo. Essa bomba transporta íons sódio desde o interior do axônio para o exterior, enquanto que, ao mesmo tempo, transporta íons potássio para o interior. O efeito final desses processos de transporte sobre as concentrações de sódio e potássio é manter uma concentração elevada de sódio no exterior celular e uma concentração elevada de potássio no interior celular². Então, a partir das diferentes concentrações iônicas dentre o meio intra e extracelular, é gerado um potencial de membrana que pode ser predito pela equação de Goldman³.

5.1.2 O Potencial de Ação

Quando um sinal é transmitido ao longo de uma fibra nervosa, o potencial de membrana passa por uma série de variações que, no seu conjunto, são chamadas de potencial de ação. Antes do início do potencial de ação, o potencial de membrana em repouso é muito negativo no interior celular, digamos cerca de -70 mV, mas, logo que começa o potencial de ação, o potencial de membrana torna-se positivo, digamos cerca de +35 mV, seguido rapidamente

²A concentração de sódio no exterior do axônio é de 142 mEq/l e de apenas 14 mEq/l no interior. Para o potássio, a diferença de concentração tem sentido oposto: 140 mEq/l no interior para 4 mEq/l no exterior.

³A equação de Goldman aplicada para as diferentes concentrações de sódio e potássio entre o meio intra e extracelular prediz que potencial de membrana é dado por

$$V = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i} \right),$$

onde P é a permeabilidade, R é a constante de gás, T é a temperatura em Kelvin, e os índices i e e se referem a concentrações intra e extracelulares, respectivamente. Note que tal fórmula é bastante semelhante à equação de Nernst para o potencial gerado por um único íon (ver nota de rodapé na página 53 para uma explicação da equação de Nernst).

por um retorno ao valor negativo inicial. Esta variação súbita do potencial de membrana para a positividade e seu retorno à negatividade normal é o que caracteriza o potencial de ação, ou impulso nervoso. O impulso propaga-se ao longo da fibra nervosa e, por meio desses impulsos, a fibra nervosa transmite informações de uma parte do organismo a outra, visto que esta despolarização irá ocasionar a liberação de neurotransmissores por estimular a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica na extremidade final do axônio. Basicamente, pode-se pensar que um potencial de ação é uma onda de despolarização e repolarização súbita que percorre o axônio. A amplitude do potencial de ação é sempre a mesma ao longo de sua propagação, implicando, portanto, numa grande importância da frequência com o qual eles ocorrem, mais do que em sua amplitude em si. Assim, acredita-se que o processamento de informação no cérebro esteja muito voltado a mudanças nos padrões de frequência dos disparos⁴. Desta forma, adiantamos aqui que o tempo de espera entre os disparos (ISI)⁵ é uma das principais variáveis a serem estudadas nas seções seguintes.

Os potenciais de ação são produzidos nas fibras nervosas por uma mudança súbita da permeabilidade da membrana aos íons sódio. Quando a fibra torna-se abruptamente permeável ao sódio, estes íons de carga positiva penetram para o interior da fibra aumentando o potencial de membrana. Como já mencionado, esse primeiro estágio do potencial de ação é chamado de despolarização, e o retorno seguinte do potencial ao seu valor negativo de repouso é chamado de repolarização. Assim, após a onda de despolarização ter passado numa região do axônio, o interior da fibra fica positivamente carregado devido a este grande número de íons sódio que se difundiu para o interior. Este aumento da despolarização estimula a entrada de íons cloro para a célula, e, além disso, muitos íons potássio começam a se difundir para o exterior por um aumento da permeabilidade da membrana ao potássio. Estes dois fatores fazem com que cargas positivas (K^+) saiam da célula e cargas negativas (Cl^-) entrem na célula, reestabelecendo novamente uma eletronegatividade no interior da fibra, caracterizando assim o processo de repolarização. Por fim, após a passagem do potencial de ação, a bomba de sódio e potássio é responsável por normalizar as concentrações intra e extracelulares de sódio e potássio, trazendo o potássio de volta para dentro da célula e colocando o sódio de volta ao meio extracelular, enquanto que o cloro volta à concentração normal por um processo passivo de difusão por gradiente. Este processo de

⁴Usaremos bastante a palavra “disparo” nas outras seções significando a ocorrência de um potencial de ação.

⁵Do inglês, ISI = *interspike interval*. Geralmente uma frequência típica de disparo é de 10 a 20 por segundo, embora muitas células possam atingir frequências muito maiores do que estas.

repolarização ocorre alguns poucos décimos - milésimos de segundo após a despolarização, ficando completada, em fibras nervosas de grande calibre, em menos de um milésimo de segundo, após o que a fibra fica apta a conduzir um novo impulso.

Antes de explicarmos o mecanismo responsável pela geração e propagação do potencial de ação, necessitamos apresentar os conceitos de potenciais pós sinápticos (PSP)⁶.

Potenciais Pós-Sinápticos

Iremos agora abordar importantes conceitos que serão com frequência alvo do tratamento matemático das seções posteriores. A chegada de um potencial de ação a um terminal sináptico faz com que os neurotransmissores do neurônio pré sináptico sejam liberados na fenda sináptica, ligando-se a receptores presentes na membrana pós-sináptica. Através desta ligação, eles desencadeiam certas mudanças na permeabilidade da membrana do neurônio pós-sináptico a certos íons (isto é, agem sobre a abertura ou fechamento de canais iônicos para transporte seletivos de íons), que podem tanto fazer com que a célula pós-sináptica fique menos eletronegativa (quando, por exemplo, há entrada de sódio (Na^+) ou cálcio (Ca^{+2}) no interior celular), ou mais eletronegativa (por exemplo, quando há entrada de cloro (Cl^-) para o interior celular).

Quando o sinal é o de aumentar a despolarização da celular (isto é, torná-la menos negativa), dizemos que a célula está num estado excitado, ou despolarizado, e que o estímulo foi excitatório. Se nenhum outro estímulo chega à célula, ela invariavelmente “resseta”o seu potencial de membrana para o nível de repouso, geralmente através de uma curva semelhante a um decaimento exponencial. Assim, a função da voltagem em relação ao tempo após a chegada de um estímulo excitatório é chamada de potencial pós-sináptico excitatório (EPSP)⁷. Analogamente, certos estímulos (ou seja, a ação de certos neurotransmissores em certos receptores), denominados de inibitórios, fazem com que o potencial de membrana diminua (fique mais eletronegativo). Nestes casos, dizemos que a célula está em um estado hiperpolarizado, e a função da despolarização em relação ao tempo também tende a voltar ao nível de repouso de forma exponencial caso não haja surgimento de novos estímulos, e a esta curva denominamos de potencial pós-sináptico inibitório (IPSP)⁸.

⁶Do inglês, PSP = *postsynaptic potential*.

⁷Do inglês, EPSP = *excitatory postsynaptic potential*.

⁸Do inglês, IPSP = *inhibitory postsynaptic potential*.

As amplitudes dos EPSP e IPSP podem variar bastante de acordo com o experimento e neurônio utilizado, sendo que geralmente assume valores entre 0,06 mV e 2 mV, com média de 0,27 mV, sendo positivo para os EPSP e negativo para os IPSP. É importante ter em mente que existe uma integração temporal destes estímulos. Por exemplo, digamos que uma membrana originalmente em repouso com ddp de -70 mV, após a ocorrência de um EPSP, passa a ter uma despolarização de -69 mV, que tende a voltar a -70 mV quando não ocorrem novos estímulos. Contudo, supondo que cheguem cada vez mais EPSP num tempo suficientemente pequeno⁹, temos assim que o potencial vai ficando cada vez menos negativo. A importância desta mudança de potencial na geração de um impulso nervoso ficará claro na seção a seguir, onde abordaremos certos aspectos da geração do potencial de ação.

Geração do Potencial de Ação

Como mencionado acima, o potencial de ação é uma onda de despolarização e repolarização que percorre o axônio, sendo responsável por liberar neurotransmissores que irão atuar em outros neurônios após chegar a extremidade sináptica. Geralmente se diz que a geração do potencial de ação por um neurônio é um evento “ou tudo, ou nada”. Isto quer dizer que a resposta do neurônio pós-sináptico aos estímulos (isto é, às sinapses) dos neurônios pré-sinápticos é a geração ou não de um potencial de ação. Isto é devido ao fato de que, grosseiramente, podemos pensar que há uma região de gatilho no neurônio, localizando-se entre o início do axônio e o corpo neuronal. Como observado acima, o valor final do PSP é uma integração espaço-temporal (levando em conta o decaimento exponencial) dos EPSP e IPSP. O potencial de ação é gerado cada vez que o potencial da zona de gatilho atinge um certo valor crítico, chamado de limiar. Por exemplo, considerando o limiar como sendo de -40 mV, temos que um impulso nervoso só será gerado se este valor de potencial for atingido, gerando quase que instantaneamente uma rápida despolarização seguida de repolarização celular¹⁰, que se inicia nesta zona de gatilho e percorre todo o axônio. Como adiantamos acima, o potencial de ação é devido a mudanças bruscas da permeabilidade da membrana a certos íons. Se sabe hoje em dia que o mecanismo responsável por esta mudança de permeabilidade é devido à ativação (isto é, abertura) de canais iônicos que são

⁹Na realidade, podemos ter vários EPSP ou IPSP ao mesmo tempo, proveniente de diferentes sinapses.

¹⁰De fato, a velocidade de subida do potencial é de cerca de 300 a 500 mV/s, e a velocidade de descida é de cerca de 200 a 250 mV/s.

dependentes da voltagem¹¹. Desta forma, um certo valor crítico de potencial faz com que canais de sódio sejam abertos, fazendo com que o potencial despolarize ainda mais, o que irá estimular a abertura de mais canais de sódio, sendo este o mecanismo responsável pela despolarização. Já sabemos que a repolarização é devida à entrada de cloro secundária à eletropositividade da membrana após a entrada massiva do sódio e também é devida à saída do potássio pela abertura de canais de transporte de potássio. Estes últimos também são ativados pelo aumento da voltagem, só que o processo de abertura destes canais de potássio ocorre de uma forma um pouco mais lenta do que a dos canais de sódio. Diminuído o potencial por estes dois processos, temos então que os canais dependentes de voltagem fecham-se novamente, e a bomba de sódio e potássio regulariza as concentrações iônicas iguais às de repouso. Desta forma, este processo vai se propagando ao longo do axônio como uma onda até atingir suas extremidades¹².

Por fim, realçamos que o problema que será tratado em muitas seções abaixo é o de como se comporta o potencial (V) do neurônio de acordo com diferentes chegadas aleatórias de estímulos excitatório e inibitórios. Um dos problemas que iremos nos concentrar é o de tempo de primeira passagem pelo limiar (θ), que estaria relacionado com o intervalo de tempo entre os disparos, ou seja, com a frequência dos disparos. Antes disso, vamos mostrar na seção seguinte um exemplo de como a matemática pôde auxiliar nas descobertas da natureza da transmissão sináptica.

¹¹Pense numa “função abertura” de um canal dependente de voltagem como sendo uma função sigmóide da voltagem, por exemplo,

$$\frac{V^k}{1 + V^k},$$

para k grande o suficiente. Note que quando $k \rightarrow \infty$ tal função tende a uma *heaviside* centrada em 1, isto é $\chi_{\{x > 0.5\}}(x)$, e podemos pensar em $\theta = 0.5$ como sendo o limiar.

¹²Para entender tal propagação, imagine uma estrutura de uma dimensão, digamos um intervalo da reta, e imagine que a despolarização ocorre inicialmente numa extremidade, digamos a esquerda. Pensando que a função da voltagem ao longo do axônio deva ser contínua, ou pensando num “espalhamento espacial”, tal despolarização vai gerar uma certa despolarização em uma vizinhança à direita, de amplitude menor. Contudo, tal despolarização fará com que os canais de sódio dependentes de voltagem sejam ativados nesta vizinhança, aumentando a sua despolarização ao nível da do potencial de ação, e causando também por sua vez uma despolarização numa vizinhança mais à direita, e assim por diante. Este raciocínio é análogo para a onda de repolarização.

5.2 Transmissão sináptica: a hipótese quântica

Nesta seção, nós iremos obter uma descrição probabilística das pequenas mudanças de voltagem que ocorrem espontaneamente no neurônio pós-sináptico. Na realidade, primeiros trabalhos nesta área estudaram a interação entre um neurônio e uma placa motora, mas as consequências de interpretação são as mesmas para a sinapse neuronal. Espontâneo aqui está sendo empregado no sentido em que estas mudanças não são secundárias a uma despolarização (devido ao potencial de ação) do neurônio pré-sináptico. A existência de tais despolarizações foi originalmente relatada por Fatt e Katz em 1952 [32], e suas amplitudes são muito menores do que as originadas pelo impulso nervoso. Na literatura, se designa de EPP (*end-plate potential*) as variações do potencial pós-sináptico secundárias a um impulso nervoso¹³, enquanto que as resultantes dos processos espontâneos são chamados de MEPP (*miniature end-plate potential*). As amplitudes dos MEPP são aleatórias com média próxima de 0.5 mV, enquanto que um EPP possui amplitude entre 50 e 70 mV¹⁴. A *hipótese quântica* de del Castillo e Katz (1955) afirmava que um EPP era um número integral de MEPPs [33], ou seja, EPP seria resultante da ocorrência simultânea de vários MEPPs, isto é, que a transmissão sináptica ocorreria em múltiplos de alguma unidade ou quanta. De fato, sabemos hoje em dia que isto é verdade. Por aquela mesma época apareceu a microscopia eletrônica como uma ferramenta poderosa para o estudo da histologia do sistema nervoso, e através dela pôde ser revelado a existência de vesículas de cerca de 500 Å nos terminais pré-sinápticos, que depois vieram a descobrir que continham neurotransmissores no seu interior, se tratando das vesículas sinápticas descritas na seção anterior. Descobriu-se assim a unidade quântica de transmissão, que seria a despolarização causada pela liberação do número de neurotransmissores presente em uma única vesícula sináptica após a fusão desta com a membrana pré-sináptica (ver seção anterior para maiores detalhes).

5.2.1 Amplitude

Um modelo estocástico simples foi elaborado na época, que pôde testar a hipótese quântica. Baseado em evidência anatômica, há um número finito

¹³Na realidade, um EPP seria equivalente a um EPSP ou a um IPSP, só que tem este nome devido à forma como estes experimento foram realizados, como já mencionado, utilizando placa motoras ao invés de neurônios pós-sinápticos.

¹⁴Note que aqui estes valores são diferentes dos citados na seção anterior. Novamente, isto é devido ao fato de que estes valores são provenientes de potenciais de placas motoras, e não de neurônios.

de lugares distintos (sítios de ligação) na qual a liberação do neurotransmissor (fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática) pode ocorrer, que denotaremos por n . Quando o potencial de ação invade o terminal, a liberação ocorre num número aleatório M ($\leq n$) de sítios. A amplitude da despolarização do neurônio pós-sináptico secundária a liberação de neurotransmissor por cada sítio é também aleatória, e chamaremos de V_i a secundária ao i -ésimo sítio de ligação. Cada V_i é assumido ter a mesma função de distribuição de probabilidade, e a ação de cada sítio é independente uma da outra. A amplitude do EPP é dada então por

$$V = V_1 + V_2 + \cdots + V_M. \quad (5.1)$$

Ou seja, é uma soma de variáveis aleatórias cujo o número de termos é também aleatório.

Numa primeira instância, vamos assumir que M segue distribuição binomial com parâmetros n e p , onde p é a probabilidade de que um sítio de ligação seja ativo. Entretanto, se p é pequeno, podemos aproximar a distribuição binomial por uma Poisson¹⁵, com a vantagem de que a distribuição de M possui agora somente um parâmetro, $\lambda = np$, ou seja, o número médio de sítios ativos. Este número λ pode ser obtido experimentalmente através da fração dos ensaios na qual não ocorre resposta de despolarização, a partir de

$$P(M = 0) = e^{-\lambda}. \quad (5.2)$$

Considerando então M como tendo distribuição de Poisson, a soma aleatória V é dita ter distribuição de Poisson composta. Agora, também de evidência experimental, se verificou que os V_i 's eram bem aproximados por uma distribuição normal com média μ e variância σ^2 . Vamos agora calcular a função densidade da amplitude de um EPP. A lei da probabilidade total nos dá:

$$P(v < V \leq v + dv) = \sum_{m=0}^{\infty} P(v < V \leq v + dv | M = m) P(M = m). \quad (5.3)$$

Agora, a probabilidade condicional de que $V \in (v, v + dv)$ dado que $M = m$ é encontrada da seguinte maneira: Se $M = m > 0$, então, há exatamente m termos na soma (5.1)

$$V = V_1 + V_2 + \cdots + V_m. \quad (5.4)$$

Estes termos são independentes uns dos outros e cada um possui distribuição normal. Sabemos que a soma de variáveis aleatórias independentes de distribuição normal como V possui média (ver Apêndice)

$$E(V | M = m) = mEV_1 = m\mu, \quad (5.5)$$

¹⁵Para esta aproximação, ver capítulo de Apêndice, página 161.

e variância

$$Var(V|M = m) = mVarV_1 = m\sigma^2. \quad (5.6)$$

No caso $m = 0$, a amplitude tem densidade que é uma função delta concentrada em $v = 0$, com peso $e^{-\lambda}$. Logo, considerando tudo isso, usando (5.3), nós chegamos à seguinte função de densidade de probabilidade para a amplitude do EPP

$$P(v < V \leq v + dv) = F(v + dv) - F(v) \Rightarrow p_V(v) = \lim_{dv \rightarrow 0} \frac{F(v + dv) - F(v)}{dv},$$

$$p_V(v) = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{e^{-\frac{(v-m\mu)^2}{2m\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi m\sigma^2}} \frac{\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} = e^{-\lambda} \left(\delta(v) + \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^m}{m! \sqrt{m}} e^{-\frac{(v-m\mu)^2}{2m\sigma^2}} \right). \quad (5.7)$$

Agora, calculando EV e $VarV$, encontramos que

$$EV = \int v p_V(v) dP = \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} \int v \frac{e^{-\frac{(v-m\mu)^2}{2m\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma^2 m}} dP$$

$$= \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} m\mu = \lambda\mu \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^{m-1} e^{-\lambda}}{(m-1)!} = \lambda\mu. \quad (5.8)$$

Mas,¹⁶

$$EV^2 = \int v^2 p_V(v) dP = \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} \int v^2 \frac{e^{-\frac{(v-m\mu)^2}{2m\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi\sigma^2 m}} dP$$

$$= \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} (m\sigma^2 + m^2\mu^2) = \lambda\sigma^2 \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\lambda^{m-1} e^{-\lambda}}{(m-1)!} + \lambda\mu^2 \sum_{m=1}^{\infty} \frac{m\lambda^{m-1} e^{-\lambda}}{(m-1)!}$$

$$= \lambda\sigma^2 + \lambda\mu^2 \sum_{m=0}^{\infty} \frac{(m+1)\lambda^m e^{-\lambda}}{m!} = \lambda\sigma^2 + \lambda\mu^2(\lambda + 1) = \lambda\sigma^2 + \lambda^2\mu^2 + \lambda\mu^2,$$

logo

$$VarV = EV^2 - (EV)^2 = \lambda\sigma^2 + \lambda^2\mu^2 + \lambda\mu^2 - \lambda^2\mu^2 = \lambda(\mu^2 + \sigma^2) \quad (5.9)$$

Houve uma excelente concordância desta função de densidade obtida com os resultados experimentais de distribuição dos EPP [34], gerando uma forte

¹⁶Usando que se $X \sim N(\mu, \sigma^2)$, então $VarX = \sigma^2$, mas $VarX = EX^2 - (EX)^2$, logo

$$EX^2 = VarX + (EX)^2 = \sigma^2 + \mu^2.$$

evidência para suportar a hipótese quântica da transmissão sináptica. De fato, posteriormente com o desenvolvimento de aparelhos de microscopia eletrônica poderosos foi possível confirmar tal teoria. Ainda, como mencionado acima, considerando que μ vale cerca de 0.5 mV, e que a despolarização de um EPP é da ordem de 50-70 mV, podemos supor que 100 ou mais pacotes de neurotransmissores são liberados cada vez que o potencial de ação invade o terminal sináptico.

5.2.2 Tempo

Fatt e Katz (1952) observaram experimentalmente que o intervalo de tempo entre cada MEPP possuía um histograma compatível com uma distribuição exponencial [32]. Este resultado os levou a formularem a *hipótese de Poisson*, na qual o tempo de chegada de cada MEPP é governado por um processo de Poisson com parâmetro constante (ver Apêndice para a definição deste processo). De fato, considere uma variável $N(t)$ com distribuição de Poisson com parâmetro λ ¹⁷, e chame de T o tempo de espera para o primeiro evento acontecendo depois de um tempo $s > 0$. A probabilidade de que é necessário esperar um tempo maior do que t para a ocorrência do primeiro evento é a probabilidade de não haver eventos no intervalo $(s, s + t]$. Assim

$$P(T > t) = P(N(s+t) - N(s) = 0) = P(N(t) = 0) = e^{-\lambda t}, \quad t > 0. \quad (5.10)$$

Assim, a distribuição da função T é dada por $1 - e^{-\lambda t}$, e temos que a função de densidade de probabilidade desta variável é dada por

$$p_1(t) = \lambda e^{-\lambda t}, \quad t > 0. \quad (5.11)$$

ou seja, possui distribuição exponencial com média $1/\lambda$. Com argumento análogo, pode se mostrar que o intervalo entre eventos também é exponencialmente distribuído com média $1/\lambda$, isto quer dizer grosseiramente que há em média cerca de λ eventos por unidade de tempo. Por isso λ também é chamado de taxa média ou intensidade.

Vamos agora montar um modelo primitivo para a ação da célula neuronal através de um processo de Poisson. Seja a despolarização do neurônio pós-sináptico dada por $V(t)$, $t \geq 0$. Suponha que as entradas excitatórias ocorrem de forma aleatória de acordo com um processo de Poisson $N(t)$, $t \geq 0$ com taxa média λ . É assumido que cada chegada excitatória causa um aumento de

¹⁷Isto é, $P(N(t) = n) = \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t}$.

V dado por a_E . Quando V alcança ou excede o seu nível de limiar (constante) $\theta > 0$, a célula emite um potencial de ação. Então

$$V(t) = a_E N(t), \quad V < \theta, \quad V(0) = 0. \quad (5.12)$$

Neste modelo primitivo, uma pergunta natural é querer saber qual é a função de distribuição do intervalo de tempo entre os potenciais de ação. Para responder esta questão, nós buscaremos primeiro informação sobre o tempo de espera T_k até o k -ésimo evento num processo de Poisson depois de um tempo arbitrário s . O k -ésimo evento vai acontecer em $(s+t, s+t+dt]$ se, e somente se, existem $k-1$ eventos em $(s, s+t]$ e um evento em $(s+t, s+t+dt]$. Segue que

$$P(T_k \in (t, t+dt]) = \frac{e^{-\lambda t} (\lambda t)^{k-1}}{(k-1)!} \lambda dt + o(dt), \quad k = 1, 2, \dots \quad (5.13)$$

Assim, a densidade de T_k é

$$p_k(t) = \frac{\lambda (\lambda t)^{k-1} e^{-\lambda t}}{(k-1)!}, \quad t > 0. \quad (5.14)$$

ou seja, T_k tem densidade gama¹⁸ com parâmetros k e λ . Assim, T_k tem média k/λ e variância k/λ^2 .

Agora, retornando ao modelo primitivo, um potencial de ação é emitido quando V alcança ou excede θ , ou, equivalentemente, quando N alcança ou excede θ/a_E . Considerando $[x]$ o maior inteiro menor do que x nós encontramos que $1 + [\theta/a_E]$ entradas excitatórias são necessárias para a geração do potencial de ação. Assim, o intervalo de tempo entre os potenciais de ação tem densidade gama com parâmetros $1 + [\theta/a_E]$ e λ . O intervalo médio entre os potenciais de ação é $(1 + [\theta/a_E])/\lambda$.

De fato, as densidades gama vão de acordo com muitos histogramas obtidos para os intervalos entre disparos (ISI) para muitos tipos de células neurais. Entretanto, este modelo não leva em conta decaimentos do potencial de membrana entre as chegadas excitatórias; fisiologicamente, como exposto na introdução deste capítulo, existem bombas de íon (Na^+ - K^+ -ATPase) na membrana plasmática da célula que estão sempre mantendo ou colocando o potencial da célula no nível do potencial de repouso, de forma que a aproximação só é válida quando a célula possui uma taxa de chegada de estímulos

¹⁸A densidade gama é definida por

$$p(x) = \frac{\lambda}{\Gamma(\alpha)} (\lambda x)^{\alpha-1} e^{-\lambda x},$$

para $x > 0$, e $\lambda, \alpha > 0$, possuindo média dada por α/λ e variância α/λ^2 .

excitatórias muito rápida. Note ainda que θ/a_E grande faz com que a densidade gama se aproxime a uma densidade normal.

5.3 Excitação e inibição de Poisson

Vamos considerar aqui outro modelo primitivo para a atividade neural no qual tanto estímulos excitatórios como os inibitórios chegam de acordo com processos de Poisson independentes entre si. Novamente, o decaimento do potencial de membrana entre as chegadas dos estímulos é ignorada.

Seja $V(t)$, $t \geq 0$, a despolarização do neurônio pós-sináptico no tempo t . Nós assumimos que o número de chegadas excitatórias em $(0, t]$ é $N_E(t)$, onde N_E é um processo de Poisson com taxa média λ_E , e que o número de chegadas inibitórias em $(0, t]$ é $N_I(t)$, onde N_I é um processo de Poisson com taxa média λ_I . Cada estímulo excitatório faz V aumentar de uma unidade, enquanto que cada estímulo inibitório faz V diminuir de uma unidade. Assim,

$$V(t) = N_E(t) - N_I(t), \quad V(0) = 0, \quad V < \theta. \quad (5.15)$$

A primeira coisa que encontraremos será a distribuição de probabilidade de $V(t)$ considerando que não há limiar para o potencial de ação. Considere o que pode ocorrer em $(t, t + dt]$. Um salto em N_E ocorre com probabilidade $\lambda_E dt + o(dt)$, enquanto que um salto em N_I ocorre com probabilidade $\lambda_I dt + o(dt)$, e com probabilidade $1 - \lambda_E dt + o(dt)$ e $1 - \lambda_I dt + o(dt)$ temos que N_E e N_I permanecem inalterados, respectivamente. Assim, a probabilidade de um salto de qualquer tipo em V em $(t, t + dt]$ é¹⁹ $(\lambda_E + \lambda_I)dt + o(dt)$ e a probabilidade de nenhum salto é dada por $(1 - \lambda_E dt + o(dt))(1 - \lambda_I dt + o(dt)) = 1 - (\lambda_E + \lambda_I)dt + o(dt)$. Então, podemos ver que as vezes na qual V muda é um processo de Poisson com taxa média $\lambda \equiv \lambda_E + \lambda_I$. De fato, considerando $N(t)$ como o número de saltos (de qualquer tipo) em V no tempo $(0, t]$, então

$$N(t) = N_E(t) + N_I(t). \quad (5.16)$$

e $N(t)$, $t \geq 0$ é um processo de Poisson com taxa média λ . Da definição de probabilidade condicional, nós encontramos que

$$P(V \text{ salte } +1 \text{ em } (t, t + dt] | \text{ ocorreu um salto em } V \text{ em } (t, t + dt]) \\ \lambda_E/\lambda \doteq p. \quad (5.17)$$

¹⁹Usando $P(A \cup B) = P(A) + P(B) - P(A \cap B)$, e notando que $-\lambda_I \lambda_E dt^2$ é do tipo $o(dt)$.

e, analogamente

$$\begin{aligned} P(V \text{ salte } -1 \text{ em } (t, t + dt] | \text{ ocorreu um salto em } V \text{ em } (t, t + dt]) \\ = \lambda_I / \lambda \doteq q. \end{aligned} \quad (5.18)$$

e temos que $p + q = 1$.

Agora, nós procuramos

$$p_m(t) = P(V(t) = m | V(0) = 0), \quad m = 0, \pm 1, \pm 2, \dots, \quad (5.19)$$

que é a probabilidade condicional de $V(t) = m$ para um valor inicial zero. Agora, considera o processo V no estado m no tempo t e suponha que $n \geq m$ saltos aconteceram, dos quais n_1 eram $+1$ e n_2 eram -1 . Então, nós temos

$$n = n_1 + n_2, \quad (5.20)$$

$$m = n_1 - n_2. \quad (5.21)$$

Assim,²⁰

$$n_1 = \frac{n + m}{2}, \quad (5.22)$$

$$n = m + 2n_2. \quad (5.23)$$

A probabilidade de que $V(t) = m$ se n saltos ocorreram em $(0, t]$ é a probabilidade de uma variável aleatória binomial com parâmetros n e p assumir o valor n_1 , isto é

$$P(V(t) = m | n \text{ saltos em } (0, t]) = \binom{n}{n_1} p^{n_1} q^{n-n_1} = \binom{n}{\frac{n+m}{2}} p^{\frac{n+m}{2}} q^{\frac{n-m}{2}}. \quad (5.24)$$

Pela lei da probabilidade total,

$$P(V(t) = m) = \sum_{n \geq m} P(V(t) = m | n \text{ saltos em } (0, t]) P(n \text{ saltos em } (0, t]). \quad (5.25)$$

Uma vez que n saltos em $(0, t]$ tem probabilidade $e^{-\lambda t} (\lambda t)^n / n!$, nós encontramos que

$$p_m(t) = e^{-\lambda t} \sum_{n=m}^{\hat{\infty}} \frac{(\lambda t)^n}{n!} \binom{n}{\frac{n+m}{2}} p^{\frac{n+m}{2}} q^{\frac{n-m}{2}}, \quad (5.26)$$

aonde o chapéu no símbolo do somatório indica que a soma é sobre os n ímpares ou pares, dependendo de m ser ímpar ou par, respectivamente.

²⁰Como n_1 é inteiro, note que m ímpar ou par implica n ímpar ou par, respectivamente.

Agora, usando o fato que $n = m, m + 2, m + 4, \dots$ implica $n_2 = 0, 1, 2, \dots$, a última expressão fica

$$p_m(t) = e^{-\lambda t} \sum_{n_2=0}^{\infty} \frac{(\lambda t)^{m+2n_2}}{(m+2n_2)!} \binom{m+2n_2}{m+n_2} p^{m+n_2} q^{n_2}. \quad (5.27)$$

Podemos ainda escrever este resultado de maneira um pouco diferente. Considerando a função modificada de Bessel

$$I_\rho(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k! \Gamma(k + \rho + 1)} \left(\frac{x}{2}\right)^{2k+\rho}, \quad (5.28)$$

nós temos que

$$\begin{aligned} I_m(2t\sqrt{\lambda_E \lambda_I}) &= \sum_{n_2=0}^{\infty} \frac{1}{n_2! \Gamma(n_2 + m + 1)} \left(\frac{2t\sqrt{\lambda_E \lambda_I}}{2}\right)^{2n_2+m} \\ &= \sum_{n_2=0}^{\infty} \frac{1}{n_2!(n_2 + m)!} \left(t\sqrt{p\lambda q\lambda}\right)^{2n_2+m} = \sum_{n_2=0}^{\infty} \frac{(t\lambda)^{2n_2+m}}{(m+2n_2)!} \binom{m+2n_2}{m+n_2} p^{n_2+\frac{m}{2}} q^{n_2+\frac{m}{2}}, \end{aligned}$$

logo

$$p_m(t) = \left(\frac{\lambda_E}{\lambda_I}\right)^{\frac{m}{2}} e^{-\lambda t} I_m(2t\sqrt{\lambda_E \lambda_I}). \quad (5.29)$$

5.3.1 Geração do potencial de ação

Nós assumimos que há um limiar fixo θ , o qual, quando alcançado por V , leva à emissão de um potencial de ação. A condição de limiar é uma imposição e, depois da geração do disparo, o potencial de membrana é artificialmente ressetado a zero, com possibilidades de um período refratário.

Seja θ um inteiro positivo e nós procuramos saber o tempo T_θ de primeira passagem de V por θ , que é identificado como o intervalo entre os disparos. Para acharmos a distribuição de probabilidade de T_θ , dividiremos a abordagem em dois casos, usaremos o método das imagens para o caso simétrico ($\lambda_E = \lambda_I$) e a equação da renovação no caso assimétrico.

O caso simétrico: o método das imagens

Iremos primeiro encontrar $p_m^*(t)$, a probabilidade do passeio aleatório estar no nível $m < \theta$ em t e ter permanecido abaixo de θ até o tempo t . Note a distinção de $p_m(t)$, que inclui passagens para baixo, para, e para cima de θ . Considere um processo U começando em 2θ e possuindo valor m em t .

Há uma correspondência biunívoca entre os caminhos de U e aqueles de V que terminam em m no tempo t cruzando o nível θ em $(0, t)$. Por simetria, a probabilidade de cada um destes caminhos é $p_{2\theta-m}(t)$. Estes caminhos são excluídos para calcularmos $p_m^*(t)$, de forma que temos

$$p_m^*(t) = p_m(t) - p_{2\theta-m}(t). \quad (5.30)$$

Para obter a função densidade $f_\theta(t)$ para T_θ , note que $T_\theta \in (t, t + dt]$ se V permaneceu abaixo de θ em $(0, t]$, está em $\theta - 1$ em t , e um salto $+1$ ocorre em $(t, t + dt]$. A probabilidade de um salto em $(t, t + dt]$ é $\lambda_E dt = (\lambda/2)dt$. Juntando estas probabilidades, obtemos

$$f_\theta(t)dt = p_{\theta-1}^*(t) \frac{\lambda}{2} dt. \quad (5.31)$$

Usando (5.29), (5.30) e (5.31), e o fato que $\lambda_E = \lambda_I$, encontramos

$$f_\theta(t) = (p_{\theta-1}(t) - p_{\theta+1}(t)) \frac{\lambda}{2} = f_\theta(t) = \frac{\lambda}{2} e^{-\lambda t} [I_{\theta-1}(2\lambda_E t) - I_{\theta+1}(2\lambda_E t)], \quad t > 0, \quad (5.32)$$

que pode ser simplificada usando a relação de recorrência para as funções de Bessel modificadas dada por

$$I_{\theta-1}(x) - I_{\theta+1}(x) = \frac{2\theta}{x} I_\theta(x), \quad (5.33)$$

para

$$f_\theta(t) = \frac{\theta}{t} e^{-\lambda t} I_\theta(2\lambda_E t), \quad t > 0. \quad (5.34)$$

O caso geral: a equação da renovação

Quando as taxas de subida e descida não são iguais, utilizamos um outro método para obter $f_\theta(t)$. Observe que um caminho começando em zero e assumindo um estado $m > \theta$ num tempo t deve, em algum tempo anterior a t , ter passado através do nível θ e, em particular, para algum tempo $t' < t$ deve ter feito isso pela primeira vez. Integrando sobre todos estes caminhos, usando uma versão contínua da lei da probabilidade total, obtemos

$$p_m(t) = \int_0^t f_\theta(t') p_{m-\theta}(t-t') dt'. \quad (5.35)$$

Esta equação integral também é conhecida como a equação da renovação, e nós iremos resolvê-la usando os métodos da transformada de Laplace. Esta equação é a convolução de f_θ e $p_{m-\theta}$, e a transformada de Laplace da

convolução de duas funções é o produto das suas transformadas. Assim, usando o símbolo L para denotar a transformada, obtemos

$$p_{m,L}(s) = f_{\theta,L}(s)p_{m-\theta,L}(s), \quad (5.36)$$

onde s é a variável de transformação. Rearranjando, obtemos a relação

$$f_{\theta,L}(s) = \frac{p_{m,L}(s)}{p_{m-\theta,L}(s)}. \quad (5.37)$$

As transformadas do lado direito podem ser encontradas como séries. Através de (5.27) e usando que $f(t) = t^n \Rightarrow \mathcal{L}\{f(t)\} = \frac{n!}{s^{n+1}}$, encontramos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\{e^{\lambda t} p_m(t)\} &= \mathcal{L}\left\{\sum_{n_2=0}^{\infty} \frac{(\lambda t)^{m+2n_2}}{(m+2n_2)!} \binom{m+2n_2}{m+n_2} p^{m+n_2} q^{n_2}\right\} \\ &= \frac{\lambda^m p^m}{s^{m+1}} \sum_{n_2=0}^{\infty} \left(\frac{\lambda p q}{s^2}\right)^{n_2} \binom{m+2n_2}{m+n_2}. \end{aligned} \quad (5.38)$$

Utilizando a propriedade $\mathcal{L}\{e^{ct} f(t)\} = f_L(s-c)$, nós encontramos

$$f_{\theta,L}(s) = \frac{\lambda^\theta p^\theta}{(s-\lambda)^\theta} \frac{\sum_{n_2=0}^{\infty} \left(\frac{\lambda p q}{(s-\lambda)^2}\right)^{n_2} \binom{m+2n_2}{m+n_2}}{\sum_{n_2=0}^{\infty} \left(\frac{\lambda p q}{(s-\lambda)^2}\right)^{n_2} \binom{m-\theta+2n_2}{m-\theta+n_2}}. \quad (5.39)$$

Com um pouco de trabalho, pode-se mostrar que a transformada inversa é dada por

$$f_\theta(t) = \theta \left(\frac{\lambda_E}{\lambda_I}\right)^{\theta/2} \frac{e^{-(\lambda_E+\lambda_I)t}}{t} I_\theta(2t\sqrt{\lambda_E\lambda_I}), \quad t > 0, \quad (5.40)$$

nos fornecendo assim a densidade para o tempo de primeira passagem.

Momentos do tempo de disparo

Seja T_θ o tempo (aleatório) que V leva para atingir θ do estado inicial zero. Então, já sabemos que T_θ tem função de densidade dada por $f_\theta(t)$. O n -ésimo momento de T_θ é

$$\mu_n = \int_0^\infty t^n f_\theta(t) dt. \quad (5.41)$$

Quando $n = 0$, nós obtemos a massa de probabilidade total de T_θ concentrada em $(0, \infty)$. Isto é,

$$\mu_0 = P(T_\theta < \infty) = \int_0^\infty f_\theta(t) dt. \quad (5.42)$$

Esta probabilidade possui uma representação em série que é difícil de ser calculada. Entretanto, da teoria geral dos processos de nascimento e morte (ver Apêndice), nós temos que

$$\mu_0 = P(T_\theta < \infty) = \begin{cases} 1, & \lambda_E \geq \lambda_I, \\ \left(\frac{\lambda_E}{\lambda_I}\right)^\theta, & \lambda_E < \lambda_I. \end{cases} \quad (5.43)$$

Assim, se a taxa média de excitação for maior ou igual do que a taxa média de inibição, o tempo para se alcançar o limiar é finito com probabilidade um. Por outro lado, se a taxa média de inibição for maior do que a taxa média de excitação, o limiar pode não ser nunca alcançado, o que implicaria que o neurônio poderia nunca emitir um potencial de ação. Note, entretanto, que este resultado é obtido através de um modelo que negligencia o decaimento do potencial entre as chegadas dos estímulos. As integrais em (5.41) para o caso $n = 1$ e $n = 2$ podem ser feitas com a ajuda das seguinte integral [37]:

$$\int_0^\infty e^{-\alpha x} I_\nu(\beta x) dx = \frac{\beta^\nu}{\sqrt{\alpha^2 - \beta^2}(\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \beta^2})^\nu}. \quad (5.44)$$

Quando $\lambda_E > \lambda_I$, isto nos fornece

$$ET_\theta = \frac{\theta}{\lambda_E - \lambda_I}, \quad (5.45)$$

$$VarT_\theta = \frac{\theta(\lambda_E + \lambda_I)}{(\lambda_E - \lambda_I)^3}. \quad (5.46)$$

Quando $\lambda_E = \lambda_I$, embora $T_\theta < \infty$ com probabilidade um, a média (e outros momentos de ordem maior) é infinita. Note ainda que o coeficiente de variação, definido como o desvio padrão dividido pela média, é

$$CV_{T_\theta} = \left(\frac{\lambda_E + \lambda_I}{\theta(\lambda_E - \lambda_I)}\right)^{1/2}. \quad (5.47)$$

ou seja, inversamente proporcional a raiz quadrada do limiar θ para taxas constantes de excitação e inibição.

Por fim, note que nós assumimos que os saltos inibitórios e excitatórios de V são de uma unidade. Se, ao invés, tivermos saltos da magnitude a , de modo que

$$V(t) = a[N_E(t) - N_I(t)], \quad (5.48)$$

então, com um limiar $\theta > 0$ não necessariamente inteiro, o tempo necessário para alcançar o limiar será o mesmo que o tempo para o processo com saltos unitários alcançar $[1 + \theta/a]$.

5.4 Modelando a atividade neuronal por um processo de Wiener

5.4.1 O processo de Wiener

Vamos agora em direção a modelos mais realísticos, que incluem o decaimento do potencial de membrana no período entre disparos. Vamos aproximar o processo anterior por um processo de Wiener (ou movimento Browniano), o qual pertence as classes dos processos de Markov chamados de difusão, que possuem espaço de caminhos como funções contínuas de t (embora não diferenciáveis em toda parte), ao contrário dos caminhos descontínuos do passeio aleatório.

O processo de Wiener como um caso limite do passeio aleatório

Considere o processo definido por

$$V_a(t) = a[N_E(t) - N_I(t)], \quad t \geq 0, \quad (5.49)$$

onde a é uma constante, N_E e N_I são processos de Poisson independentes com taxas médias $\lambda_E = \lambda_I = \lambda$. O processo $V_a(t)$ apresenta saltos para cima ou para baixo de magnitude a . Note que

$$EV_a(t) = a[\lambda_E - \lambda_I] = 0, \quad (5.50)$$

$$VarV_a(t) = a^2[VarN_E(t) + VarN_I(t)] = 2a^2\lambda t. \quad (5.51)$$

A função característica de $V_a(t)$ é

$$\begin{aligned} \phi_a(u; t) &= E[\exp(iuV_a(t))] \\ &= E[\exp(iua(N_E(t) - N_I(t)))] \\ &= E[\exp(iuaN_E(t))]E[\exp(-iuaN_I(t))] \end{aligned}, \quad (5.52)$$

pela independência de N_E e N_I . Agora, lembramos que se X tem distribuição de Poisson com parâmetro λ , então

$$\phi_X(u; t) = E[e^{iuX}] = \exp[\lambda(e^{iu} - 1)]. \quad (5.53)$$

Então,

$$\phi_a(u; t) = \exp[\lambda t(e^{iua} + e^{-iua} - 2)]. \quad (5.54)$$

Padronizando a variável aleatória $V_a(t)$, nós colocamos $\lambda = 1/2a^2$, de forma que $V_a(t)$ tem média zero e variância t para todo a . Agora, note que

$$\lim_{a \rightarrow 0} \phi_a(u; t) = \lim_{a \rightarrow 0} \exp \left[\frac{1}{2a^2} t \left(\sum_{n=0}^{\infty} \frac{(iua)^n}{n!} + \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-iua)^n}{n!} - 2 \right) \right]$$

$$= \lim_{a \rightarrow 0} \exp \left[\frac{1}{2a^2} t \left(\frac{-2(ua)^2}{2!} + \sum_{n=4}^{\infty} \frac{(iua)^n}{n!} + \sum_{n=4}^{\infty} \frac{(-iua)^n}{n!} \right) \right] = e^{-\frac{1}{2}u^2 t} \doteq \phi(u; t). \quad (5.55)$$

Assim, lembrando que a função característica de uma variável $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ é da forma $\phi_X(u; t) = \exp[i\mu u - \frac{1}{2}u^2 \sigma^2]$, vemos que $\phi(u; t)$ é a função característica de uma variável normal de média zero e variância t .

Uma seqüência de variáveis aleatórias $\{X_n\}$ converge em distribuição para uma variável X se $F_n(x) \rightarrow F(x)$ para todo pontos x onde F é contínua. Um teorema básico nos diz que para estabelecer a convergência em distribuição é suficiente mostrar a convergência da correspondente seqüência de funções características. Assim, quando $a \rightarrow 0$, temos que $V_a(t)$ converge em distribuição para uma variável normal de média zero e variância t . Chamamos esta variável de $W(t)$, isto é

$$\lim_{a \rightarrow 0} V_a(t) = W(t). \quad (5.56)$$

O processo $\{W(t), t \geq 0\}$ é chamado de processo de Wiener padrão (ou movimento Browniano padrão), onde a palavra “padrão” é utilizada para designar que o processo tem média zero e variância t .

Definição e algumas propriedades de W

No processo de limite tomado acima, nós obtivemos W fazendo com que o tamanho do salto no passeio aleatório se tornasse pequeno, enquanto que a taxa na qual os saltos aconteciam se tornaram mais rápidas. Assim, W tem caminhos que são de fato contínuos. Entretanto, a definição de um processo de Wiener é geralmente dada como segue:

Definição $\{W(t), t \geq 0\}$ é um processo de Wiener (movimento Browniano) padrão se:

1. $W(0) = 0$
2. dado qualquer $0 \leq t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_{n-1} < t_n$, as variáveis aleatórias $W(t_k) - W(t_{k-1})$, $k = 1, 2, \dots, n$, são independentes.
3. para qualquer $0 \leq t_1 < t_2$, $W(t_2) - W(t_1)$ é uma variável aleatória com distribuição normal apresentando média zero e variância $t_2 - t_1$.

Note que $V_a(t)$ satisfaz 1, 2 e 3 assintoticamente quando $a \rightarrow 0$. Assim, a densidade de $W(t)$ é dada por

$$f_W(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t}} \exp \left\{ -\frac{x^2}{2t} \right\}, \quad -\infty < x < \infty, \quad t > 0. \quad (5.57)$$

O processo de Wiener com arrasto

Nós podemos construir novos processos a partir de W , multiplicando-o por uma constante e adicionando um termo linear de arrasto. Assim,

$$X(t) = x_0 + \sigma W(t) + \mu t, \quad t > 0. \quad (5.58)$$

onde $X(0) = x_0$ define um processo de Wiener com parâmetro de variância σ e parâmetro de arrasto μ . É sabido que operações lineares em processos Gaussianos, como W , produz processos Gaussianos. Uma vez que

$$EX(t) = x_0 + \mu t, \quad (5.59)$$

$$VarX(t) = \sigma^2 t, \quad (5.60)$$

a densidade de $X(t)$ é

$$f_X(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2 t}} \exp \left\{ -\frac{(x - x_0 - \mu t)^2}{2\sigma^2 t} \right\}, \quad -\infty < x < \infty, \quad t > 0. \quad (5.61)$$

quando $t \rightarrow 0^+$, $f_X(x, t)$ se aproxima de $\delta(x - x_0)$.

5.4.2 O modelo de atividade neural

O processo de Wiener com arrasto foi empregado por Gerstein e Mandelbrot como uma aproximação para o modelo de potencial de membrana do neurônio [35]. Se a excitação e a inibição chegam através de dois processos de Poisson independentes N_E e N_I , com taxas médias λ_E e λ_I , e se cada chegada excitatória causar um salto pra cima de $V(t)$ de $a_E \geq 0$, e se cada chegada inibitória causar um salto pra baixo de $V(t)$ de $a_I \geq 0$, então

$$V(t) = a_E N_E(t) - a_I N_I(t), \quad t \geq 0. \quad (5.62)$$

Para obter uma aproximação de V com caminhos contínuos, nós utilizamos o processo de Wiener com arrasto que tem a mesma média e variância de V . Assim, na expressão (5.58), colocamos

$$\mu = a_E \lambda_E - a_I \lambda_I, \quad (5.63)$$

$$\sigma = \sqrt{a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I}, \quad (5.64)$$

realizando assim a chamada aproximação usual por difusão [36].

Tempo de primeira passagem do limiar

Um potencial de ação ocorre sempre que o processo $X(t)$ atinge um nível de limiar θ , assumido constante, pela primeira vez. Então, o tempo de disparo é a variável aleatória

$$T_\theta = \inf\{t|X(t) = \theta\}, \quad X(0) = x_0 < \theta. \quad (5.65)$$

Iremos encontrar a função de densidade de T_θ de forma fechada, primeiramente usando o método das imagens para o caso onde não há arrasto, e posteriormente através da equação da renovação para o caso com arrasto.

(A) Arrasto $\mu = 0$: o método das imagens.

Nós utilizamos essencialmente o mesmo argumento usado anteriormente para o passeio aleatório simétrico. Denotando a densidade da probabilidade de transição de X por

$$p(x, t|x_0) = \frac{d}{dx}P(X(t) \leq x|X(0) = x_0), \quad (5.66)$$

temos para o nosso caso de um processo não restrito que ela é dada por (5.61). Então, grosseiramente

$$P(X(t) \in (x, x + dx]|X(0) = x_0) = p(x, t|x_0)dx. \quad (5.67)$$

Considere então os caminhos que começam em x_0 e tocam ou vão acima de θ em $(0, t)$. Para cada um desses caminhos, há um outro do ponto imagem $2\theta - x_0$ para x . Assim,

$$\begin{aligned} P(X(t) \in (x, x + dx] \text{ e } X(t') < \theta \text{ para } t' \in (0, t)|X(0) = x_0) = \\ = [p(x, t|x_0) - p(x, t|2\theta - x_0)]dx. \end{aligned} \quad (5.68)$$

Integrando sobre todo x menor do que θ e notando que se X permaneceu abaixo de θ até o tempo t então $T_\theta > t$,

$$P(T_\theta > t) = P(\max_{0 \leq t' \leq t} X(t') < \theta|X(0) = x_0) = \int_{-\infty}^{\theta} [p(x, t|x_0) - p(x, t|2\theta - x_0)]dx. \quad (5.69)$$

Agora, grosseiramente, transições de $2\theta - x_0$ para x ocorrem com a mesma probabilidade que transições de x_0 para $2\theta - x$, assim, $p(x, t|2\theta - x_0) = p(2\theta - x, t|x_0)$. Logo

$$P(T_\theta \leq t) = 1 - \int_{-\infty}^{\theta} [p(x, t|x_0) - p(2\theta - x, t|x_0)]dx. \quad (5.70)$$

E uma mudança de variável e o uso de (5.61) nos fornece

$$P(T_\theta \leq t) = 2 \int_\theta^\infty p(x, t|x_0) dx = 2 \int_\theta^\infty \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2 t}} \exp\left\{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2 t}\right\} dx. \quad (5.71)$$

Com uma mudança extra de variável $z = (x - x_0)/\sigma\sqrt{t}$, encontramos

$$P(T_\theta \leq t) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_{(\theta-x_0)/\sigma\sqrt{t}}^\infty e^{-\frac{z^2}{2}} dz. \quad (5.72)$$

E, derivando (5.72), encontramos a densidade para o tempo de primeira passagem através do limiar θ para o processo de Wiener sem arrasto, dada por

$$f_\theta(t) = \frac{\theta - x_0}{\sqrt{2\pi\sigma^2 t^3}} \exp\left\{-\frac{(\theta - x_0)^2}{2\sigma^2 t}\right\}, \quad t > 0, \theta > x_0. \quad (5.73)$$

Ainda, fazendo $\theta \rightarrow \infty$ em (5.72), vemos que a passagem através do limiar é certa.

(B) O caso geral incluindo $\mu \neq 0$: a equação da renovação

Usando o mesmo argumento empregado para o passeio aleatório generalizado, nós obtemos a seguinte equação de renovação

$$p(x, t|x_0) = \int_0^t f_\theta(t') p(x, t - t'|\theta) dt', \quad x > \theta. \quad (5.74)$$

Empregando a transformada de Laplace, e rearranjando, encontramos

$$f_{\theta,L}(s) = \frac{p_L(x, s|x_0)}{p_L(x, s|\theta)}. \quad (5.75)$$

Agora, com a ajuda do seguinte resultado padrão tabelado [37]

$$\mathcal{L}\left\{\frac{1}{\sqrt{\pi t}} \exp\left(-\frac{k^2}{4t}\right)\right\} = \frac{\exp(-k\sqrt{s})}{\sqrt{s}}, \quad k \geq 0, \quad (5.76)$$

e usando (5.61), encontramos

$$p_L(x, s|x_0) = \frac{1}{\sqrt{2\sigma^2}} \exp\left\{\frac{\mu(x-x_0)}{\sigma^2}\right\} \frac{\exp\left\{-\frac{(x-x_0)}{\sigma} \sqrt{2(s-c)}\right\}}{\sqrt{s-c}}, \quad (5.77)$$

onde $c = -\mu^2/2\sigma^2$. Assim, usando (5.75) e (5.77), chegamos a

$$f_{\theta,L}(s) = \exp\left\{\frac{(\theta-x_0)}{\sigma^2}(\mu - \sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2 s})\right\}. \quad (5.78)$$

E, usando um outro resultado padrão tabelado [37]

$$\mathcal{L} \left\{ \frac{k}{2\sqrt{\pi t^3}} \exp \left(-\frac{k^2}{4t} \right) \right\} = \exp(-k\sqrt{s}), \quad k \geq 0. \quad (5.79)$$

nos gera que

$$f_\theta(t) = \frac{\theta - x_0}{\sqrt{2\pi\sigma^2 t^3}} \exp \left\{ -\frac{(\theta - x_0 - \mu t)^2}{2\sigma^2 t} \right\}, \quad t > 0, \theta > x_0. \quad (5.80)$$

Momentos para o tempo de disparo

Nós podemos encontrar a probabilidade com que X alcance θ alguma vez usando a relação

$$f_{\theta,L}(0) = \int_0^\infty f_\theta(t) dt = P(T_\theta < \infty). \quad (5.81)$$

Assim, de (5.78)

$$f_{\theta,L}(0) = \exp \left\{ \frac{(\theta - x_0)}{\sigma^2} (\mu - |\mu|) \right\}. \quad (5.82)$$

Ou seja,

$$P(T_\theta < \infty) = \begin{cases} 1, & \mu \geq 0, \\ \exp \left\{ -\frac{2|\mu|(\theta - x_0)}{\sigma^2} \right\}, & \mu < 0. \end{cases} \quad (5.83)$$

Assim, se o arrasto é zero ou na direção do limiar, um potencial de ação é gerado num tempo finito com probabilidade um. Por outro lado, se o arrasto é em outro sentido, de modo que $a_E \lambda_E < a_I \lambda_I$, há uma probabilidade de $1 - \exp \left\{ -\frac{2|\mu|(\theta - x_0)}{\sigma^2} \right\}$ de que um potencial de ação nunca seja gerado.

No caso então $\mu \geq 0$ o tempo médio de espera para a ocorrência de um potencial de ação (tempo médio de ISI) pode ser obtido de (5.78) usando

$$\begin{aligned} ET_\theta &= - \left. \frac{df_{\theta,L}(s)}{ds} \right|_{s=0} \\ &= \frac{(\theta - x_0)}{\sigma^2} \frac{2\sigma^2}{2\sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2 s}} \exp \left\{ \frac{(\theta - x_0)}{\sigma^2} (\mu - \sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2 s}) \right\} \Big|_{s=0} = \frac{\theta - x_0}{\mu}, \end{aligned} \quad (5.84)$$

e o segundo momento de

$$E(T_\theta^2) = \left. \frac{d^2 f_{\theta,L}(s)}{ds^2} \right|_{s=0} = \left(\frac{\theta - x_0}{\sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2 s}} \right)^2 \exp \left\{ \frac{(\theta - x_0)}{\sigma^2} (\mu - \sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2 s}) \right\}$$

$$\begin{aligned}
& + \left(\frac{2\sigma^2(\theta - x_0)}{2(\mu^2 + 2\sigma^2s)^{3/2}} \right) \exp \left\{ \frac{(\theta - x_0)}{\sigma^2} (\mu - \sqrt{\mu^2 + 2\sigma^2s}) \right\} \Big|_{s=0} = \\
& = \left(\frac{\theta - x_0}{\mu} \right)^2 + \left(\frac{\sigma^2(\theta - x_0)}{\mu^3} \right). \tag{5.85}
\end{aligned}$$

Então, encontramos que

$$\begin{aligned}
VarT_\theta & = E(T_\theta^2) - (ET_\theta)^2 = \left(\frac{\theta - x_0}{\mu} \right)^2 + \left(\frac{\sigma^2(\theta - x_0)}{\mu^3} \right) - \left(\frac{\theta - x_0}{\mu} \right)^2 \\
& = \frac{(\theta - x_0)\sigma^2}{\mu^3}, \quad \mu > 0, \theta \geq x_0. \tag{5.86}
\end{aligned}$$

Quando $\mu = 0$ o primeiro e outros momentos de ordem maior de T_θ são infinitos, como também deve ser o caso quando $\mu < 0$.

Em termos dos parâmetros fisiológicos originais do modelo, assumindo que o valor inicial do potencial de membrana é o de repouso, usando (5.63) e (5.64) nós temos que a média do ISI é

$$ET_\theta = \frac{\theta}{a_E\lambda_E - a_I\lambda_I}, \tag{5.87}$$

e a variância

$$VarT_\theta = \frac{\theta(a_E^2\lambda_E + a_I^2\lambda_I)}{(a_E\lambda_E - a_I\lambda_I)^3}, \quad a_E\lambda_E > a_I\lambda_I, \tag{5.88}$$

que gera o coeficiente de variação

$$CV_{T_\theta} = \frac{\sqrt{VarT_\theta}}{ET_\theta} = \left(\frac{a_E^2\lambda_E + a_I^2\lambda_I}{\theta(a_E\lambda_E - a_I\lambda_I)} \right)^{1/2}. \tag{5.89}$$

Novamente, para valores fixos dos outros parâmetros, o coeficiente de variação para o ISI é inversamente proporcional a raiz quadrada do limiar, ou seja, nestes casos, quanto maior o valor do limiar, mais regular o intervalo dos ISIs.

Embora o processo de Wiener com arrasto possua pouco fundamento fisiológico como um modelo para o potencial de membrana, surpreendentemente a fórmula obtida em (5.80) para a densidade do tempo de primeira passagem do limiar possui uma excelente concordância com resultados experimentais [35].

5.5 O modelo de Stein

Stein (1965) propôs um modelo para a atividade neuronal na presença de chegadas de estímulos (inibitórios ou excitatórios) aleatórios [38]. Ele estendeu os modelos prévios por incluir um decaimento exponencial do potencial entre as chegadas dos estímulos, e constitui basicamente uma versão estocástica do modelo de Lapicque (1907), que há quase cem anos propôs que os neurônios funcionavam como circuitos R-C [39]. De fato, observações do potencial pós-sináptico realizados no soma dos neurônios suportam a descrição do potencial pela equação $\dot{V} + V/\tau = I/C$, pois eles geralmente apresentam algumas fases curtas longe do potencial de repouso, seguidas de um decaimento exponencial até este. Tipicamente, uma constante de tempo no sistema nervoso central de mamíferos é de cerca de 5-10 ms.

Bem como no modelo anterior, as chegadas dos estímulos ocorrem governadas por um processo de Poisson. Seja $V(t)$ a despolarização no tempo $t \geq 0$, e seja $N_E(t)$, $N_I(t)$, $t \geq 0$ processos de Poisson independentes com taxa média λ_E e λ_I , respectivamente. Seja a_E e a_I números reais não negativos. Então, o modelo básico é o seguinte:

- (i) A célula está inicialmente em repouso, de forma que $V(0) = 0$.
- (ii) Entre os saltos em N_E e N_I , V decresce de acordo com

$$\frac{dV}{dt} = -\alpha V.$$

- (iii) Se um salto ocorre em N_E num tempo t_0 , então

$$V(t_0^+) - V(t_0^-) = a_E,$$

enquanto que uma chegada inibitória gera

$$V(t_0^+) - V(t_0^-) = -a_I.$$

- (iv) Quando $V(t)$ atinge o valor de limiar θ (constante), a célula dispara.
- (v) Depois de um disparo, um período refratário absoluto de duração t_R ocorre. A partir do qual V é ressetado a zero junto com N_E e N_I , e o processo começa novamente.

A despolarização do estado abaixo do limiar no modelo acima pode ser descrita pela equação

$$dV(t) = -\alpha V(t)dt + a_E dN_E(t) - a_I dN_I(t). \quad (5.90)$$

Agora, para achar a média e a variância de tal processo, vamos primeiro considerar o caso na ausência de um limiar. Primeiramente, definimos $Y(t)$ como

$$Y(t) = e^t V(t), \quad (5.91)$$

neste caso, considerando um reescalonamento do tempo que nos forneça $\alpha = 1$, $Y(t)$ satisfaz

$$\frac{dY(t)}{dt} = \frac{de^t V(t)}{dt} = e^t V(t) + e^t \frac{dV(t)}{dt} = e^t \left(a_E \frac{dN_E(t)}{dt} - a_I \frac{dN_I(t)}{dt} \right), \quad t > 0, \quad (5.92)$$

com $Y(0) = V(0)$. Integrando esta última equação, obtemos

$$Y(t) = Y(0) + \int_0^t e^u (a_E dN_E(u) - a_I dN_I(u)). \quad (5.93)$$

E encontramos que a esperança e a variância do processo são dados por (ver Apêndice)

$$EY(t) = Y(0) + (a_E \lambda_E - a_I \lambda_I)(e^t - 1), \quad (5.94)$$

$$VarY(t) = \frac{(a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I)}{2}(e^{2t} - 1). \quad (5.95)$$

Agora, uma vez que $EV(t) = e^{-t}EY(t)$ e $VarV(t) = e^{-2t}VarY(t)$, e lembrando que estamos considerando $V(0) = 0$, temos que a média e a variância no modelo de Stein são dadas portanto por

$$EV(t) = (a_E \lambda_E - a_I \lambda_I)(1 - e^{-t}), \quad (5.96)$$

$$VarV(t) = \frac{(a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I)}{2}(1 - e^{-2t}). \quad (5.97)$$

Note que quando $t \rightarrow \infty$, ambas a média e a variância se aproximam de um equilíbrio na ausência de um limiar, em contrário aos modelos prévios, aonde na ausência de um limiar os momentos ficavam ilimitados quando $t \rightarrow \infty$.

Agora, no caso de n eventos independentes de Poisson, com taxas médias λ_i e com amplitudes de mudança do potencial pós-sinápticos correspondentes a a_i , a média e a variância de $V(t)$ são dadas por

$$EV(t) = (1 - e^{-t}) \sum_{i=1}^n (a_i \lambda_i), \quad (5.98)$$

$$VarV(t) = \frac{1}{2}(1 - e^{-2t}) \sum_{i=1}^n (a_i^2 \lambda_i). \quad (5.99)$$

5.5.1 O intervalo entre disparos

Assuma que uma célula está inicialmente em repouso tal que $V(0) = 0$. Considerando a despolarização média mais ou menos dois desvios padrões $\mu_V(t) \pm 2\sigma_V(t)$, a maior parte da distribuição de V está concentrada dentro deste envelope, e sabemos do resultado anterior que quando $t \rightarrow \infty$ a distribuição de V se aproxima de uma distribuição estacionária. Seja p_{est} tal distribuição, que sabemos ter média $\sum a_i \lambda_i$ e desvio padrão $(\sum a_i^2 \lambda_i / 2)^{1/2}$. Nós consideraremos dois casos

(a) Se $\mu_V(\infty) = \sum a_i \lambda_i > \theta$, um valor aproximado de tempo de disparo é aquele no qual $\mu_V(t)$ atinge θ , que chamaremos de t_θ , sendo, por (5.98), dado por

$$t_\theta = -\ln \left[1 - \frac{\theta}{\sum a_i \lambda_i} \right], \quad \sum a_i \lambda_i > \theta. \quad (5.100)$$

Quanto menor a variância de $V(t)$, melhor nós podemos esperar que seja esta aproximação, uma vez em que o caso limite de variância zero é exato. Agora, chamando de t_1 e t_2 o tempo no qual $\mu_V(t) + 2\sigma_V(t)$ e $\mu_V(t) - 2\sigma_V(t)$ atingem θ respectivamente, nós podemos esperar que (5.100) é uma boa aproximação se t_1 e t_2 não diferirem muito de t_θ , ou seja, t_θ será uma boa aproximação se as seguintes condições valerem simultaneamente

$$\sum_{i=1}^n a_i \lambda_i > \theta, \quad 1 - \frac{t_1}{t_\theta} \ll 1, \quad \frac{t_2}{t_\theta} - 1 \ll 1. \quad (5.101)$$

e os valores de t_1 e t_2 podem ser encontrados explicitamente por (5.98) e (5.99).

(b) Se $\mu_V(\infty) = \sum a_i \lambda_i < \theta$, nós não podemos estimar ET_θ pelo método acima. Entretanto, se a variância não for grande o suficiente para carregar V através de θ , nós podemos esperar que o ISI seja grande. Uma estimativa grosseira de quando esta situação ocorre é quando tivermos $\mu_V(\infty) + 2\sigma_V(\infty) < \theta$, ou seja, nós podemos esperar que a célula seja silenciosa quando ocorrerem

$$\sum_{i=1}^n a_i \lambda_i < \theta, \quad \sum_{i=1}^n a_i \lambda_i + \left(2 \sum_{i=1}^n a_i^2 \lambda_i \right)^{1/2} < \theta. \quad (5.102)$$

Antes de seguir adiante com a teoria, vamos revisar alguns tópicos da teoria dos processos estocásticos.

O gerador infinitesimal

Os processos de Markov admitem uma caracterização através de operadores que descrevem as mudanças no processo em intervalos pequenos de tempo. Seja X um processo de Markov de tempo contínuo. O gerador infinitesimal de X é definido para funções adequadas f como

$$(\mathcal{A}f)(x) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{E[f(X(t+dt)) - f(X(t)) | X(t) = x]}{dt}. \quad (5.103)$$

O gerador infinitesimal \mathcal{A} de um processo pode ser calculado pelo conhecimento das funções de probabilidade de transição. Na teoria dos processos de Markov, é mostrado como obter o contrário através das equações diferenciais parciais de Kolmogorov.

Exemplos

(i) *O processo de Poisson.* Para o processo de Poisson, se $X(t) = x$, então $X(t+dt) = x+1$ com probabilidade $\lambda dt + o(dt)$, e $X(t+dt) = x$ com probabilidade $1 - \lambda dt + o(dt)$. Assim,

$$E[f(X(t+dt)) - f(X(t)) | X(t) = x] = \lambda dt f(x+1) + (1 - \lambda dt)f(x) - f(x) + o(dt).$$

Colocando este resultado em (5.103), efetuando o limite, chegamos a

$$(\mathcal{A}f)(x) = \lambda[f(x+1) - f(x)].$$

(ii) *Passeio aleatório randomizado.* Um cálculo similar mostra que no caso do passeio aleatório randomizado (no sentido em que a cada tempo as probabilidades de transição são aleatórias) considerado previamente, temos

$$(\mathcal{A}f)(x) = \lambda_E f(x + a_E) + \lambda_I f(x - a_I) - (\lambda_E + \lambda_I)f(x).$$

(iii) *Processo de Wiener com arrasto.* Para o processo de Wiener com arrasto, o uso de (5.103) fornece (ver Apêndice)

$$(\mathcal{A}f)(x) = \frac{\sigma^2}{2} \frac{d^2 f}{dx^2} + \mu \frac{df}{dx}.$$

Processos de Difusão

Grosseiramente falando, os processos de difusão são processos de Markov a tempo contínuo cujo espaço de estados é contínuo. Tais processos são caracterizados por uma média infinitesimal

$$\alpha(x) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{E[X(t+dt) - X(t) | X(t) = x]}{dt}, \quad (5.104)$$

e por uma variância infinitesimal

$$\beta^2(x) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{\text{Var}[X(t+dt) - X(t) | X(t) = x]}{dt}. \quad (5.105)$$

E o gerador infinitesimal de tal processo é dado por

$$(\mathcal{A}f)(x) = \alpha(x) \frac{df}{dx} + \frac{\beta^2(x)}{2} \frac{d^2f}{dx^2}. \quad (5.106)$$

Os processos difusivos podem ser caracterizados por suas equações diferenciais estocásticas. O processo com gerador infinitesimal dado por (5.106) possui diferencial estocástica dada por²¹

$$dX = \alpha(X)dt + \beta(X)dW, \quad (5.107)$$

onde W é o processo de Wiener padrão. Uma vez que este último não é diferenciável em nenhuma parte, esta equação acima só faz sentido no momento em que implica a seguinte versão integral

$$X(t) = X_0 + \int_0^t \alpha(X(t'))dt + \int_0^t \beta(X(t'))dW(t'), \quad (5.108)$$

onde a condição inicial é $X(0) = X_0$. A primeira integral em (5.108) é de Riemman, enquanto que a segunda trata-se de uma integral estocástica com respeito a W .

Processos com saltos

Considere um processo de Markov Y apresentando saltos de várias magnitudes. Seja $\nu(t, A)$ o número de saltos de Y até o tempo t que possuem magnitude dentro do conjunto A . Suponha que para A fixo, $\nu(t, A)$ é um processo de Poisson homogêneo com taxa média $\Pi(A)$ dependendo de A . Então $E\nu(t, A) = t\Pi(A)$. Suponha ainda que se $A_i, i = 1, 2, \dots, n$ são conjuntos disjuntos, então $\nu(t, A_1), \nu(t, A_2), \dots, \nu(t, A_n)$ são mutuamente independentes.

Se nós integrarmos sobre todas as amplitudes possíveis de salto, nós recuperamos o processo original Y , isto é,

$$Y(t) = \int_{\mathbb{R}} u\nu(t, du), \quad (5.109)$$

²¹Ver discussão similar no capítulo de Apêndice, página 184.

e a taxa total de saltos (a taxa média de saltos de todas as magnitudes) é

$$\Lambda = \int_{\mathbb{R}} \Pi(du). \quad (5.110)$$

O processo Y é chamado um processo de Poisson composto. Agora, se a taxa média Π tem densidade de forma que $\Pi(du) = \pi(u)du$, então

$$\Lambda = \int_{\mathbb{R}} \pi(u)du. \quad (5.111)$$

Exemplos

Para o passeio aleatório randomizado exposto acima, saltos de magnitude $+a_E$ e $-a_I$ ocorrem com taxas médias λ_E e λ_I , respectivamente. Assim,

$$\pi(u) = \lambda_E \delta(u - a_E) + \lambda_I \delta(u + a_I),$$

e a taxa total média de saltos é

$$\Lambda = \int_{\mathbb{R}} \pi(u)du = \lambda_E + \lambda_I.$$

Pode-se escrever uma equação diferencial estocástica, a qual descreve um processo de Markov geral com componentes de difusão e salto

$$dX = \alpha(X)dt + \beta(X)dW + \int_{\mathbb{R}} \gamma(X, u)\nu(dt, du). \quad (5.112)$$

Esta equação diferencial é, novamente, uma abreviação para a equação integral

$$X(t) = X_0 + \int_0^t \alpha(X(t'))dt + \int_0^t \beta(X(t'))dW(t') + \int_0^t \int_{\mathbb{R}} \gamma(X(t'), u)\nu(dt', du), \quad (5.113)$$

onde a terceira integral é uma integral estocástica em relação a ν . Pode ser mostrado que este processo tem gerador infinitesimal definido por [40]

$$(\mathcal{A}f)(x) = \alpha(x)\frac{df}{dx} + \frac{\beta^2(x)}{2}\frac{d^2f}{dx^2} + \int_{\mathbb{R}} f(x + \gamma(x, u))\Pi(du) - \Lambda f. \quad (5.114)$$

No caso do modelo de Stein, nós podemos escrevê-lo em termos da equação diferencial estocástica

$$dV = -Vdt + \int_{\mathbb{R}} u\nu(dt, du), \quad t > 0, V < \theta, \quad (5.115)$$

onde neste caso

$$\pi(u) = \lambda_E \delta(u - a_E) + \lambda_I \delta(u + a_I), \quad (5.116)$$

com $a_E, a_I \geq 0$.

Tempos de primeira saída

Uma parte da teoria que mais tem nos ocupado constitui a teoria dos tempos de saída, uma vez que estes estão diretamente relacionados com o disparo aleatório dos neurônios. Suponha que $X(0) = x$ onde $a < x < b$. O tempo de primeira saída para X do intervalo (a, b) é a variável aleatória

$$T_{ab}(x) = \inf\{t | X(t) \notin (a, b)\}, \quad X(0) = x \in (a, b). \quad (5.117)$$

Seja a função de distribuição de $T_{ab}(x)$

$$F_{ab}(x, t) = P(T_{ab}(x) \leq t). \quad (5.118)$$

Então F_{ab} pode ser encontrada como solução de [41]

$$\frac{\partial F_{ab}}{\partial t} = \mathcal{A}F_{ab} \quad (5.119)$$

onde \mathcal{A} é o gerador infinitesimal de X . As condições iniciais são dadas por

$$F_{ab}(x, 0) = \begin{cases} 0, & x \in (a, b); \\ 1, & x \notin (a, b). \end{cases} \quad (5.120)$$

e as condições de fronteira dadas por

$$F_{ab}(x, t) = 1, \quad x \notin (a, b), t \geq 0. \quad (5.121)$$

Diferenciando F_{ab} em relação a t , nós temos a densidade do tempo de primeira saída $f_{ab}(x, t)$, a qual também satisfaz (5.119), com condições de fronteira

$$f_{ab}(x, t) = \delta(t), \quad x \notin (a, b), \quad (5.122)$$

$$f_{ab}(x, 0) = 0, \quad x \in (a, b). \quad (5.123)$$

Os momentos para o tempo de primeira saída são definidos através de

$$\mu_{n,ab}(x) = \int_0^\infty t^n f_{ab}(x, t) dt, \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (5.124)$$

e satisfazem o sistema recursivo de equações

$$\mathcal{A}\mu_{n,ab}(x, t) = -n\mu_{n-1,ab}(x, t), \quad x \in (a, b). \quad (5.125)$$

Quando $n = 0$, é obtido a probabilidade $\mu_{0,ab}$ de que X alguma vez abandone (a, b) e a condição de fronteira neste caso é dada por

$$\mu_{0,ab}(x) = 1, \quad x \notin (a, b), \quad (5.126)$$

Para o primeiro momento e para momentos de ordem superior de $T_{ab}(x)$, as condições de fronteira são

$$\mu_{n,ab}(x) = 0, \quad x \notin (a, b), n = 1, 2, \dots, \quad (5.127)$$

e $\mu_{n,ab}$ é limitada em (a, b) , se (a, b) for um intervalo finito. Os tempos de saída para intervalos da forma $(-\infty, b)$ são obtidos fazendo $a \rightarrow -\infty$ nos resultados para intervalos finitos.

Momentos para o tempo de disparo

Retornando ao modelo de Stein, temos que o gerador infinitesimal \mathcal{A} para a despolarização V para o caso de um único tipo de entrada excitatória e inibitória, baseado em (5.114), (5.115) e (5.116), é dado por

$$(\mathcal{A}f)(x) = -x \frac{df}{dx} + \lambda_E f(x + a_E) + \lambda_I f(x - a_I) - (\lambda_E + \lambda_I) f(x). \quad (5.128)$$

Assim, as equações para os momentos do tempo de primeira saída de V do intervalo (a, θ) podem ser encontradas baseado em (5.125). Tirando os índices a, θ , nós temos

$$-x \frac{d\mu_n}{dx} + \lambda_E \mu_n(x + a_E) + \lambda_I \mu_n(x - a_I) - (\lambda_E + \lambda_I) \mu_n(x) = -n \mu_{n-1}, \quad (5.129)$$

para $x \in (a, \theta)$, $n = 0, 1, 2, \dots$. Este é um sistema recursivo de equações de diferença-diferencial cuja solução exata pode ser obtida apenas em alguns casos simples [42]. Geralmente, são necessários métodos numéricos para sua solução. Quando há apenas excitação e nós estamos interessados no cruzamento do limiar a partir do repouso ou de um estado inicialmente despolarizado, a equação pode ser resolvida em $[0, \theta)$, mas quando também há inibição, devemos considerar o intervalo $(-\infty, \theta)$.

(A) *O caso de somente excitação* Se há apenas excitação, a equação (5.129) fica

$$-x \frac{d\mu_n}{dx} + \lambda_E [\mu_n(x + a_E) - \mu_n(x)] = -n \mu_{n-1}, \quad x \in [0, \theta). \quad (5.130)$$

É fácil ver que a solução da equação com $n = 0$ e contorno $\mu_0 = 1$ para $x \notin [0, \theta)$ é dada por

$$\mu_0(x) = 1, \quad (5.131)$$

O que significa

$$P(T_\theta < \infty) = 1. \quad (5.132)$$

A equação para o primeiro momento e para momentos de ordem superior pode ser resolvida de forma exata em apenas alguns casos pelo método dos degraus.

Exemplos

(i) Seja $a_E = 1$, $\lambda_E = 1$, e $\theta = 2$. Considerando o resultado acima, temos que a equação para o tempo médio de saída μ_1 , agora denotado por $f(x)$, é dada por

$$-x \frac{df}{dx} + f(x+1) - f(x) = -1, \quad x \in [0, 2). \quad (5.133)$$

Nós vamos resolver esta equação em $(0, 2)$ e depois encontraremos $f(0)$ pela relação que se obtém colocando $x = 0$ em (5.133), ou seja

$$f(0) = 1 + f(1).$$

A condição de fronteira é $f(x) = 0$ para $x \geq 2$ e nós colocamos o requerimento de que f seja contínua e limitada em $(0, 2)$. A continuidade é requerida pois o tempo médio de primeira saída para pontos próximos deve também ser próximo. Nós agora aplicamos a condição de fronteira para converter a equação em dois sistemas acoplados de equações diferenciais.

Chamamos de f_1 a solução em $[1, 2)$ e de f_2 a solução em $(0, 1)$. Para $x \in [1, 2)$, nós temos $x + 1 \geq 2$, de forma que a equação para f_1 é

$$\frac{df_1}{dx} + \frac{f_1}{x} = \frac{1}{x}. \quad (5.134)$$

Logo

$$f_1(x) = 1 + \frac{c_1}{x}, \quad x \in [1, 2), \quad (5.135)$$

onde c_1 é uma constante a ser determinada.

Quando $x \in (0, 1)$, nós temos $x + 1 \in (1, 2)$, de forma que, usando este resultado prévio, temos

$$\frac{df_2}{dx} + \frac{f_2}{x} = \frac{2}{x} + \frac{c_1}{x(x+1)}, \quad x \in (0, 1). \quad (5.136)$$

A solução geral desta última equação é da forma

$$f_2(x) = 2 + \frac{c_1 \ln(x+1)}{x} + \frac{c_2}{x}. \quad (5.137)$$

Em $x = 1$, a continuidade de f demanda que $f_2(1_-) = f_1(1)$, o que nos dá

$$1 + c_1 = 2 + c_1 \ln 2 + c_2. \quad (5.138)$$

Considere agora o comportamento de $f_2(x)$ quando $x \rightarrow 0$. Uma vez que

$$\ln(x+1) = x - x^2/2 + \dots, \quad (5.139)$$

o segundo termo de (5.137) é limitado quando $x \rightarrow 0$. Entretanto, $c_2/x \rightarrow \infty$ quando $x \rightarrow 0$ para qualquer c_2 diferente de zero. A limitação de f então requer que $c_2 = 0$. Temos então

$$c_1 = \frac{1}{1 - \ln 2}. \quad (5.140)$$

A solução de (5.133) fica, na notação original,

$$\mu_1(x) = \begin{cases} 2 + (1 - \ln 2)^{-1} \frac{\ln(x+1)}{x}, & 0 < x < 1; \\ 1 + \frac{(1 - \ln 2)^{-1}}{x}, & 1 \leq x < 2. \end{cases} \quad (5.141)$$

Ainda, usando que $f(0) = 1 + f(1)$, nós obtemos para $\mu_1(0)$

$$ET_\theta = 2 + \frac{1}{1 - \ln 2}. \quad (5.142)$$

Agora, note que se não tivéssemos decaimento exponencial, teríamos então que $ET_\theta = 2$, de maneira que o termo extra $\frac{1}{1 - \ln 2} \simeq 3.26$ reflete a contribuição do decaimento entre os EPSPs.

(ii) Seja $1 < \theta \leq 2$. Soluções exatas para o primeiro e o segundo momento dos ISIs podem ser encontradas apenas no caso onde há somente excitação quando $a_E = 1$, e $\lambda_E = n$ ou $1/n$, $n = 1, 2, \dots$. Note que colocando $a_E = 1$ significa uma reinterpretação de θ como fração do limiar em relação a amplitude de um EPSP. Em geral, empregando (5.130), nós temos que a equação do primeiro momento $f(x)$ e do segundo momento $g(x)$ são dadas respectivamente por

$$-x \frac{df}{dx} + \lambda_E [f(x+1) - f(x)] = -1, \quad x \in [0, \theta), \quad (5.143)$$

$$-x \frac{dg}{dx} + \lambda_E [g(x+1) - g(x)] = -2f(x), \quad x \in [0, \theta). \quad (5.144)$$

O que, de acordo com Tuckwell [42], apresenta como soluções

$$ET_\theta = \frac{2}{\lambda_E} + \alpha \quad (5.145)$$

$$ET_\theta^2 = \frac{2}{\lambda_E^2} + \frac{2ET_\theta}{\lambda_E} + \frac{4(\theta - 1)^{\lambda_E} + 2\alpha[\lambda_E I_2 - \ln(\theta - 1)]}{1 - \lambda_E I_1}. \quad (5.146)$$

onde

$$\alpha = \frac{(\theta - 1)^{\lambda_E}}{\lambda_E(1 - \lambda_E I_1)}, \quad (5.147)$$

$$I_1 = \left(1 - \frac{1}{\theta}\right)^{\lambda_E} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(1 - 1/\theta)^j}{j + \lambda_E}, \quad (5.148)$$

$$I_2 = I_1 \ln \theta + \left(1 - \frac{1}{\theta}\right)^{\lambda_E} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(1 - 1/\theta)^j}{(j + \lambda_E)^2}. \quad (5.149)$$

Outros resultados estão presentes em Tuckwell [43].

É natural perguntar até aonde o modelo de Stein, o qual negligencia muitos detalhes anatômicos e fisiológicos, pode prever o padrão de disparos neuronais. Em um experimento, motoneurônios da medula espinhal de gatos foram monosinápticamente excitados de acordo com um processo de Poisson [44]. As amplitudes dos EPSP neste experimento foram maiores em cerca de um terço do limiar. Entretanto, o modelo de Stein não pode prever a variação na média da frequência de saída quando a média da frequência de entrada aumentava [43]. Muitos fatores não levados em conta podem resultar nesta diferença, sendo um muito provável a inibição recorrente via as células de Renshaw. Confirmação parcial do modelo de Stein veio do fato que parâmetros estimados (por métodos numéricos) para neurônios reais (como constantes de tempo, fração do limiar sobre a amplitude do EPSP, frequência de chegada) foram plausíveis [45], [46].

(B) *Excitação com inibição.* Quando há consideração das chegadas de estímulos inibitórios junto com os excitatórios, as equações dos momentos são dadas por (5.129) e são extremamente difíceis de resolver, não existindo nenhum método padrão para encontrar a solução.

Tendo em mente os resultados obtidos com o passeio aleatório randomizado, nossa primeira preocupação é até aonde a despolarização vai atingir θ num tempo finito com probabilidade um, e se isso depende da força da excitação relativa à da inibição. Nós encontramos que sempre que $\lambda_E > 0$ e $a_E > 0$, a solução de (5.129) que satisfaz a condição de fronteira $\mu_0(x) = 1$ para $x \notin (a, \theta)$ é, de fato, $\mu_0(x) = 1$. Assim, $P(T_\theta < \infty) = 1$ e $V(t)$ atinge θ num tempo finito.

Um método foi desenvolvido por Cope e Tuckwell (1979) para resolver a equação para a média do tempo de primeira passagem de θ [47]. Quando, por conveniência, $a_E = a_I = 1$, nós temos

$$-x \frac{df}{dx} + \lambda_E f(x+1) + \lambda_I f(x-1) - (\lambda_E + \lambda_I) f(x) = -1, \quad x < \theta. \quad (5.150)$$

Foi argumentado que para valores grandes negativos de x , $f(x)$, $f(x+1)$, $f(x-1)$ devem ser próximos de forma que, assintoticamente,

$$-x \frac{df}{dx} \simeq -1, \quad x \rightarrow -\infty. \quad (5.151)$$

Assim, para x grande negativo, a média do tempo de primeira saída deve ser da forma

$$f(x) \sim \ln |x| + C, \quad x \rightarrow -\infty, \quad (5.152)$$

onde C é uma constante a ser determinada. Então, buscou-se tentar uma solução de (5.150) do tipo

$$f(x) \sim \ln|x| + C + \sum_{n=1}^{\infty} A_n x^{-n}. \quad (5.153)$$

Os coeficientes A_n são encontrados substituindo (5.153) em (5.150). A solução assintótica pode ser continuada até θ , uma vez que se f é conhecida em dois intervalos unitários vizinhos, (5.150) vira uma equação algébrica. Finalmente, o valor de C é obtido pelas condições de contorno em $x \geq \theta$ (ver a referência para maiores detalhes). Este método forneceu resultados acurados quando foi possível uma comparação com resultados exatos sabidos (no caso de apenas excitação) ou com resultados de simulação.

Várias modificações e generalizações do modelo de Stein que acontecem com maior realismo fisiológico foram propostas, e iremos considerar duas delas nas seguintes seções.

5.5.2 Potenciais pós-sinápticos com amplitudes aleatórias

Suponha que ao invés de sempre termos o mesmo efeito no potencial de membrana, os EPSPs e IPSPs tenham amplitudes aleatórias com funções densidade de probabilidade dadas respectivamente por $\phi_E(u)$ e $\phi_I(u)$. Por definição, ϕ_E deve ser zero para $u < 0$ e ϕ_I deve ser zero para $u > 0$. No modelo original de Stein, $\phi_E = \delta(u - a_E)$ e $\phi_I = \delta(u + a_I)$, $a_E, a_I > 0$. No caso geral,

$$dV = -V dt + \int_0^{\infty} u \nu(dt, du) + \int_{-\infty}^0 u \nu(dt, du). \quad (5.154)$$

Se as taxas médias de excitação e inibição são λ_E e λ_I , então a taxa média Π associada a ν tem densidade dada por

$$\pi(u) = \lambda_E \phi_E(u) + \lambda_I \phi_I(u), \quad (5.155)$$

de forma que a taxa total de saltos ainda é $\Lambda = \lambda_E + \lambda_I$.

Assim, de (5.114), o gerador infinitesimal de V é agora dado por

$$(\mathcal{A}f)(x) = -x \frac{df}{dx} + \lambda_E \int_0^{\infty} f(x+u) \phi_E(u) du + \lambda_I \int_{-\infty}^0 f(x+u) \phi_I(u) du - \Lambda f(x). \quad (5.156)$$

A média e a variância de $V(t)$ podem ser encontradas pelo mesmo método que o anterior. Da representação integral

$$V(t) = V(0)e^{-t} + \int_0^t e^{-(t-t')} \left(\int_0^\infty u\nu(dt', du) + \int_{-\infty}^0 u\nu(dt', du) \right), \quad (5.157)$$

nós temos

$$EV(t) = V(0)e^{-t} + e^{-t} \int_0^t e^{t'} dt' \left(\lambda_E \int_0^\infty u\phi_E(u) du + \lambda_I \int_{-\infty}^0 u\phi_I(u) du \right), \quad (5.158)$$

de forma que a média da despolarização é

$$EV(t) = V(0)e^{-t} + (\lambda_E\mu_E + \lambda_I\mu_I)(1 - e^{-t}), \quad (5.159)$$

com μ_E e μ_I são as médias das amplitudes dos EPSPs e dos IPSPs

$$\mu_E = \int_0^\infty u\phi_E(u) du, \quad \mu_I = \int_{-\infty}^0 u\phi_I(u) du. \quad (5.160)$$

Nós também temos

$$VarV(t) = e^{-2t} \int_0^t e^{2t'} dt' \left(\lambda_E \int_0^\infty u^2\phi_E(u) du + \lambda_I \int_{-\infty}^0 u^2\phi_I(u) du \right), \quad (5.161)$$

o que dá a variância da despolarização como sendo

$$VarV(t) = [\lambda_E(\mu_E^2 + \sigma_E^2) + \lambda_I(\mu_I^2 + \sigma_I^2)] \frac{[1 - e^{-2t}]}{2}, \quad (5.162)$$

onde σ_E^2 e σ_I^2 são as variâncias das amplitudes dos EPSPs e IPSPs, respectivamente.

Uma escolha frequente da distribuição da amplitude do PSP é inibição zero com EPSP distribuído exponencialmente

$$\lambda_I = 0, \quad \phi_E(u) = \frac{1}{\mu_E} e^{-u/\mu_E}, \quad u > 0. \quad (5.163)$$

Neste caso, a média do tempo de primeira passagem por θ satisfaz

$$-x \frac{df}{dx} - \lambda_E f + \frac{\lambda_E}{\mu_E} \int_0^\infty f(x+u) e^{-u/\mu_E} du = -1, \quad x \in (0, \theta). \quad (5.164)$$

Losev [48] e Tsuru e Osaki [49] encontraram expressões para a média de tempo de disparo para tal distribuição de amplitude para os PSP. Losev, Shik e Yagodnitsyn [45] usaram seus resultados para estimar a frequência das chegadas dos estímulos, limiar, e constante de tempo para células de mesencéfalo de gatos.

5.5.3 A inclusão de potenciais reversos

Como visto na primeira seção deste capítulo, num processo de realização de uma sinapse, a condutância da membrana plasmática aumenta para certos íons. A mudança da condutância para os diferentes íons (geralmente restritos ao Cl^- , K^+ e Na^+) depende da natureza da sinapse, mais especificamente dos neurotransmissores e receptores envolvidos. Aumentos da condutância do Na^+ leva, por exemplo, a efeitos excitatórios.

A corrente local I_i através da membrana do neurônio pós-sináptico para o íon i é assumida ser

$$I_i = g_i(V_i - V),$$

onde V_i é o potencial de Nernst correspondente, g_i é a condutância (na realidade g_i é definido por esta fórmula e encontrado experimentalmente), e V o potencial de membrana. Uma vez que durante uma sinapse podem ocorrer mudanças de condutâncias para mais de um tipo de íon, um *potencial reverso líquido* (isto é, um potencial na qual a corrente é zero e muda de sinal quando V passa através dele) é geralmente aparente, sendo motivo de diversos estudos numa abordagem mais determinística da neurobiologia teórica. Tais potenciais reversos inibitórios e excitatórios foram encontrados experimentalmente (por exemplo, [50]) e são geralmente denotados por V_E e V_I , respectivamente. Uma expressão para os potenciais reversos em termos dos potenciais de Nernst é em alguns casos possível [51].

A inclusão dos potenciais reversos faz com que a resposta da célula neuronal às chegadas dos estímulos dependa do estado da célula quando ocorre a chegada. De fato, pode ser mostrado pela teoria determinística que as amplitudes dos EPSP e IPSP estão diminuídas quando a despolarização da célula está próxima de seus respectivos potenciais reversos. Uma vez incluídos os potenciais reversos, a equação estocástica para a despolarização do neurônio se torna [52]

$$dV = -Vdt + (V_E - V)a_E dN_E + (V_I - V)a_I dN_I, \quad (5.165)$$

onde $V_I \leq 0 \leq V_E$ e agora a_E e a_I são ambos não negativos. A média da despolarização V na ausência de limiar é dada por

$$EV(t) = \frac{k_2}{k_1} + \left[V(0) - \frac{k_2}{k_1} \right] e^{-k_1 t}, \quad (5.166)$$

onde $k_1 = 1 + a_E \lambda_E + a_I \lambda_I$ e $k_2 = a_E \lambda_E V_E + a_I \lambda_I V_I$. O processo V difere dos encontrados previamente por que mesmo na ausência de barreiras de absorção, se $X(0) \in (V_I, V_E)$, então $X(t) \in (V_I, V_E)$ para todo $t > 0$. Na

notação de (5.112), nós temos

$$dV = -Vdt + \int_{\mathbb{R}} \gamma(V, u)\nu(dt, du). \quad (5.167)$$

Para especificar γ e ν , sejam A_E e A_I dois intervalos disjuntos em \mathbb{R} e seja

$$\Pi(A_E) = \lambda_E, \quad \Pi(A_I) = \lambda_I, \quad \Lambda = \lambda_E + \lambda_I. \quad (5.168)$$

Agora ponha

$$\gamma(X, u) = \begin{cases} (V_E - V)a_E, & u \in A_E; \\ (V_I - V)a_I, & u \in A_I; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (5.169)$$

Então, de (5.114), o gerador infinitesimal de V é dado por

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}f)(x) &= -x \frac{df}{dx} + \int_{A_E} f(x + \gamma(x, u))\Pi(du) + \int_{A_I} f(x + \gamma(x, u))\Pi(du) - \Lambda f(x) \\ &= -x \frac{df}{dx} + \lambda_E f(x + (V_E - x)a_E) + \lambda_I f(x + (V_I - x)a_I) - \Lambda f(x). \end{aligned} \quad (5.170)$$

Assim, as equações para os momentos dos tempos de disparo podem ser escritas baseadas em (5.125).

Quando há apenas excitação e $\lambda_E = 1$, a média do tempo de disparo é obtido de

$$-x \frac{df}{dx} + f(x + (V_E - x)a_E) - f(x) = -1, \quad x \in (0, \theta), \quad (5.171)$$

com $f = 0$ para $x \notin (0, \theta)$. O método dos degraus pode ser empregado para encontrar soluções exatas desta equação para θ suficientemente pequeno e valores especiais dos parâmetros. Tomando $\theta = a_E V_E (2 - a_E)$, nós obtemos para $f(0)$,

$$ET_\theta = 2 + \frac{1 - \theta/a_E V_E}{a_E - 1 + \ln(\theta/a_E V_E)}. \quad (5.172)$$

Quando $V_E = 50$ e $a_E = 0.02$, θ vale 1.98 e o valor esperado do intervalo entre disparos é 5.3007 enquanto que a do processo quando o potencial reverso é negligenciado e amplitude do EPSP é tomada igual àquela obtida no repouso é de 5.0924. Quando $V_E = 5$ e $a_E = 0.2$, θ é 1.9 e (5.172) nos dá $ET_\theta = 5.7698$, enquanto que o modelo de Stein fornece 3.9407, uma diferença de 31.7%.

Por fim, o modelo incluindo potenciais reversos pode ser generalizado para incluir amplitudes de PSP aleatórias a valores fixo da despolarização

$$\pi(u) = \begin{cases} \phi_E(u), & u > 0; \\ \phi_I(u), & u < 0. \end{cases} \quad (5.173)$$

$$\gamma(X, u) = \begin{cases} (V_E - V)u, & u > 0; \\ (V_I - V)|u|, & u < 0. \end{cases} \quad (5.174)$$

$$\Lambda = \int_0^\infty \phi_E(u)du + \int_{-\infty}^0 \phi_I(u)du \quad (5.175)$$

E V tem gerador infinitesimal dado por

$$(\mathcal{A}f)(x) = -x \frac{df}{dx} + \int_0^\infty f(x + (V_E - x)u) \phi_E(u) du + \int_{-\infty}^0 f(x + (V_I - x)u) \phi_I(u) du - \Lambda f(x). \quad (5.176)$$

5.6 O processo de Ornstein-Uhlenbeck

Nos modelos das seções anteriores, o potencial de membrana é uma função descontínua do tempo. As equações para a densidade e momentos do tempo de disparo eram equações de diferença-diferenciais ou outra equação diferencial funcional. Bem como o processo de Wiener com arrasto pode ser visto como uma versão suavizada do passeio aleatório randomizado, nós podemos obter também uma versão suavizada do modelo de Stein. Isto nos leva ao processo de Ornstein-Uhlenbeck (1930), que apresenta discussão ampla em vários livros de processos estocásticos, e aparece na modelagem de diversos fenômenos. A aplicação do processo de Ornstein-Uhlenbeck para a atividade neuronal foi primeiramente abordada no presente contexto em 1965 por Calvin e Stevens [53].

Nossa abordagem básica é construir um processo de difusão com os mesmos primeiros e segundos momentos (ver (5.104) e (5.105)) do que o do modelo de Stein. Este procedimento é chamado a aproximação *usual* por difusão [36] e é esperado que funcione melhor para pequenos valores de amplitude de EPSP e IPSP com frequência de chegadas de estímulos elevada. A aproximação por difusão apresenta então média infinitesimal

$$a_E \lambda_E - a_I \lambda_I - x \doteq \mu - x, \quad a_E, a_I > 0, \quad (5.177)$$

e variância infinitesimal

$$a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I \doteq \sigma^2. \quad (5.178)$$

A equação diferencial estocástica é dada então por

$$dV = (-V + \mu)dt + \sigma dW, \quad (5.179)$$

que é a mesma de um processo de Ornstein-Uhlenbeck.

5.6.1 Média, variância e densidade de transição

Se nós colocarmos $Y(t) = e^t V(t)$, a seguinte equação é obtida:

$$dY = e^t(\mu dt + \sigma dW), \quad (5.180)$$

com $Y(0) = V(0)$. Integrando,

$$Y(t) = Y(0) + \mu \int_0^t e^{t'} dt' + \sigma \int_0^t e^{t'} dW(t'). \quad (5.181)$$

A média e a variância podem ser obtidas como na seção anterior por:

$$\begin{aligned} EV(t) &= E[e^{-t}Y(t)] = e^{-t}E\left[Y(0) + \mu \int_0^t e^{t'} dt' + \sigma \int_0^t e^{t'} dW(t')\right] = \\ &= V(0)e^{-t} + \mu(1 - e^{-t}) \doteq V(0)e^{-t} + m(t), \end{aligned} \quad (5.182)$$

$$\begin{aligned} VarV(t) &= Var[e^{-t}Y(t)] = e^{-2t}Var\left[Y(0) + \mu \int_0^t e^{t'} dt' + \sigma \int_0^t e^{t'} dW(t')\right] = \\ &= e^{-2t}Var\left[\sigma \int_0^t e^{t'} dW(t')\right] = e^{-2t}\sigma^2 Var\left[\int_0^t e^{t'} dW(t')\right] = \\ &= e^{-2t}\sigma^2 \left(E\left[\left(\int_0^t e^{t'} dW(t')\right)^2\right] - E\left[\int_0^t e^{t'} dW(t')\right]^2 \right) = \\ &= e^{-2t}\sigma^2 \left(E\left[\left(\int_0^t e^{t'} dW(t')\right) \left(\int_0^t e^{\tau} dW(\tau)\right)\right] \right) = \\ &= e^{-2t}\sigma^2 \int_0^t \int_0^t e^{t'} e^{\tau} E[dW(t')dW(\tau)] = e^{-2t}\sigma^2 \int_0^t \int_0^t e^{t'} e^{\tau} \delta(t' - \tau) dt' d\tau = \\ &= e^{-2t}\sigma^2 \int_0^t e^{2t'} dt' = \sigma^2(1 - e^{-2t})/2 \doteq s^2(t). \end{aligned} \quad (5.183)$$

Assim, $V(t)$ é Gaussiana e a função de densidade de probabilidade de transição deve ser

$$p(y, t|x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi s^2(t)}} \exp\left[\frac{-(y - xe^{-t} - m(t))^2}{2s^2(t)}\right]. \quad (5.184)$$

Alternativamente, $p(y, t|x)$ pode ser obtido através da resolução da equação de Kolmogorov *forward*. Quando $t \rightarrow \infty$, a distribuição de $V(t)$ se torna uma distribuição Gaussiana invariante por tempo com média μ e variância $\sigma^2/2$.

5.6.2 Função densidade para o tempo de primeira passagem

Nós temos de (5.106) que o gerador infinitesimal de V é dado neste caso por

$$(\mathcal{A}f)(x) = (\mu - x)\frac{df}{dx} + \frac{\sigma^2}{2}\frac{d^2f}{dx^2}. \quad (5.185)$$

Suponha agora que $X(0) = x \in (a, b)$. Sabemos que a densidade para o tempo de primeira saída de (a, b) , denotada por $f_{ab}(x, t)$, é solução de

$$\frac{\partial f_{ab}}{\partial t} = (\mu - x)\frac{\partial f_{ab}}{\partial x} + \frac{\sigma^2}{2}\frac{\partial^2 f_{ab}}{\partial x^2}, \quad t > 0, x \in (a, b), \quad (5.186)$$

com dados de fronteira

$$f_{ab}(a, t) = f_{ab}(b, t) = \delta(t), \quad (5.187)$$

e condição inicial

$$f_{ab}(x, 0) = 0. \quad (5.188)$$

A equação (5.186) é difícil de resolver. Entretanto, muita informação pode ser obtida pela transformada de Laplace

$$f_{ab,L}(x, s) = \int_0^\infty e^{-st} f_{ab}(x, t) dt, \quad (5.189)$$

de f_{ab} . Aplicando a transformada em (5.186) e em suas condições de fronteira, nós encontramos

$$\frac{\sigma^2}{2}\frac{d^2 f_{ab,L}}{dx^2} + (\mu - x)\frac{df_{ab,L}}{dx} - s f_{ab,L} = 0, \quad x \in (a, b), \quad (5.190)$$

com condições de fronteira

$$f_{ab,L}(a, s) = f_{ab,L}(b, s) = 1. \quad (5.191)$$

O processo de Ornstein-Uhlenbeck não restrito (movimento livre) assume valores em $(-\infty, \infty)$. Nós estamos interessados no tempo $T_\theta(x)$ que o processo leva para atingir pela primeira vez o limiar $\theta > 0$ para um valor de condição inicial $x < \theta$. A correspondente função de densidade $f_\theta(x, t)$ é obtida de

$$f_\theta(x, t) = \lim_{a \rightarrow \infty} f_{-a, \theta}(x, t), \quad a > 0, \quad (5.192)$$

e uma equação similar também se aplica para a transformada de Laplace.

A transformada de Laplace $f_{\theta,L}$ de f_{θ} tem sido obtida resolvendo (5.190) e usando (5.192) para vários valores de parâmetros (Siegert 1951, Roy e Smith 1969, Kryukov 1976). Roy e Smith obtiveram $f_{\theta,L}(x, s)$ da forma

$$f_{\theta,L}(x, s) = \frac{\Psi\left(\frac{s}{2}, \frac{1}{2}; \left(\frac{\mu-x}{\sigma}\right)^2\right)}{\Psi\left(\frac{s}{2}, \frac{1}{2}; \left(\frac{\mu-\theta}{\sigma}\right)^2\right)}, \quad (5.193)$$

onde $\Psi(a, b; b)$ é a função hipergeométrica confluyente do segundo tipo [37]. Isto é uma solução de

$$z \frac{d^2 w}{dz^2} + (b - z) \frac{dw}{dz} - aw = 0. \quad (5.194)$$

Em termos das funções hipergeométricas do primeiro tipo,

$$\Phi(a, b; z) = 1 + \frac{az}{b} + \frac{a(a+1)z^2}{b(b+a)2!} + \dots + \frac{\Gamma(a+n)\Gamma(a)z^n}{\Gamma(b+n)\Gamma(b)n!} + \dots, \quad (5.195)$$

Nós temos

$$\Psi(a, b; z) = \frac{\pi}{\sin \pi b} \left(\frac{\Phi(a, b; z)}{\Gamma(1+a-b)\Gamma(b)} - \frac{z^{1-b}\Phi(1+a-b, 2-b; z)}{\Gamma(a)\Gamma(2-b)} \right). \quad (5.196)$$

Alternativamente, $f_{\theta,L}(x, s)$ pode ser expressa em termos de funções cilíndricas parabólicas [37]

$$f_{\theta,L}(x, s) = \frac{\exp\left[\left(\frac{\mu-x}{\sigma\sqrt{2}}\right)^2\right] D_{-s}\left(\frac{\mu-x}{\sigma\sqrt{2}}\right)}{\exp\left[\left(\frac{\mu-\theta}{\sigma\sqrt{2}}\right)^2\right] D_{-s}\left(\frac{\mu-\theta}{\sigma\sqrt{2}}\right)}, \quad (5.197)$$

a qual é obtida da expressão dada por Sugiyama e colaboradores (1970). A função cilíndrica parabólica dada em (5.197) é relacionada a função confluyente hipergeométrica do primeiro tipo por

$$D_{-s}(x) = \frac{e^{-x^2/4}}{2^{s/2}\sqrt{\pi}} \left[\cos\left(\frac{\pi s}{2}\right) \Gamma\left(\frac{1}{2} - \frac{s}{2}\right) \Phi\left(\frac{s}{2}, \frac{1}{2}; \frac{x^2}{2}\right) - 2^{1/2} \sin\left(\frac{\pi s}{2}\right) \Gamma\left(1 - \frac{s}{2}\right) x \Phi\left(\frac{s}{2} + \frac{1}{2}, \frac{3}{2}; \frac{x^2}{2}\right) \right]. \quad (5.198)$$

A inversão de $f_{\theta,L}(x, s)$ não foi realizada, embora métodos numéricos para a mesma possam ser úteis. A densidade do tempo de primeira passagem

tem sido obtida por solução direta da sua equação diferencial parcial [54]. As tabelas de Keilson e Ross (1975) podem ser usadas para encontrar a densidade de T_θ para valores particulares de parâmetros [55]. Sato (1978) forneceu uma análise assintótica pra f_θ quando $t \rightarrow \infty$ [56].

5.6.3 Momentos para o tempo de disparo neuronal

Os momentos $\mu_n(x)$, $n = 0, 1, 2, \dots$, para o tempo de primeira passagem quando $X(0) = x \in (a, \theta)$ podem ser encontrados pela transformada de Laplace da densidade por meio de

$$\mu_n(x) = (-1)^n \left. \frac{d^n f_L(x, s)}{ds^n} \right|_{s=0}. \quad (5.199)$$

Alternativamente, é possível resolver o sistema recursivo obtido em (5.125)

$$\frac{\sigma^2}{2} \frac{d^2 \mu_n}{dx^2} + (\mu - x) \frac{d\mu_n}{dx} = -n\mu_{n-1}, \quad x \in (a, \theta). \quad (5.200)$$

Usando a equação com $n = 0$, nós podemos mostrar que, chamando $T_\theta(x)$ o tempo de primeira passagem por θ de $X(0) = x < \theta$, então

$$P(T_\theta < \infty) = 1. \quad (5.201)$$

Para fazer isso, nós resolvemos

$$\frac{\sigma^2}{2} \frac{d^2 \mu_0}{dx^2} + (\mu - x) \frac{d\mu_0}{dx} = 0, \quad (5.202)$$

com a condição de que a saída de (a, θ) ocorre em θ antes do que a . Isto é,

$$\mu_0(a) = 0, \quad \mu_0(\theta) = 1. \quad (5.203)$$

Isto nos dá a seguinte solução (ver Apêndice)

$$\mu_0(x) = \frac{\int_a^x \exp \left\{ 2 \left(\frac{y^2}{2} - \mu y \right) / \sigma^2 \right\} dy}{\int_a^\theta \exp \left\{ 2 \left(\frac{y^2}{2} - \mu y \right) / \sigma^2 \right\} dy}. \quad (5.204)$$

Quando $a \rightarrow -\infty$, $\mu_0(x) \rightarrow 1$, de forma que (5.201) segue. Assim, no modelo de Ornstein-Uhlenbeck, o neurônio dispara com probabilidade 1.

O tempo médio de disparo para uma célula inicialmente em repouso foi obtido de (5.199) e (5.193) por Roy e Smith [57]:

$$ET_{\theta} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{2^k}{(2k+1)!!(k+1)} (Y^{2k+2} - Z^{2k+2}) + 2\sqrt{\pi} \left[Z\Phi\left(\frac{1}{2}, \frac{3}{2}; Z^2\right) - Y\Phi\left(\frac{1}{2}, \frac{3}{2}; Y^2\right) \right], \quad (5.205)$$

onde

$$Y = (\mu - \theta)/\sigma \quad (5.206)$$

$$Z = \mu/\sigma \quad (5.207)$$

e $(2k+1)!! = (2k+1)(2k-1)\dots 3 \cdot 1$. Uma expressão para o segundo momento em forma de série foi derivada por Ricciardi e Sacerdote [58].

Uma comparação foi feita para o valor esperado dos ISI entre o modelo de Stein e o de Ornstein Uhlenbeck por Tuckwell e Cope [47]. Os valores de μ e σ foram determinados por (5.177) e (5.178). Embora para muitos parâmetros os resultados foram próximos, foi mostrado que a aproximação por difusão pode algumas vezes tanto hiperestimar como hipoestimar bastante a média dos ISI em relação ao processo descontínuo.

5.7 Teoria estocástica do cabo

Os modelos estocásticos considerados até agora neste capítulo são análogos ao modelo de Lapicque [39], eles ignoram a extensão espacial da célula neural. Assim, eles não podem por exemplo diferenciar os efeitos dos estímulos provenientes da sinapse daqueles que ocorrem em outras partes do neurônio. A teoria do cabo é uma ampla área de estudo na teoria determinística que aconta com estes fatores. Nós vamos aqui brevemente introduzi-la e formular uma versão estocástica da mesma, concentrando em alguns casos específicos que já foram considerados.

5.7.1 História e derivação da equação do cabo

A designação de “teoria do cabo” é oriunda da derivação e aplicação da equação do cabo para cálculos que foram essenciais para o primeiro cabo telegráfico transatlântico, em cerca de 1855, pelo professor William Thomson (posteriormente, Lord Kelvin). Após estudar em Paris e tornar-se familiar com os métodos matemáticos que foram introduzidos por Fourier, Thomson sabia que a sua equação do cabo unidimensional era formalmente a mesma

equação diferencial parcial que Fourier tinha usado para descrever a condução do calor em um arame ou num anel. Em 1870, Hermann e Weber derivaram e aplicaram uma equação diferencial parcial diferente para o problema do fluxo de corrente elétrica dentro e ao redor de um núcleo condutor cilíndrico (que é o modelo de um axônio). Posteriormente, ao redor de 1900, Hermann e outros reconheceram explicitamente que quando a equação deste núcleo condutor era reduzida a uma dimensão espacial, ela se tornava equivalente a equação do cabo de Kelvin. Testes experimentais com preparações de uma única fibra nervosa nos anos 30 mostraram evidências importantes confirmando a relevância da teoria do cabo para axônios de neurônios.

Ao analisarmos o formato de uma célula neuronal, percebemos que é muito improvável que o potencial de membrana permaneça o mesmo em cada ponto. Em alguns casos, é possível de se obter uniformidade espacial experimentalmente, mas, *in vivo*, há a ocorrência de gradientes do potencial de membrana em relação ao espaço. Embora isso seja hoje em dia bastante evidente, tal fato não estava claro até os trabalhos pioneiros de Wilfrid Rall nos anos 50 e 60, quando a importância dos efeitos espaciais começou a ganhar uma aceitação maior.

Para entender como uma distribuição espacial afeta o comportamento de um cabo, é necessário derivar e entender a equação do cabo. Nós vemos a célula neuronal como um cilindro longo de membrana ao redor do citoplasma (chamado de um cabo). Nós supomos que, em qualquer lugar ao longo de seu comprimento, o potencial depende apenas da variável comprimento, e não de variáveis angulares ou radiais, de maneira que o cabo pode ser visto como sendo unidimensional. Nós agora dividimos o cabo em um certo número de pequenos pedaços de membrana isopotenciais, cada um de comprimento dx . Em cada uma destas seções do cabo, todas as correntes devem se balancear, sendo que há apenas dois tipos de corrente, a saber, a corrente transmembrana e a corrente axial. A corrente axial possui componentes intra e extracelulares, ambas as quais nós assumimos que sejam ôhmicas²². Assim,

$$V_i(x + dx) - V_i(x) = -I_i(x)r_i dx, \quad (5.208)$$

$$V_e(x + dx) - V_e(x) = -I_e(x)r_e dx. \quad (5.209)$$

Os números r_e e r_i são resistências por unidade de comprimento de meio intra e extracelular, respectivamente²³. O sinal negativo no lado direito aparece

²²Isto é, funções lineares da voltagem (da física básica, $V = RI$).

²³Geralmente, $r_i = R_c/A_i$, onde R_c é a resistividade citoplasmática, medida por Ohms-comprimento, e A_i é a área seccional de um cabo cilíndrico. Uma expressão similar também é válida para o espaço extracelular.

devido à convenção de que corrente positivas são um fluxo de cargas positivas da esquerda para a direita (ou seja, na direção de aumento de x). Se $V_i(x + dx) > V_i(x)$, então cargas positivas fluem na direção da diminuição de x , dando um sinal negativo à corrente. Assim, no limite quando $dx \rightarrow 0$, temos

$$I_i(x) = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}, \quad (5.210)$$

$$I_e(x) = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}. \quad (5.211)$$

Agora, a partir das leis de Kirchhoff, qualquer mudança nas correntes axiais intra e extracelulares deve ser devida à corrente transmembrana, assim:

$$I_i(x) - I_i(x + dx) = I_t dx = I_e(x + dx) - I_e(x), \quad (5.212)$$

onde I_t é a corrente total transmembrana (positiva para fora) por unidade de comprimento de membrana²⁴. Assim, no limite quando $dx \rightarrow 0$, temos

$$I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x}. \quad (5.213)$$

Em um cabo sem fontes adicionais de corrente, a corrente axial total é $I_T = I_i + I_e$, assim, usando que $V = V_i - V_e$, encontramos

$$-I_T = \frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x} = \frac{r_i + r_e}{r_i r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}, \quad (5.214)$$

do qual segue que

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T. \quad (5.215)$$

Agora, substituindo (5.215) em (5.213), utilizando (5.210) e o fato de I_T ser constante, encontramos

$$I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right). \quad (5.216)$$

²⁴Para ter uma idéia do porquê destas igualdades, lembre que uma das formas de ver a Lei de Kirchhoff para correntes é a afirmação de que a soma das correntes entrando em uma junção deve ser igual a soma das correntes saindo da junção. Assim, ao considerarmos a corrente intracelular (I_i), se ela for menor (maior) em $x + dx$ do que em x , então a diferença saiu (entrou) transversalmente, e tal raciocínio é análogo, porém com sinal invertido devido à convenção de sinal I_t , para I_e .

Finalmente, lembramos que a corrente transmembrana I_t é uma soma de correntes capacitativas e iônicas, de forma que

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right), \quad (5.217)$$

onde p é o perímetro do axônio. A equação (5.217) é usualmente referida como sendo a equação do cabo. Note que C_m tem unidades de capacitância por unidade de área de membrana, e I_{ion} tem unidades de corrente por unidade de área de membrana. Se uma corrente I_{aplicada} , com unidades de corrente por unidade de área, é aplicada através da membrana (como antes, considerando positivo na sentido para fora), a equação do cabo se torna

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} + I_{\text{aplicada}} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right). \quad (5.218)$$

É conveniente adimensionalizar a equação do cabo. Para isso, nós definimos a resistividade da membrana (R_m) como a resistência por unidade de área da membrana, tendo unidades de $\Omega \text{ cm}^2$. Para qualquer V_0 fixo, R_m pode ser determinado medindo a mudança na corrente membranal quando V é levemente perturbado de V_0 . Ou, em termos matemáticos,

$$\frac{1}{R_m} = \left. \frac{dI_{\text{ion}}}{dV} \right|_{V=V_0}. \quad (5.219)$$

Embora o valor de R_m dependa da escolha do valor de V_0 , é típico tomar V_0 como sendo o potencial de repouso da membrana na definição de R_m . Note que se a membrana é um resistor ôhmico, então $I_{\text{ion}} = V/R_m$, sendo R_m , neste caso, independente de V_0 .

Assumindo que r_e e r_i são constantes, a equação do cabo (5.217) pode agora ser escrita como

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} + R_m I_{\text{ion}} = \lambda_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \quad (5.220)$$

onde

$$\lambda_m = \sqrt{\frac{R_m}{p(r_e + r_i)}} \quad (5.221)$$

tem unidade de distância e é chamada de constante de espaço do cabo, e onde

$$t_m = R_m C_m \quad (5.222)$$

tem unidade de tempo e é chamada de constante de tempo da membrana. Se nós ignorarmos a resistência extracelular, então

$$\lambda_m = \sqrt{\frac{R_m d}{4R_c}}, \quad (5.223)$$

onde d é o diâmetro do axônio. Finalmente, nós reescalamos a corrente iônica definindo $I_{\text{ion}} = -f(V, t)/R_m$, para alguma f , a qual, geralmente, é uma função tanto da voltagem quanto do tempo e tem unidades de voltagem, de forma que podemos adimensionalizar o espaço e o tempo definindo novas variáveis $X = x/\lambda_m$ e $T = t/\tau_m$. Nestas novas variáveis, a equação do cabo é dada por

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + f(V, T). \quad (5.224)$$

Embora nós escrevamos f como uma função da voltagem e do tempo, em muitas versões simplificadas da equação do cabo, f é uma função de V apenas. Qualquer atividade elétrica para a qual a aproximação $f = -V$ é válida (isto é, se a membrana for um resistor ôhmico) é dita como uma atividade passiva. Há alguns cabos, principalmente em redes de neurônios dendríticos, onde tal aproximação é boa dentro de um intervalo de atividade normal. Entretanto, para outras células, a atividade é passiva apenas se o potencial de membrana for suficientemente pequeno.

5.7.2 Correntes de chegada impulsivas

Nós consideramos um cilindro nervoso (possivelmente um cilindro equivalente representando um dendrito) em $[a, b]$ no qual o potencial satisfaz a equação do cabo:

$$V_t = -V + V_{xx} + I, \quad a < x < b, t > 0, \quad (5.225)$$

onde $I = I(x, t)$ é a densidade de corrente. Agora, $I(x, t)dxdt$ é a carga que passa através de um elemento de comprimento $(x, x + dx)$ no tempo $(t, t + dt)$ e nós recordamos que se $Q(x, t)$ é a carga através de $(0, x)$ em $(0, t)$, então $I = Q_{xt}$. Nós estendemos o conceito de uma medida aleatória de Poisson usada nos modelos pontuais para incluir uma dependência espacial. Assim, nós colocamos

$$\frac{\partial^2 Q}{\partial x \partial t} dxdt = \int_{\mathbb{R}} u\nu(dt, dx, du) = I(x, t)dxdt. \quad (5.226)$$

Nós assumimos que ν tem as seguintes propriedades

(i) Seja $A \subset [a, b]$, $B \subset \mathbb{R}$. Então $\{\nu(t, A, B), t \geq 0\}$ é um processo de Poisson homogêneo com taxa média $\Pi(A, B)$.

(ii) Seja $A_i, i = 1, \dots, m$ e $B_j, j = 1, \dots, n$, subconjuntos disjuntos de $[a, b]$ e \mathbb{R} , respectivamente. Então, as variáveis aleatórias $\nu(t, A_i, B_j), i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n$ são mutuamente independentes.

Para ver o que isto significa, ponha

$$Y(t, x) = \int_{\mathbb{R}} u \nu(t, x, du) = \int_0^t \int_a^x \int_{\mathbb{R}} u \nu(dt', dx', du), \quad (5.227)$$

que é um processo de Poisson composto em duas dimensões. Note que

$$\nu(t, A, B) = \int_A \int_B \nu(t, dx, du) \quad (5.228)$$

conta o número de saltos de Y até o tempo t que ocorrem no subespaço de estados A e têm amplitudes em B . A taxa total média de chegada dos saltos é

$$\Lambda = \int_a^b \int_{\mathbb{R}} \Pi(dx, du). \quad (5.229)$$

Nós vamos usualmente assumir que Π tem densidade, de forma que nós podemos escrever formalmente $\Pi(dx, du) = \phi(x, u) dx du$

Soluções da equação do cabo e dos momentos da despolarização

Suponha que nos são fornecidas soluções de fronteira em $x = a$ e $x = b$ e que a despolarização inicial é

$$V(x, 0) = V_0(x), \quad a \leq x \leq b, \quad (5.230)$$

possivelmente aleatória. Assumindo que as condições de fronteira são tais que o método de solução por função de Green possa ser empregado, então (ver Apêndice)

$$V(x, t) = \int_a^b G(x, y; t) V_0(y) dy + \int_0^t \int_a^b \int_{-\infty}^{\infty} G(x, y; t - s) u \nu(ds, dy, du). \quad (5.231)$$

Por conveniência, vamos considerar a condição inicial como sendo a da célula em repouso, isto é $V_0(x) = 0, x \in [a, b]$. A esperança de $V(x, t)$ é

$$EV(x, t) = \int_0^t \int_a^b \int_{-\infty}^{\infty} G(x, y; t - s) u \phi(y, u) dy du ds. \quad (5.232)$$

e a variância é dada por

$$VarV(x, t) = \int_0^t \int_a^b \int_{-\infty}^{\infty} G^2(x, y; t-s) u^2 \phi(y, u) dy du ds. \quad (5.233)$$

A taxa média total de chegada dos impulsos em $(x, x+dx)$ é

$$\lambda(x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} \phi(x, u) du dx, \quad (5.234)$$

sendo a amplitude média em $(x, x+dx)$ dada por

$$\mu(x) = \frac{\int u \phi(x, u) du}{\lambda(x)}, \quad (5.235)$$

Ainda, a variância da amplitude é dada por

$$\sigma^2(x) = \frac{\int u^2 \phi(x, u) du}{\lambda(x)} - \mu^2(x). \quad (5.236)$$

Em termos destas quantidades,

$$EV(x, t) = \int_0^t \int_a^b G(x, y; t-s) \mu(y) \lambda(y) dy ds. \quad (5.237)$$

$$VarV(x, t) = \int_0^t \int_a^b G^2(x, y; t-s) [\mu^2(y) + \sigma^2(y)] \lambda(y) dy ds. \quad (5.238)$$

Inibição e excitação simples de Poisson

Consideramos o cilindro nervoso como recebendo uma excitação de Poisson em x_E com taxa média λ_E e amplitude a_E e inibição de Poisson em x_I com taxa média λ_I e amplitude a_I . A densidade da taxa é então

$$\phi(x, u) = \lambda_E \delta(x - x_E) \delta(u - a_E) + \lambda_I \delta(x - x_I) \delta(u + a_I). \quad (5.239)$$

A substituição de ϕ nas fórmulas acima gera

$$EV(x, t) = a_E \lambda_E \int_0^t G(x, x_E; t-s) ds - a_I \lambda_I \int_0^t G(x, x_I; t-s) ds, \quad (5.240)$$

$$VarV(x, t) = a_E^2 \lambda_E \int_0^t G^2(x, x_E; t-s) ds + a_I^2 \lambda_I \int_0^t G^2(x, x_I; t-s) ds. \quad (5.241)$$

Note que em termos dos processos de Poisson simples N_E e N_I , as equações estocásticas do cabo podem ser escritas como

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial^2 x} + a_E \delta(x - x_E) \frac{dN_E}{dt} - a_I \delta(x - x_I) \frac{dN_I}{dt}. \quad (5.242)$$

No caso de múltiplos sítios de chegadas de estímulos excitatórios e inibitórios,

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial^2 x} + \sum_{i=1}^m a_{E,i} \delta(x - x_{E,i}) \frac{dN_{E,i}}{dt} - \sum_{i=1}^n a_{I,i} \delta(x - x_{I,i}) \frac{dN_{I,i}}{dt} \quad (5.243)$$

é a média e a variância são dadas por (5.240) e (5.241) com $a_E \lambda_E$ substituído por $\sum_{i=1}^m a_{E,i} \lambda_{E,i}$ e $a_E^2 \lambda_E$ substituído por $\sum_{i=1}^m a_{E,i}^2 \lambda_{E,i}$, e similarmente para a contribuição inibitória.

Média e variância para várias condições de fronteira

Iremos agora utilizar as fórmulas obtidas na seção anterior para encontrar expressões para a média e a variância em alguns casos da equação do cabo. Para isso, utilizaremos ainda funções de Green correspondentes a cada caso, que não serão explicitamente derivadas aqui, mas que o leitor poderá verificar suas validades.

(i) *Cilindro infinito*, $x \in (-\infty, \infty)$

A função de Green neste caso é dada por:

$$G(x, y; t) = \frac{e^{-t}}{\sqrt{4\pi t}} e^{-\frac{(x-y)^2}{4t}}, \quad x \in (-\infty, \infty)$$

Assim, o uso de (5.240) nos fornece²⁵

$$E[V(x, t)] = \frac{1}{2\sqrt{2}} \left[a_E \lambda_E \left[e^{-|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_E| - 2t}{2\sqrt{t}} \right) - e^{-|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_E| + 2t}{2\sqrt{t}} \right) \right] - a_I \lambda_I \left[e^{-|x-x_I|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_I| - 2t}{2\sqrt{t}} \right) - \right. \right.$$

²⁵Lembrando da definição

$$\operatorname{erfc}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty e^{-z^2} dz.$$

$$-e^{|x-x_I|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_I|+2t}{2\sqrt{t}} \right) \Big] \Big]. \quad (5.244)$$

Este resultado é o mesmo que o resultado determinístico com corrente constante em x_E e em x_I . Quando $t \rightarrow \infty$, temos

$$E[V(x, \infty)] = \frac{1}{\sqrt{2}} (a_E \lambda_E e^{-|x-x_E|} - a_I \lambda_I e^{-|x-x_I|}). \quad (5.245)$$

Uma expressão explícita para a variância no tempo t é difícil de ser obtida. Entretanto, a seguinte fórmula é válida

$$\operatorname{Var}[V(x, t)] = \frac{a_E^2 \lambda_E}{4\pi} \int_0^t \frac{e^{-2t'} e^{-(x-x_E)^2/2t'}}{t'} dt' + \frac{a_I^2 \lambda_I}{4\pi} \int_0^t \frac{e^{-2t'} e^{-(x-x_I)^2/2t'}}{t'} dt' \quad (5.246)$$

Usando uma integral padrão [59], temos que a variância quando $t \rightarrow \infty$ é dada por

$$\operatorname{Var}[V(x, \infty)] = \frac{1}{2\pi} [a_E^2 \lambda_E K_0(2|x-x_E|) + a_I^2 \lambda_I K_0(2|x-x_I|)], \quad (5.247)$$

onde $K_0(z)$ é uma função de Bessel modificada [37], que é singular na origem, de forma que a variância é ilimitada em $x = x_E$ e em $x = x_I$.

(ii) *Cilindro semi-infinito*, $x \in [0, \infty)$

A função de Green para o caso do terminal selado²⁶ em $x = 0$ é dada por

$$G(x, y; t) = \frac{e^{-t}}{\sqrt{4\pi t}} \left[e^{-\frac{(x-y)^2}{4t}} + e^{-\frac{(x+y)^2}{4t}} \right], \quad x \geq 0.$$

Para o caso de chegada excitatória em $x = x_E$, temos

$$\begin{aligned} E[V(x, t)] = & \frac{1}{2\sqrt{2}} a_E \lambda_E \left[e^{-|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_E|-2t}{2\sqrt{t}} \right) - \right. \\ & - e^{-|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x-x_E|+2t}{2\sqrt{t}} \right) + e^{-|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x+x_E|-2t}{2\sqrt{t}} \right) - \\ & \left. e^{|x-x_E|} \operatorname{erfc} \left(\frac{|x+x_E|+2t}{2\sqrt{t}} \right) \right], \quad (5.248) \end{aligned}$$

a qual resulta, fazendo $t \rightarrow \infty$, em

$$E[V(x, \infty)] = \frac{1}{\sqrt{2}} a_E \lambda_E (e^{-|x-x_E|} + e^{-|x+x_E|}). \quad (5.249)$$

²⁶Isto é, tem condição de contorno dada por $V_x(0, t) = 0$.

E a variância assintótica é dada por

$$Var[V(x, \infty)] = \frac{a_E^2 \lambda_E}{2\pi} \left[K_0(2|x - x_E|) + K_0(2|x + x_E|) + 2K_0(2\sqrt{x^2 + x_E^2}) \right]. \quad (5.250)$$

Enquanto que o caso do terminal morto (isto é, $V(0, t) = 0$) não apresenta solução fechada para a média e para a variância.

(iii) *Cilindro finito*, $x \in [0, L]$

Para um cilindro nervoso com terminais selados em $x = 0$ e $x = L$, a função de Green é dada por

$$G(x, y; t) = \frac{e^{-t}}{L} \left[1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right) \cos\left(\frac{n\pi y}{L}\right) e^{-\frac{n^2 \pi^2}{L^2} t} \right], \quad 0 \leq x \leq L.$$

E os seguintes resultados foram obtidos em [60] para a injeção de corrente de ruído branco em $x = x_E$:

$$E[V(x, t)] = a_E \lambda_E \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1 - e^{-k_n^2 t}}{k_n^2} \phi_n(x_E) \phi_n(x), \quad (5.251)$$

$$E[V(x, \infty)] = \begin{cases} a_E \lambda_E \frac{\cosh(L-x_E) \cosh x}{\sinh L}, & 0 \leq x \leq x_E; \\ a_E \lambda_E \frac{\cosh x_E \cosh(L-x)}{\sinh L}, & x_E \leq x \leq L, \end{cases} \quad (5.252)$$

$$Var[V(x, \infty)] = a_E^2 \lambda_E \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\phi_m(x_E) \phi_n(x_E) \phi_m(x) \phi_n(x)}{k_m^2 + k_n^2}, \quad (5.253)$$

onde ϕ_n são autofunções da função de Green com k_n^2 os correspondentes autovalores, dados por $\phi_0(x) = \frac{1}{\sqrt{L}}$, $\phi_n(x) = \sqrt{\frac{2}{L}} \cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right)$, $k_n^2 = 1 + \frac{n^2 \pi^2}{L^2}$. A variância é infinita no ponto de aplicação do estímulo.

O intervalo entre disparos (ISI)

Para o modelo neuronal por cabo o problema de determinar o ISI é complicado devido às várias condições que podem ser impostas sobre V . Para um nervo em $[0, L]$, pode ser assumida a existência de uma zona de gatilho em um ponto ou sobre uma região do espaço. Se a zona de gatilho é tomada como sendo um único ponto $x_\theta \in [0, L]$, na qual o limiar da despolarização é θ , então o ISI pode ser definido como a variável aleatória

$$T_\theta = \inf\{t | V(x_\theta, t) \geq \theta\}, \quad V(x, 0) = 0, \quad x \in [0, L], \quad (5.254)$$

para uma célula inicialmente em repouso. Para uma zona de gatilho mais extensa, digamos $[x_1, x_2]$, com $0 \leq x_1 < x_2 \leq L$, a condição para o disparo poderia ser a de que o potencial em algum ponto do intervalo $[x_1, x_2]$ exceda θ ,

$$T_\theta = \inf \left\{ t \left| \sup_{x_1 \leq x \leq x_2} V(x, t) \geq \theta \right. \right\}, \quad V(x, 0) = 0, \quad x \in [0, L], \quad (5.255)$$

ou ainda a de que o potencial sobre todo o intervalo $[x_1, x_2]$ exceda θ ,

$$T_\theta = \inf \left\{ t \left| \inf_{x_1 \leq x \leq x_2} V(x, t) \geq \theta \right. \right\}, \quad V(x, 0) = 0, \quad x \in [0, L]. \quad (5.256)$$

Ainda se poderia elaborar condições sobre o limiar em relação à corrente axial em termos de $\frac{\partial V}{\partial x}$ ou mesmo em termos tanto de V quanto de $\frac{\partial V}{\partial x}$. Há uma grande variedade de condições possíveis, e soluções exatas para os momentos e a distribuição de T_θ são difíceis, se não mesmo impossíveis, de se obter. Nestes casos, a simulação tem sido muito utilizada perante as técnicas analíticas.

Séries infinitas de processos de Markov descontínuos

Consideraremos aqui o caso de um cilindro nervoso em $[0, L]$ com excitação de Poisson em x_E . Então

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + a_E \delta(x - x_E) \frac{dN_E}{dt}, \quad 0 < x < L, t > 0. \quad (5.257)$$

Nós iremos mostrar que num dado ponto do espaço a voltagem pode ser representada como uma série infinita de processos de Markov descontínuos. Cada componente na soma é análogo a despolarização no modelo de Stein. Primeiro, nós assumimos que a função de Green pode ser expressa como

$$G(x, y; t) = \sum_n \phi_n(x) \phi_n(y) e^{-\lambda_n t}. \quad (5.258)$$

Assumindo $V(x, 0) = 0$, a solução de (5.257) fica então

$$\begin{aligned} V(x, t) &= \int_0^t \int_0^L \int_{-\infty}^{\infty} G(x, y; t-s) u \nu(ds, dy, du) = \\ &= \int_0^t \int_0^L \sum_n \phi_n(x) \phi_n(y) e^{-\lambda_n(t-s)} a_E \delta(y - x_E) \frac{dN_E}{ds} ds dy = \end{aligned}$$

$$= a_E \sum_n \phi_n(x) \phi_n(x_E) e^{-\lambda_n t} \int_0^t e^{\lambda_n s} \frac{dN_E}{ds} ds. \quad (5.259)$$

Agora defina

$$V_n(t) = a_E \phi_n(x_E) e^{-\lambda_n t} \int_0^t e^{\lambda_n s} \frac{dN_E}{ds} ds, \quad (5.260)$$

de forma que

$$V(x, t) = \sum_n V_n(t) \phi_n(x). \quad (5.261)$$

Então V_n pode ser visto como a solução de uma equação diferencial estocástica ordinária

$$\frac{dV_n}{dt} = -\lambda_n V_n + a_E \phi_n(x_E) \frac{dN_E}{dt}, \quad (5.262)$$

a qual deve ser comparada com (5.90). Assim, V pode ser representada como uma série infinita de processos de Markov descontínuos.

Para x fixo, podemos escrever

$$V(x, t) = \sum_n X_n(t), \quad (5.263)$$

onde $X_n = V_n \phi_n$ satisfaz

$$\frac{dX_n}{dt} = -\lambda_n X_n + a_E \phi_n(x_E) \phi_n(x) \frac{dN_E}{dt}. \quad (5.264)$$

Nós podemos aproximar a série infinita (5.263) retendo um número finito de termos. Se os primeiros m termos são retidos, então o ISI aproximado é

$$T_{\theta, m} = \inf \left\{ t \left| \sum_{n=1}^m X_n(t) \geq \theta \right. \right\}. \quad (5.265)$$

A teoria dos processos de Markov assumindo valores vetoriais pode então ser aplicada para se determinar os momentos e a distribuição da função $T_{\theta, m}$. Nós ilustramos com $m = 2$.

Ponha $\alpha_n = a_E \phi_n(x_E) \phi_n(x)$ e seja $\mathbf{X} = (X_1, X_2)$. O gerador infinitesimal de \mathbf{X} é dado por

$$(\mathcal{A}f)(x_1, x_2) = \lim_{dt \downarrow 0} \frac{E[f(\mathbf{X}(t+dt)) - f(\mathbf{X}(t)) | \mathbf{X}(t) = \mathbf{x}]}{dt} \quad (5.266)$$

E através de um cálculo baseado no que foi previamente exposto, obtemos

$$(\mathcal{A}f)(x_1, x_2) = -\lambda_1 x_1 \frac{\partial f(x_1, x_2)}{\partial x_1} - \lambda_2 x_2 \frac{\partial f(x_1, x_2)}{\partial x_2} + \lambda_E [f(x_1 + \alpha_1, x_2 + \alpha_2) - f(x_1, x_2)]. \quad (5.267)$$

Agora, consideramos $\mathbf{X}(0) = (x_1, x_2)$ e

$$T_{\theta,2}(x_1, x_2) = \inf\{t | X_1(t) + X_2(t) \geq \theta\}, \quad x_1 + x_2 < \theta. \quad (5.268)$$

Então, se o n -ésimo momento de $T_{\theta,2}(x_1, x_2)$ é denotado por $\mu_n(x_1, x_2)$, nós temos o sistema recursivo

$$-\lambda_1 x_1 \frac{\partial \mu_n}{\partial x_1} - \lambda_2 x_2 \frac{\partial \mu_n}{\partial x_2} + \lambda_E [\mu_n(x_1 + \alpha_1, x_2 + \alpha_2) - \mu_n(x_1, x_2)] = -n \mu_{n-1}, \quad (5.269)$$

para $n = 0, 1, 2, \dots, x_1 + x_2 < \theta$. Para o primeiro momento e momentos de ordem superior a condição de fronteira é

$$\mu_n(x_1, x_2) = 0, \quad x_1 + x_2 \geq \theta, \quad n = 1, 2, \dots \quad (5.270)$$

Os momentos para o tempo de disparo para uma célula inicialmente em repouso são aproximados por $\mu_n(0, 0)$. Similarmente, pode-se tratar o caso de excitação e inibição e amplitudes aleatórias para os PSP.

Estimulação uniforme de Poisson

Se a taxa de chegada dos impulsos é a mesma em todos os elementos ao longo do cabo nervoso, então a densidade de taxa é

$$\phi(x, u) = \lambda_E \delta(u - a_E) + \lambda_I \delta(u + a_I), \quad (5.271)$$

independente de x . A taxa total média de chegada de impulsos em todo o cabo é

$$\Lambda = \int_a^b \int_{\mathbb{R}} \phi(x, u) dx du = (b - a)(\lambda_E + \lambda_I). \quad (5.272)$$

A equação do cabo pode ser escrita como

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + a_E \frac{\partial^2 N_E}{\partial x \partial t} - a_I \frac{\partial^2 N_I}{\partial x \partial t}, \quad a < x < b, t > 0, \quad (5.273)$$

aonde $N_E(x, t)$ e $N_I(x, t)$ são dois processos de Poisson independentes na faixa $[a, b] \times [0, \infty)$.

De (5.237) e (5.238), a média e a variância da despolarização são

$$EV(x, t) = (\lambda_E a_E - \lambda_I a_I) \int_0^t \int_a^b G(x, y; t - s) dy ds, \quad (5.274)$$

$$VarV(x, t) = (\lambda_E a_E^2 + \lambda_I a_I^2) \int_0^t \int_a^b G^2(x, y; t-s) dy ds. \quad (5.275)$$

Muitos dos resultados para a stimulação de Poisson uniforme são os mesmo da estimulação por ruído branco (*white noise*), que será considerado na próxima seção.

5.7.3 Correntes de ruído branco

Injeção de correntes de ruído branco em um ponto

Com corrente de ruído branco aplicada em $x = x_0$, nós podemos escrever

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \delta(x - x_0) \left[\alpha + \beta \frac{dW}{dt} \right], \quad a < x < b, t > 0, \quad (5.276)$$

onde α e β são constantes e W é o processo de Wiener padrão. Note que a “derivada” de W , chamada de ruído branco, na equação implica uma integração. A equação (5.276) foi considerada por Wan e Tuckwell [61] e Tuckwell e colaboradores [62]. O caso de uma injeção de corrente de ruído branco sobre um pequeno comprimento do cabo foi tratado em Tuckwell e Wan [63].

A solução de (5.276) assumindo que a depolarização inicial é zero em todos os pontos é

$$\begin{aligned} V(x, t) &= \int_0^t \int_a^b G(x, y; t-s) \left[\alpha + \beta \frac{dW(s)}{ds} \right] \delta(y - x_0) ds dy = \\ &= \alpha \int_0^t G(x, x_0; t-s) ds + \beta \int_0^t G(x, y; t-s) dW(s). \end{aligned} \quad (5.277)$$

A média e a variância de V satisfazendo (5.276) são as mesmas que as da estimulação por Poisson com as substituições $a_E \lambda_E \rightarrow \alpha$ e $a_E \sqrt{\lambda_E} \rightarrow \beta$ em, por exemplo (5.252) e (5.253). A covariância de $V(x, t)$ e $V(y, \tau)$ pode ser encontrada utilizando a propriedade formal da covariância do ruído branco:

$$Cov \left[\frac{dW(s)}{ds}, \frac{dW(t)}{dt} \right] = \delta(t - s). \quad (5.278)$$

Neste caso, a covariância requerida é dada por

$$K(x, t; y, \tau) = \beta^2 \int_0^\tau G(x, x_0; t-s) G(y, x_0; \tau-s) ds \quad (5.279)$$

Este resultado também é válido para uma chegada de Poisson num ponto com $\beta^2 = a_E^2 \lambda_E$.

Assim como a solução da equação do cabo num intervalo finito com chegadas de estímulos por Poisson em um ponto pode ser decomposta em um número infinito de processos de Markov descontínuos, quando o estímulo é um ruído branco, a voltagem pode ser expressa como uma série infinita cujos termos são processos de Ornstein-Uhlenbeck. Para x fixo,

$$V(x, t) = \sum_n X_n(t), \quad (5.280)$$

aonde os X_n 's satisfazem

$$dX_n = (-\lambda_n X_n + \alpha \phi_n(x_0) \phi_n(x)) dt + \beta \phi_n(x_0) \phi_n(x) dW. \quad (5.281)$$

Isto é, cada termo em (5.280) é um processo de Ornstein-Uhlenbeck.

O tempo para o disparo neural foi investigado para (5.276) com condições de limiar do tipo (5.254) em Tuckwell e colaboradores [62]. Cálculos numéricos foram realizados nas equações para os momentos do tempo de primeira saída usando os primeiros dois termos de (5.280). Estes cálculos foram complementados por simulação dos processos de Ornstein-Uhlenbeck e por simulação direta das soluções da integral estocástica (5.277). Essas simulações também permitiram estimar a densidade para os ISI, observando-se uma tendência de uma forma tipo exponencial, para uma tipo gama, ou para uma tipo normal (dependendo dos parâmetros), quando a localização da chegada do estímulo ia se tornando mais distante da zona de gatilho. Nestes estudos, também se encontrou que o coeficiente de variação dos ISIs é uma função monotônica decrescente da distância entre a fonte e a zona de gatilho.

Ruído branco de dois parâmetros

Uma versão contínua de (5.273) é dada por

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \alpha + \beta \frac{\partial^2 W}{\partial x \partial t}, \quad a < x < b, t > 0, \quad (5.282)$$

onde α e β são constantes e $W = W(x, t)$ é um processo de Wiener a dois parâmetros, ou uma faixa Browniana. A versão padrão deste processo tem as seguintes propriedades:

- (i) $W(x, t)$ é uma variável aleatória Gaussiana com média zero e variância xt ($x \in [a, b], t \geq 0$); e
- (ii) $Cov[W(x, s), W(y, t)] = \min(x - a, y - a) \min(s, t)$

O ruído branco de dois parâmetros, o qual está sendo denotado por $\partial^2 W / \partial x \partial t$ ou $w(x, t)$, novamente, como o caso de um parâmetro, pode ser

visto como uma derivada formal de W e sua relação pode ser expressa como

$$\int_a^x \int_0^t w(y, s) dy ds = W(x, t) \quad (5.283)$$

e a covariância do ruído branco neste caso pode ser escrita formalmente como

$$E[w(x, s)w(y, t)] = \delta(s - t)\delta(x - y). \quad (5.284)$$

Convergência fraca de soluções das equações do cabo com correntes impulsivas aleatórias para as soluções de equações como (5.282) foram investigadas por Walsh [36] e por Kallianpur e Wolpert [64].

Em termos das funções de Green, a solução de (5.282) é, para uma célula inicialmente em repouso,

$$V(x, t) = \alpha \int_a^b \int_0^t G(x, y; t-s) ds dy + \beta \int_a^b \int_0^t G(x, y; t-s) dW(s, y) \quad (5.285)$$

onde a segunda integral é uma integral estocástica com respeito a um processo de Wiener a dois parâmetros [65]. Em geral, nós temos que a voltagem média é

$$EV(x, t) = \alpha \int_a^b \int_0^t G(x, y; t-s) ds dy \quad (5.286)$$

e para a covariância com $s \leq t$,

$$\begin{aligned} Cov[V(x, s), V(y, t)] &= \beta^2 \int_a^b \int_0^t G(x, z; s-u) G(y, z; t-u) du dz \\ &= \frac{1}{2} \beta^2 \int_{t-s}^{t+s} G(x, y; u) du. \end{aligned} \quad (5.287)$$

Finalmente, uma teoria do cabo completa para a atividade estocástica de um neurônio deve incluir os potenciais reversos para a ação de sinapses excitatórias e inibitórias. Então, em cada segmento dedrítico a despolarização vai obedecer uma equação do tipo

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + (V_E - V) \frac{\partial^2}{\partial x \partial t} \int_{\mathbb{R}} u \nu_E(t, x, du) + (V_I - V) \frac{\partial^2}{\partial x \partial t} \int_{\mathbb{R}} u \nu_I(t, x, du), \quad (5.288)$$

onde ν_E e ν_I são medidas aleatórias de Poisson associadas respectivamente com a excitação e a inibição. Para a estimulação de um único local excitatório e inibitório, estas equações se reduzem a

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -V + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + (V_E - V) a_E \delta(x - x_E) \frac{dN_E}{dt} + (V_I - V) a_I \delta(x - x_I) \frac{dN_I}{dt}, \quad (5.289)$$

equações estas que ainda não foram muito investigadas.

5.8 Modelando o trem de disparos por processo de renovação

Grande parte da teoria estocástica mostrada até agora foi voltada para a determinação da despolarização V do neurônio, com ênfase a tipos especiais de tempos de parada como os de primeira passagem por um limiar θ . Uma vez que V ultrapassa θ , é assumido que um potencial de ação é gerado, e o processo é renovado colocando-se V igual ao potencial de repouso da membrana. Assim, estes tempos de parada estariam relacionados ao intervalo entre disparos (ISI) da célula neuronal. A importância de se ter uma estimativa para os ISIs se deve ao fato de que, como a amplitude de cada potencial de ação é relativamente constante, a hipótese de que o processo de comunicação neuronal está intimamente relacionado à frequência dos disparos tem ganhado cada vez mais evidência. Isto é, a frequência com que o neurônio dispara seria uma função da frequência com que as aferências chegam. Em alguns casos de células, consegue-se obter uma relação linear entre as duas; entretanto, para muitas células, o “código” que governa a passagem de informação não parece ser nada óbvio. Na literatura, chama-se de um trem de disparos uma sequência de disparos em diferentes tempo $t_0 < t_1 < \dots < t_n$ realizados por um neurônio. Iremos mostrar aqui uma primeira e mais simples abordagem à modelagem do trem de disparos.

Suponha que um experimento comece em $t = 0$ e uma sequência de disparos ocorre a tempos aleatórios $\Theta_1 < \Theta_2 < \Theta_3 < \dots$. O intervalo de tempo entre os sucessivos disparos são $T_k = \Theta_k - \Theta_{k-1}$, $k = 1, 2, \dots$, onde $\Theta_0 \equiv 0$. Nós podemos contar o número de disparos que ocorreram até o tempo $t > 0$ e denotá-lo por $N(t)$.

Definição Se as variáveis aleatórias T_k são independentes e identicamente distribuídas, então $\{N(t), t \geq 0\}$ é chamado um processo de renovação.

O nome processo de renovação tem uma conotação industrial. Se uma máquina é instalada em $t = 0$, e falha em um tempo Θ_1 , sendo substituída por uma nova do mesmo tipo, é assumido que o tempo até a falha da segunda máquina tem a mesma função de distribuição de probabilidade que a original.

Propriedades do processo de renovação

Um processo de renovação pode ser tanto descrito como em termos das sequências de variáveis aleatórias $\{T_k\}$, das sequências $\{\Theta_k\}$, ou da família

contínua $\{N(t)\}$. De fato, nós temos

$$N(t) < k, \quad \text{se e somente se} \quad \Theta_k > t, \quad k = 1, 2, \dots, \quad (5.290)$$

e

$$\Theta_k = T_1 + T_2 + \dots + T_k, \quad k = 1, 2, \dots \quad (5.291)$$

A relação (5.290) nos permite transitar entre afirmações acerca das variáveis discretas $N(t)$ e das variáveis contínuas Θ_k , uma vez que devemos ter

$$\begin{aligned} P(N(t) = k) &= P(N(t) < k + 1) - P(N(t) < k) = \\ &= P(\Theta_{k+1} > t) - P(\Theta_k > t) = 1 - P(\Theta_{k+1} \leq t) - (1 - P(\Theta_k \leq t)) \\ &= P(\Theta_k \leq t) - P(\Theta_{k+1} \leq t). \end{aligned} \quad (5.292)$$

Neste contexto, os T_k 's são os ISIs, Θ_k é o tempo para a ocorrência do k -ésimo disparo, e $N(t)$ o número de potenciais de ação até e incluindo o tempo t . Segue da independência e da distribuição igual dos T_k 's que, no modelo de renovação, um trem de disparos é probabilisticamente especificado através da função de distribuição comum do ISI

$$F(t) = P(T_1 \leq t), \quad t > 0, \quad (5.293)$$

ou sua densidade $f(t)$.

Outras quantidades que podem ser úteis, embora todas das quais possam ser obtidas de f ou F , são as seguintes

(i) *Função de taxa de disparo*. A densidade do ISI condicionado ao não aparecimento de um disparo é dada pela *função de taxa de disparo*

$$s(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t < T_1 \leq t + dt | T_1 > t)}{dt}, \quad (5.294)$$

que, em outras áreas, também é conhecida como função de taxa de falha. Da definição de probabilidade condicional

$$P(t < T_1 \leq t + dt | T_1 > t) = \frac{P(t < T_1 \leq t + dt, T_1 > t)}{P(T_1 > t)} = \frac{P(t < T_1 \leq t + dt)}{P(T_1 > t)}, \quad (5.295)$$

chegamos à seguinte relação

$$\begin{aligned} s(t) &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(t < T_1 \leq t + dt)}{dt} \frac{1}{P(T_1 > t)} = \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{F(t + dt) - F(t)}{dt} \frac{1}{1 - F(t)} = \frac{f(t)}{1 - F(t)}. \end{aligned} \quad (5.296)$$

A quantidade $s(t)$ mostra o quão eminente é um disparo.

(ii) *Densidade de disparo*. Na teoria dos processos de renovação, uma densidade de renovação é definida como

$$u(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(\text{ocorra um evento em } (t, t + dt])}{dt} \quad (5.297)$$

Para o trem de disparos, nós chamaremos isto de *densidade de disparo*. Será mostrado que $u(t)$ também é a taxa de mudança do número esperado de disparos em $(0, t]$, isto é

$$u(t) = \frac{dE[N(t)]}{dt} \quad (5.298)$$

Prova Seja $F_k(t)$ a função de distribuição de Θ_k , então,

$$\begin{aligned} E(N(t)) &= \sum_{k=1}^{\infty} kP(N(t) = k) = \sum_{k=1}^{\infty} k[F_k(t) - F_{k+1}(t)] = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} kF_k(t) - \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)F_{k+1}(t) + \sum_{k=1}^{\infty} F_{k+1}(t) = \\ &= \sum_{k=1}^{\infty} kF_k(t) - \sum_{k=2}^{\infty} kF_k(t) + \sum_{k=2}^{\infty} F_k(t) = \\ &= F_1(t) + \sum_{k=2}^{\infty} F_k(t) = \sum_{k=1}^{\infty} F_k(t). \end{aligned} \quad (5.299)$$

Assim,

$$\frac{dE[N(t)]}{dt} = \sum_{k=1}^{\infty} f_k(t). \quad (5.300)$$

Agora, usando que

$$P(\text{ocorra um disparo em } (t, t + dt]) = \sum_{k=1}^{\infty} P(k\text{-ésimo disparo em } (t, t + dt]),$$

temos

$$\begin{aligned} u(t) &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(\text{ocorra um evento em } (t, t + dt])}{dt} = \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\sum_{k=1}^{\infty} P(k\text{-ésimo disparo em } (t, t + dt])}{dt} = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{F_k(t + dt) - F_k(t)}{dt}. \end{aligned}$$

Ou seja,

$$u(t) = \sum_{k=1}^{\infty} f_k(t), \quad (5.301)$$

e vale (5.298). Esta última equação nos mostra que $u(t)$ é a soma da função de densidade de probabilidade para os tempos de espera do primeiro, segundo, ... disparos. Veremos a seguir que $u(t)$ pode ser derivado da densidade comum $f(t)$ dos ISIs.

Sejam X e Y duas variáveis aleatórias quaisquer assumindo valores positivos. Sejam f_X e f_Y suas densidades de probabilidade. Suponha ainda que X e Y são independentes e que nós obtemos uma terceira variável aleatória Z de sua soma:

$$Z = X + Y. \quad (5.302)$$

Então, a densidade de probabilidade de Z é dada pela integral de convolução (ver Apêndice)

$$f_Z(z) = \int_0^{\infty} f_X(x)f_Y(z-x)dx. \quad (5.303)$$

Uma vez que $\Theta_2 = T_1 + T_2$, e T_1 e T_2 tem densidade comum f

$$f_2(t) = \int_0^{\infty} f(v)f(t-v)dv. \quad (5.304)$$

Similarmente, $\Theta_3 = \Theta_2 + T_3$, assim, a densidade de probabilidade de Θ_3 é a convolução de f_2 com f_1 e assim por diante. Em princípio, portanto, $u(t)$ pode ser sempre obtido a partir de $f(t)$ se o modelo da renovação é válido.

Exemplos

(a) *Processo de Poisson.* Se os tempos de espera entre os disparos são variáveis aleatórias exponenciais com densidade comum

$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t}, \quad t > 0, \quad (5.305)$$

então, $\{N(t), t \geq 0\}$ é um processo simples de Poisson com intensidade λ (ver Apêndice). E nós temos que

$$s(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = \frac{\lambda e^{-\lambda t}}{1 - (1 - e^{-\lambda t})} = \lambda, \quad (5.306)$$

e

$$u(t) = \frac{dE[N(t)]}{dt} = \frac{d\lambda t}{dt} = \lambda, \quad (5.307)$$

de forma que tanto a função de taxa de disparo quanto a densidade de disparo são constantes.

(b) *Distribuição gama para o ISI.* Considere os ISIs como tendo densidade comum

$$f(t) = \frac{\lambda(\lambda t)^{m-1}e^{-\lambda t}}{(m-1)!}, \quad t > 0, \quad (5.308)$$

onde m é um inteiro maior que zero e $\lambda > 0$. Então, uma vez que cada T_k pode ser visto como o tempo de espera para m eventos em um processo de Poisson, nós encontramos

$$s(t) = \frac{\lambda(\lambda t)^{m-1}}{(m-1)! \left(1 + \lambda t + \frac{(\lambda t)^2}{2!} + \dots + \frac{(\lambda t)^{m-1}}{(m-1)!}\right)}, \quad (5.309)$$

$$u(t) = \lambda e^{-\lambda t} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{(\lambda t)^{km-1}}{(km-1)!}. \quad (5.310)$$

Neste caso, a função $u(t)$ é a soma de densidades gama com parâmetros λ e $m, 2m, 3m, \dots$. Assim, $u(t)$ vai ter o primeiro pico próximo do máximo de f_1 , e o segundo próximo do máximo de f_2 , e assim por diante. Isto dá a aparência de $u(t)$ como uma sinusóide amortecida, o que é muito frequentemente observado experimentalmente, como, por exemplo, em certos neurônios talâmicos [67].

(iii) *Propriedades assintóticas quando $t \rightarrow \infty$.* Seja $N(t)$ um processo de renovação como acima e seja $ET_1 = \mu$ e $VarT_1 = \sigma^2$. As variáveis $N(t)$ têm as seguintes propriedades quando $t \rightarrow \infty$

(a) *Normalidade assintótica.* Um resultado que segue de se aplicar o teorema central do limite é que o número de disparos em $(0, t]$ é aproximadamente normal distribuído com média t/μ e variância $\sigma^2 t/\mu^3$ (ver Apêndice). Isto é

$$N(t) \xrightarrow[t \rightarrow \infty]{d} N\left(\frac{t}{\mu}, \frac{\sigma\sqrt{t}}{\mu^{3/2}}\right), \quad (5.311)$$

aonde d significa a convergência ponto a ponto da função de distribuição.

(b) *Aproximação da média e variância assintótica.* Para t grande, nós temos, assintoticamente,

$$EN(t) \sim \frac{t}{\mu} + \frac{\sigma^2 - \mu^2}{2\mu^2} + o(1), \quad (5.312)$$

$$VarN(t) \sim \frac{\sigma^2 t}{\mu^3} + \left(\frac{1}{12} + \frac{5\sigma^4}{4\mu^4} - \frac{2\mu_3}{3\mu^3}\right) + o(1), \quad (5.313)$$

onde \sim significa que a fração das quantidades no lado direito em relação a do lado esquerdo se aproxima de 1 quando $t \rightarrow \infty$, aqui $o(1)$ é um termo que vai rapidamente a zero (como e^{-t}), e μ_3 é o terceiro momento central, $\mu_3 = E[(T_1 - \mu)^3]$. Uma consequência de (5.312) é que

$$u(t) \sim 1/\mu, \text{ se } t \rightarrow \infty. \quad (5.314)$$

E de (5.312) e (5.313) temos que, para t grande,

$$\frac{Var N(t)}{EN(t)} \sim \frac{\sigma^2}{\mu^2}, \quad (5.315)$$

ou seja, para t grande, o coeficiente de variação fica constante, e a relação em (5.314) indica que a densidade de disparo se torna constante para t grande, independente da densidade do ISI.

O modelo que nós descrevemos, no qual um disparo ocorre em $t = 0$, é chamado de processo de renovação ordinário, onde neste caso T_1, T_2, \dots têm todos a mesma distribuição. Pode acontecer que a observação de um trem de disparos não comece com um disparo, de forma que o tempo de espera para o primeiro disparo T_1 tem distribuição diferente dos intervalos subsequentes T_2, T_3, \dots . O processo assim obtido é chamado de processo de renovação modificado, onde T_1 tem densidade $f_1(t)$, enquanto que T_2, T_3, \dots tem densidade comum $f(t)$.

Há um terceiro modelo, chamado de processo de renovação de equilíbrio, que ocorre como um caso especial do processo de renovação modificado. Neste caso, a densidade de T_1 é dada como sendo

$$f_1(t) = [1 - F(t)]/\mu. \quad (5.316)$$

A razão para esta escolha especial é que ela é a densidade assintótica ($t \rightarrow \infty$) para o tempo de espera de um disparo a partir de um tempo qualquer t para um processo de renovação ordinário ou modificado. Ou seja, seria como se o processo já estivesse rodando a um tempo infinito. Considerando que um neurônio quando observado em laboratório já deva estar disparando potenciais de ação por um período muito grande de tempo, este processo de renovação de equilíbrio pode ser apropriado em muitas circunstâncias.

Capítulo 6

Apêndice

É exposto aqui a demonstração de alguns resultados empregados ao longo desta dissertação, alguns específicos para o modelo que estava sendo tratado em si, outros gerais da teoria dos processos estocásticos. As demonstrações estão agrupadas de acordo com o capítulo e a correspondente seção aonde o resultado foi mencionado/utilizado.

6.1 Capítulo 2

Seção 2.1.1; Página 11.

Chamamos o processo estocástico em questão de X_k , ou seja, X_k denota o estado do processo no tempo k , e queremos mostrar que $Q_0 + Q_n = 1$, onde

$$Q_0 = P(\omega|\exists k \text{ tq } X_k(\omega) = 0 \text{ dado que } X_0(\omega) = 1)$$

$$Q_n = P(\omega|\exists k \text{ tq } X_k(\omega) = n \text{ dado que } X_0(\omega) = 1).$$

Lembre que 0 e n são estados absorventes, de maneira que os conjuntos formados pelos ω 's que definem as probabilidades Q_0 e Q_n são disjuntos, e os denotaremos por A_0 e A_n , respectivamente. Então, se $P(A_0 \cup A_n) = P(A_0) + P(A_n) = Q_0 + Q_n < 1$, é equivalente a afirmar que $P(A_0^C \cap A_n^C) = \delta > 0$, ou seja, que existe uma probabilidade positiva de que para todo k o processo fique em $\{1, \dots, n-1\}$, pois, claramente, $A_0^C \cap A_n^C = \{\omega|\forall k \text{ temos } X_k(\omega) \in \{1, \dots, n-1\} \text{ dado que } X_0(\omega) = 1\}$. Mas, definindo $A_K = \{\omega|\forall k \leq K \text{ temos } X_k(\omega) \in \{1, \dots, n-1\} \text{ dado que } X_0(\omega) = 1\}$ e $p_{ij}^k = P(\omega|X_k(\omega) = j \text{ dado que } X_0 = i)$, como $A_0^C \cap A_n^C \subset A_K$, e considerando as absorbências em 0 e n , temos

$$P(A_0^C \cap A_n^C) \leq P(A_K) = p_{11}^K + p_{12}^K + \dots + p_{1n-1}^K,$$

Então

$$P(A_0^C \cap A_n^C) = \lim_{K \rightarrow \infty} P(A_0^C \cap A_n^C) \leq \lim_{K \rightarrow \infty} p_{11}^K + p_{12}^K + \cdots + p_{1n-1}^K.$$

Basta então mostrar que $\forall j \in \{1, \dots, n-1\}$ temos $p_{1j}^k \rightarrow 0$ quando $k \rightarrow \infty$ ¹. Agora, note que por (2.1) (ou por (2.2)) temos que o caminho ω enquanto permanece em $\{1, \dots, n-1\}$ tem probabilidades de transição em um passo de tempo sempre menor ou igual a $\theta \equiv 1 - \frac{1}{n} < 1$, ou seja, as probabilidades de transição em k passos de tempo são sempre menores que θ^k , de maneira que

$$\sum_{k=0}^{\infty} p_{1j}^k \leq \sum_{k=0}^{\infty} \theta^k = \frac{1}{1-\theta} < \infty.$$

Logo, $p_{1j}^k \rightarrow 0$ quando $k \rightarrow \infty \Rightarrow P(A_0^C \cap A_n^C) = 0 \Rightarrow 1 = P(A_0 \cup A_n) = P(A_0) + P(A_n) = Q_0 + Q_n$, como afirmado.

Seção 2.1.2; Página 14.

Reinvocando (2.16), temos que

$$P(Y(t+dt) = i | Y(t) = i-1) = Nd_i dt + o(dt)$$

Agora, mudando um pouco a notação, denotando por $Y_k(t)$ este processo para o k -ésimo organismo, e considerando que os organismos são independentes entre si, temos

$$\begin{aligned} P(Y_{j1}(t+dt) = i, \dots, Y_{jm}(t+dt) = i | Y_{j1}(t) = i-1, \dots, Y_{jm}(t) = i-1) &= \\ \frac{P(Y_{j1}(t+dt) = i, \dots, Y_{jm}(t+dt) = i, Y_{j1}(t) = i-1, \dots, Y_{jm}(t) = i-1)}{P(Y_{j1}(t) = i-1, \dots, Y_{jm}(t) = i-1)} &= \\ \frac{P(Y_{j1}(t+dt) = i, Y_{j1}(t) = i-1) \cdots P(Y_{jm}(t+dt) = i, Y_{jm}(t) = i-1)}{P(Y_{j1}(t) = i-1) \cdots P(Y_{jm}(t) = i-1)} &= \\ P(Y_{j1}(t+dt) = i | Y_{j1}(t) = i-1) \cdots P(Y_{jm}(t+dt) = i | Y_{jm}(t) = i-1) &\leq \\ (Nd_i dt + o(dt))(Nd_i dt + o(dt)) = (Nd_i)^2 dt^2 + 2Nd_i dt o(dt) + o^2(dt) &= o(dt). \end{aligned}$$

Ou seja, a probabilidade da transição de dano de mais de um microorganismo a partir de $i-1$ até i em um tempo dt é da ordem de $o(dt)$, e o mesmo resultado é válido para as transições de recuperação; na realidade, com um argumento similar ao acima, é fácil ver que a probabilidade de duas ou mais

¹Ou seja, bastaria mostrar que $\{1, \dots, n-1\}$ é uma classe de estados transiente.

transições no tempo dt é da ordem de $o(dt)$. Isto é levado em consideração implicitamente no que se segue:

$$NX_i(t + dt) - NX_i(t) =$$

$$\begin{aligned} & \text{número de microorganismos em } i \text{ em } t+dt - \text{número de microorganismos em } i \text{ em } t = \\ & \text{número de entradas em } i \text{ em } dt - \text{número de saídas de } i \text{ em } dt = \\ & \quad (\text{recuperações até } i \text{ em } dt + \text{danos até } i \text{ em } dt) \\ & - (\text{recuperações a partir de } i \text{ em } dt + \text{danos a partir de } i \text{ em } dt) = \\ & \quad (Nr_i dt + Nd_i dt + o(dt)) - (Nr_{i-1} dt + Nd_{i+1} dt + o(dt)), \end{aligned}$$

logo

$$\frac{dX_i(t)}{dt} = -d_{i+1} + d_i + r_i - r_{i-1},$$

como afirmado.

Seção 2.1.2; Página 17.

Dado uma matriz $A \in M_{n \times m}$, com entradas a_{ij} , um menor de A é uma matriz formada a partir de suas entradas selecionando apenas algumas colunas e linhas. Sejam $K = \{k_1, k_2, \dots, k_p\}$ e $L = \{l_1, l_2, \dots, l_p\}$ subconjuntos de $\{0, 1, \dots, n\}$ e de $\{0, 1, \dots, m\}$, respectivamente, e os índices são escolhidos de forma que $k_1 < k_2 < \dots < k_p$ e $l_1 < l_2 < \dots < l_p$. O menor de ordem p definido por K e L é o seguinte determinante

$$\begin{vmatrix} a_{k_1 l_1} & a_{k_1 l_2} & \cdots & a_{k_1 l_p} \\ a_{k_2 l_1} & a_{k_2 l_2} & \cdots & a_{k_2 l_p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{k_p l_1} & a_{k_p l_2} & \cdots & a_{k_p l_p} \end{vmatrix}$$

Se p excede m ou n , então o menor é automaticamente zero. Quando $p = m = n$, o menor é simplesmente o determinante da matriz. Se $K = L$, então o menor é chamado de principal. Agora, note que quando $n = m$, é possível obter C_p^n menores principais de ordem p , onde $C_p^n = \binom{n}{p} = \frac{n!}{(n-p)!p!}$.

Seção 2.1.2; Página 17.

Lembre que $n - i$ neste caso vale $n + 1$ e que estamos usando a notação $\sum_j = \sum_M M_j(0, n)$. Queremos colocar

$$\frac{1}{1 + \sum_1 s^{-1} + \sum_2 s^{-2} + \cdots + \sum_{n+1} s^{-(n+1)}} = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{n+1} \sum_j s^{-j}}$$

em forma de série do potências de s^{-j} , isto é, queremos encontrar α_{nk} 's tais que

$$\frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{n+1} \sum_j s^{-j}} = \sum_{k=0}^{\infty} \alpha_{nk} s^{-k}.$$

Daí

$$1 = \sum_{k=0}^{\infty} \alpha_{nk} s^{-k} + \sum_{j=1}^{n+1} \sum_j s^{-j} \sum_{k=0}^{\infty} \alpha_{nk} s^{-k}.$$

Como o coeficiente de s^0 é dado por α_{n0} , devemos ter $\alpha_{n0} = 1$. Agora, os coeficientes de s^{-j} para $j > 0$ devem ser todos nulos para a igualdade acima ser satisfeita. Para $j = 1$, $j = 2$ e $j = 3$ temos que os termos que multiplicam s^1, s^2 e s^3 são dados respectivamente por

$$\begin{aligned} \alpha_{n1} + \sum_1 \alpha_{n0} \\ \alpha_{n2} + \sum_1 \alpha_{n1} + \sum_2 \alpha_{n0} \\ \alpha_{n3} + \sum_1 \alpha_{n2} + \sum_2 \alpha_{n1} + \sum_3 \alpha_{n0} \end{aligned}$$

Daí, igualando estes termos a zero, usando $\alpha_{n0} = 1$, obtemos

$$\begin{aligned} \alpha_{n1} &= - \sum_1, \\ \alpha_{n2} &= - \sum_1 \alpha_{n1} - \sum_2 = - (\sum_1)^2 - \sum_2, \\ \alpha_{n3} &= - \sum_1 \alpha_{n2} - \sum_2 \alpha_{n1} - \sum_3 = - (\sum_1)^3 + 2 \sum_1 \sum_2 - \sum_3, \end{aligned}$$

como mencionado.

Seção 2.2; Página 19.

Uma família $X = \{X(t) : t \geq 0\}$ de variáveis aleatórias assumindo valores num conjunto enumerável S de espaço de estados é chamada uma cadeia de Markov a tempo contínuo se satisfaz a *propriedade de Markov*, isto é, X é tal que

$$P(X(t_n) = j | X(t_1) = i_1, \dots, X(t_{n-1}) = i_{n-1}) = P(X(t_n) = j | X(t_{n-1}) = i_{n-1})$$

pra todo $j, i_1, \dots, i_{n-1} \in S$ e qualquer sequência $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ de tempos. A *probabilidade de transição* $p_{ij}(s, t)$ é definida como

$$p_{ij}(s, t) = P(X(t) = j | X(s) = i), \quad \text{para } s \leq t.$$

A cadeia é chamada *homogênea* se

$$p_{ij}(s, t) = p_{ij}(0, t - s), \quad \text{para todo } i, j \in S; s \leq t.$$

e neste caso nós escrevemos $p_{ij}(t - s) = p_{ij}(s, t)$. Consideraremos a partir de agora o processo estocástico X sempre como sendo uma cadeia de Markov homogênea, e às vezes nos referiremos a ele apenas como sendo um processo de Markov². Nós denotamos por \mathbf{P}_t a matriz $|S| \times |S|$ de entradas $p_{ij}(t)$, e vale o seguinte resultado

Teorema. *A família $\{\mathbf{P}_t : t \geq 0\}$ é um semigrupo estocástico, isto é, satisfaz o seguinte:*

- (a) $\mathbf{P}_0 = \mathbf{I}$, a matriz identidade;
- (b) \mathbf{P}_t é estocástica, isto é, \mathbf{P}_t tem entradas não negativas e a soma das entradas das linhas é 1;
- (c) a equação de Chapman-Kolmogorov, $\mathbf{P}_{s+t} = \mathbf{P}_s \mathbf{P}_t$, se $s, t \geq 0$.

Demonstração.

- (a) Óbvio.
- (b) Seja $\mathbf{1}$ um vetor coluna com todas entradas iguais a um.

$$(\mathbf{P}_t \mathbf{1})_i = \sum_j p_{ij}(t) = \sum_j P(X(t) = j | X(0) = i) =$$

$$P \left(\bigcup_j \{X(t) = j\} \middle| X(0) = i \right) = P(\Omega) = 1.$$

(c) temos

$$\begin{aligned} p_{ij}(t + s) &= P(X(t + s) = j | X(0) = i) \\ &= \sum_k P(X(t + s) = j, X(s) = k | X(0) = i) \\ &= \sum_k \frac{P(X(t+s)=j, X(s)=k, X(0)=i)}{P(X(0)=i)} \frac{P(X(s)=k, X(0)=i)}{P(X(s)=k, X(0)=i)} \\ &= \sum_k P(X(t + s) = j | X(s) = k, X(0) = i) P(X(s) = k | X(0) = i) \\ &= \sum_k P(X(t + s) = j | X(s) = k) P(X(s) = k | X(0) = i) \\ &= \sum_k p_{ik}(s) p_{kj}(t). \end{aligned}$$

Dizemos ainda que um semigrupo $\{\mathbf{P}_t\}$ é *padrão* se

$$\mathbf{P}_t \rightarrow \mathbf{I} \text{ quando } t \downarrow 0,$$

²Embora tal terminologia não se aplique somente a espaços de estados enumeráveis, mas o contexto deixará claro sempre.

o que significa dizer que $p_{ii}(t) \rightarrow 1$ e $p_{ij}(t) \rightarrow 0$ para $i \neq j$ quando $t \downarrow 0$. Note que o semigrupo é padrão se, e somente se, seus elementos $p_{ij}(t)$ são funções contínuas de t . Para mostrar que semigrupo padrão implica em continuidade das probabilidades, basta usar a equação de Chapman-Kolmogorov. De fato, já temos continuidade em $t = 0$ pela definição de semigrupo, dados quaisquer $i, j \in S$ e $t > 0$ e $\delta > 0$ queremos mostrar que $p_{ij}(t + \delta) \rightarrow p_{ij}(t)$ quando $\delta \rightarrow 0$, ou, em notação matricial, queremos ter $\mathbf{P}_{t+\delta} \rightarrow \mathbf{P}_t$ quando $\delta \rightarrow 0$. Mas $\mathbf{P}_{t+\delta} = \mathbf{P}_t \mathbf{P}_\delta$, logo $\lim_{\delta \rightarrow 0} \mathbf{P}_{t+\delta} = \mathbf{P}_t \lim_{\delta \rightarrow 0} \mathbf{P}_\delta = \mathbf{P}_t \mathbf{I} = \mathbf{P}_t$. Por outro lado, para $t > 0$ e $0 < \delta < t$, temos $\mathbf{P}_t = \mathbf{P}_{t-\delta} \mathbf{P}_\delta$. Agora, \mathbf{P}_δ é muito próxima da matriz identidade para δ suficientemente pequeno, de forma que sua inversa \mathbf{P}_δ^{-1} existe e também se aproxima da identidade. Portanto $\mathbf{P}_t = \mathbf{P}_t \lim_{\delta \rightarrow 0} \mathbf{P}_\delta^{-1} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \mathbf{P}_t \mathbf{P}_\delta^{-1} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \mathbf{P}_{t-\delta}$, provando também a continuidade a esquerda.

Um processo de Markov $X(t)$ é um *processo de nascimento e morte* se são satisfeitos os seguintes postulados

- (a) X assume valores em $\{0, 1, 2, \dots\}$
- (b) Há probabilidades de transição infinitesimal dadas por³

$$p_{ii+n}(dt) = P(X(t+dt) = i+n | X(t) = i) = \begin{cases} \lambda_i dt + o(dt), & \text{se } n = 1; \\ \mu_i + o(dt), & \text{se } n = -1; \\ o(dt), & \text{se } |n| > 1. \end{cases}$$

(c) As *taxas de nascimento* $\lambda_0, \lambda_1, \dots$ e as *taxas de morte* μ_0, μ_1, \dots satisfazem

$$\lambda_i \geq 0, \quad \mu_i \geq 0, \quad \mu_0 = 0.$$

Seção 2.2; Página 19.

Na realidade, o resultado existente é a convergência de $B(n, p) \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \text{Poisson}(\lambda)$, se tivermos $\lambda = np$ permanecendo fixo, e este resultado tem sido empregado, na prática, como no caso que estamos estudando, quando temos um processo dado por um n grande com p pequeno (ou bastante próximo de 1, visto a simetria). Da definição, a probabilidade de ocorrer $k \leq n$ é dada por

$$B(k; n, p) = \frac{n!}{(n-k)!k!} p^k (1-p)^{n-k}$$

³Deste postulado, temos claramente que $p_{ii}(dt) = 1 - (\lambda_i + \mu_i)dt + o(dt)$.

Agora, usando $\lambda = np$, temos

$$B(k; n, p) = \frac{n!}{(n-k)!k!} \left(\frac{\lambda}{n}\right)^k \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{n-k},$$

logo

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} B(k; n, p) &= \frac{\lambda^k}{k!} \lim_{n \rightarrow \infty} \left[\frac{n!}{(n-k)!n^k} \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{n-k} \right] = \\ &= \frac{\lambda^k}{k!} \left[\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{n!}{(n-k)!n^k} \right] \left[\lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{n-k} \right] = \frac{\lambda^k}{k!} \lim_{n \rightarrow \infty} \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{n-k} = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!}, \end{aligned}$$

como afirmado.

Seção 2.2; Página 21.

Cada célula tumoral é independente uma da outra, e cada célula apresenta taxa de nascimento dado por λ e taxa de morte dada por ν . Agora, denotando por $S(t)$ o número de células tumorais no tempo t ,⁴ considerando que o processo iniciou no estado 1, temos que

$$P(S(t+dt) = n+1 | S(t) = n) = \underbrace{\lambda h + o(dt) + \dots + \lambda h + o(dt)}_{n \text{ vezes, uma para cada célula}} = n\lambda dt + o(dt).$$

Analogamente,

$$P(S(t+dt) = n-1 | S(t) = n) = n\nu dt + o(dt)$$

$$P(S(t+dt) = n+m | S(t) = n) = o(dt), \quad \text{para } |m| > 1.$$

Logo $S(t)$ satisfaz os postulados de um processo de nascimento e morte, com probabilidades $\lambda_n = n\lambda$ e $\mu_n = n\nu$. Logo, como visto acima, as probabilidades de transição de S devem satisfazer o seguinte sistema de equação diferencial

$$p'_{10}(t) = -\lambda_0 p_{10}(t) + \mu_1 p_{11}(t)$$

$$p'_{1j}(t) = \lambda_{j-1} p_{1j-1}(t) - (\lambda_j + \mu_j) p_{1j}(t) + \mu_{j+1} p_{1j+1}(t), \quad j \geq 1,$$

ou seja,

$$p'_{10}(t) = +\nu p_{11}(t)$$

$$p'_{1j}(t) = (j-1)\lambda p_{1j-1}(t) - (\lambda + \nu) j p_{1j}(t) + (j+1)\nu p_{1j+1}(t), \quad j \geq 1,$$

⁴O que tínhamos denotado por S durante a exposição do modelo corresponde portanto na presente notação a $S(\tau)$.

Multiplicamos a j -ésima equação por z^j e somamos sobre j , obtemos

$$\sum_j z^j p'_{1j}(t) = \lambda \sum_j z^j (j-1) p_{1j-1}(t) - (\lambda + \nu) \sum_j z^j j p_{1j}(t) + \nu \sum_j z^j (j+1) p_{1j+1}(t).$$

Denotando por $\phi_S(z, t)$ a função geradora deste processo, temos então que

$$\frac{\partial \phi_S}{\partial t} = \lambda z^2 \frac{\partial \phi_S}{\partial z} - (\lambda + \nu) z \frac{\partial \phi_S}{\partial z} + \nu \frac{\partial \phi_S}{\partial z},$$

com condição de fronteira $\phi_S(z, 0) = z$.

Substituindo, podemos verificar que a solução desta equação diferencial parcial é dada por,

$$\phi_S(z, t) = \frac{\lambda t(1-z) + z}{\lambda t(1-z) + 1}, \quad \text{se } \nu = \lambda; \text{ e}$$

$$\phi_S(z, t) = \frac{\nu(1-z) - (\nu - \lambda z) \exp -t(\lambda - \nu)}{\lambda(1-z) - (\nu - \lambda z) \exp -t(\lambda - \nu)}, \quad \text{se } \nu \neq \lambda.$$

E note que $\phi_S(z, \tau) = \phi_S(z)$ na notação empregada durante a exposição do modelo. Logo, temos

$$P(S(\tau) = 0) = \phi_S(0, \tau) = \frac{\nu(1 - e^{(\nu-\lambda)\tau})}{\lambda - \nu e^{(\nu-\lambda)\tau}} = \frac{\nu(1 - \alpha)}{\lambda - \nu\alpha} \doteq r,$$

e onde $\alpha = e^{(\nu-\lambda)\tau}$, e

$$P(S(\tau) = m) = \frac{1}{m!} \left. \frac{d^m \phi_S(z, \tau)}{dz^m} \right|_{z=0},$$

Reescrevendo $\phi_S(z, \tau)$ como

$$\phi_S(z, \tau) = \frac{\nu(1-z) - (\nu - \lambda z)\alpha}{\lambda(1-z) - (\nu - \lambda z)\alpha} = \frac{\nu(1-\alpha) + z(\lambda\alpha - \nu)}{(\lambda - \nu\alpha) + z(\lambda\alpha - \lambda)} = \frac{r + z \frac{(\lambda\alpha - \nu)}{(\lambda - \nu\alpha)}}{1 + z \frac{(\lambda\alpha - \lambda)}{(\lambda - \nu\alpha)}},$$

definindo $q = \frac{\lambda(1-\alpha)}{\lambda - \nu\alpha}$, chegamos a

$$\phi_S(z) = \phi_S(z, \tau) = \frac{r + (1-r-q)z}{1-qz},$$

Assim,

$$\phi'_S(z) = \frac{1-r-q}{1-qz} + q \frac{r + (1-r-q)z}{(1-qz)^2} \Rightarrow \frac{1}{1!} \phi'_S(0) = 1-r-q+qr = (1-r)(1-q)$$

$$\phi''_S(z) = q \frac{1-r-q}{(1-qz)^2} + q \frac{(1-r-q)}{(1-qz)^2} + 2q^2 \frac{r + (1-r-q)z}{(1-qz)^2} \Rightarrow \frac{1}{2!} \phi''_S(0) = (1-r)(1-q)q,$$

e assim por diante, como afirmado.

Seção 2.2; Páginas 22 e 26.

Note que, como cada célula é independente uma da outra, temos que um processo iniciando com i células clonogênicas vai ter, após um tempo τ de uma única dose de radiação, um número de células $\tilde{X}(i)$ dado por

$$\tilde{X}(i) = X^1 + X^2 + \dots + X^i$$

onde X^j , $1 \leq j \leq i$, representa o número de células originadas a partir da j -ésima célula inicial, e temos ainda que a distribuição de cada X^j é a mesma que a de X considerada no modelo (logo, possuem mesma função geradora $\phi(z)$) Agora, para mostrar que este processo iniciando de i células tumorais clonogênicas possui distribuição dada por $[\phi(z)]^i$, basta provar o seguinte resultado:

Teorema. *Se X^l e X^p são independentes, então temos*

$$\phi_{X^l+X^p}(z) = \phi_{X^l}(z)\phi_{X^p}(z)$$

Demonstração. $\phi_{X^l+X^p}(z) = E(z^{X^l+X^p}) = E(z^{X^l}z^{X^p})$, escrevemos $g(X^l) = z^{X^l}$ e $h(X^p) = z^{X^p}$. Agora, se X^l e X^p são independentes, temos que $g(X^l)$ e $h(X^p)$ também o são, de forma que $E(g(X^l)h(X^p)) = E(g(X^l))E(h(X^p)) = \phi_{X^l}(z)\phi_{X^p}(z)$, como requerido.

Este resultado é facilmente induzido para uma soma de um número qualquer de variáveis aleatórias. Logo, no nosso caso específico, temos

$$\phi_{\tilde{X}(i)}(z) = \phi_{X^1+X^2+\dots+X^i}(z) = \phi_{X^1}(z)\phi_{X^2}(z) \cdots \phi_{X^i}(z) = [\phi(z)]^i.$$

Agora, para mostrar que a função geradora de uma variável aleatória descrevendo o número de células tumorais existentes a partir de uma única célula tumoral num tempo τ após a última dose de radiação de uma seção de radioterapia de n doses fracionadas a um tempo τ é dada por $\phi^{(n)}(z)$, iremos proceder de forma análoga aos argumentos usados em processos de ramificação. Isto é, temos uma probabilidade inicial de que, após uma dose de radiação e intervalo de tempo τ , a célula inicial dê origem a outras células. Então, o número de células originado a partir de cada célula presente nesta “segunda geração” constituirá um novo processo idêntico ao anterior para a próxima dose de radiação e intervalo de tempo τ , e independente dos demais, e assim por diante. Chamamos de X_i o número de células presente no tempo τ após i -ésima dose, isto é o tamanho do tumor no tempo $i\tau$. Seja $\phi_i(z) = E(z^{X_i})$ a função geradora de X_i . Então, o seguinte resultado é válido

Teorema. $\phi_{m+i}(z) = \phi_m(\phi_i(z))$, e assim, temos $\phi_n(z) = \phi(\phi(\dots(\phi(z))\dots)) = \phi^{(n)}(z)$.

Demonstração. Cada célula existente após um tempo τ da $(m+i)$ -ésima dose de radiação tem uma única célula antecessora presente no tempo τ após a m -ésima dose, de forma que

$$X_{m+i} = Z_1 + Z_2 + \cdots + Z_{X_m},$$

onde Z_j é o número de células presentes num tempo τ após a $(m+i)$ -ésima dose originado da j -ésima célula presente num tempo τ após a m -ésima dose. Ou seja, temos uma soma de X_m variáveis aleatórias, que são independentes e igualmente distribuídas, tendo a mesma distribuição que X_i . Agora, para terminar esta prova, precisamos antes demonstrar um outro resultado

Teorema'. Se Z_1, Z_2, \dots é uma sequência de variáveis aleatórias independentes e identicamente distribuídas e tendo a mesma função geradora de probabilidade dada por ϕ_Z , e se $N (\geq 0)$ é uma variável aleatória independente das Z_i e tendo função geradora dada por ϕ_N , então

$$S = Z_1 + Z_2 + \cdots + Z_N,$$

tem função geradora dada por

$$\phi_S(z) = \phi_N(\phi_Z(z)).$$

Demonstração'. Usamos uma propriedade da esperança condicional⁵ para encontrar que

$$\begin{aligned} \phi_S(z) &= E(z^S) = E(E(z^S|N)) = \sum_n E(z^S|N=n)P(N=n) = \\ &= \sum_n E(z^{Z_1+Z_2+\cdots+Z_N}|N=n)P(N=n) = \sum_n E(z^{Z_1+Z_2+\cdots+Z_n})P(N=n), \end{aligned}$$

⁵Estamos usando que $E(E(Y|X)) = E(Y)$. Para brevemente revisar este resultado, suponha que $X = x$, e como temos $E(Y|X=x) = \sum_k kP(Y=k|X=x)$, então podemos ver $E(Y|X=x)$ como função de x , escrevemos daí $\psi(x) = E(Y|X=x)$. Agora, $\psi(X)$ é definido como sendo a esperança condicional de Y dado X , escrita por $E(Y|X)$, e vale

$$\begin{aligned} E(E(Y|X)) &= E(\psi(X)) = \sum_j \psi(j)P(X=j) = \sum_j E(Y|X=j)P(X=j) = \\ &= \sum_j \sum_k kP(Y=k|X=j)P(X=j) = \sum_k k \sum_j \frac{P(Y=k, X=j)}{P(X=j)} P(X=j) = \\ &= \sum_k kP\left(Y=k, \bigcup_j \{X=j\}\right) = \sum_k kP(Y=k) = E(Y). \end{aligned}$$

pela independência de N e Z_i , e usando a independência dos Z_i 's entre si e o resultado anterior

$$= \sum_n E(z^{Z_1})E(z^{Z_2}) \dots E(z^{Z_n})P(N = n) = \sum_n [\phi_Z(z)]^n P(N = n) = \phi_N(\phi_Z(z)).$$

Então, para finalizar a prova do teorema anterior, nós aplicamos este resultado com $S = X_{m+i}$, $N = X_m$, de maneira que $\phi_{m+i}(z) = \phi_m(\phi_i(z))$. E, iterando, obtemos

$$\phi_n(z) = \phi_1(\phi_{n-1}(z)) = \phi_1(\phi_1(\phi_{n-2}(z))) = \phi_1(\phi_1(\dots(\phi_1(z))\dots)),$$

e, finalmente, note portanto que $\phi_1(z)$ é o mesmo que $\phi(z)$, como queríamos mostrar.

6.2 Capítulo 3

Seção 3.1.2; Página 37.

Queremos calcular a variância do processo de morte pura descrito para a reação unimolecular. Temos por definição que

$$\begin{aligned} \text{Var}X(t) &= E[(X(t) - E[X(t)])^2] = \\ &= E[X(t)^2 - 2X(t)E[X(t)] + E[X(t)]^2] = E[X(t)^2] - E[X(t)]^2. \end{aligned}$$

Já sabemos $E[X(t)]$, vamos então calcular $E[X(t)^2]$. Com base em (3.21), temos que

$$E[X(t)^2] = \sum_{x=0}^{x_0} x^2 \binom{x_0}{x} e^{-kx_0t} (e^{kt} - 1)^{x_0-x}.$$

Fazendo $p = e^{-kt}$ e $q = 1 - p$, reescrevemos a equação acima como

$$E[X(t)^2] = \sum_{x=0}^{x_0} x^2 \binom{x_0}{x} p^{x_0} (p^{-1} - 1)^{x_0-x} = q^{x_0} \sum_{x=0}^{x_0} x^2 \binom{x_0}{x} \left(\frac{p}{q}\right)^x.$$

Agora, se nós diferenciarmos duas vezes a identidade

$$\sum_{k=0}^n \binom{n}{k} y^k = (1 + y)^n,$$

e multiplicarmos por y^2 , obtemos

$$\sum_{k=0}^n k(k-1) \binom{n}{k} y^k = n(n-1)y^2(1+y)^{n-2},$$

ou seja,

$$\sum_{k=0}^n k^2 \binom{n}{k} y^k = n(n-1)y^2(1+y)^{n-2} + \sum_{k=0}^n k \binom{n}{k} y^k = n(n-1)y^2(1+y)^{n-2} + ny(1+y)^{n-1}$$

colocando $y = p/q$, obtemos então

$$\begin{aligned} E[X(t)^2] &= q^{x_0} \left[x_0(x_0 - 1) \left(\frac{p}{q}\right)^2 \left(1 + \frac{p}{q}\right)^{x_0-2} + x_0 \frac{p}{q} \left(1 + \frac{p}{q}\right)^{x_0-1} \right] = \\ &= x_0(x_0 - 1)p^2 + x_0p. \end{aligned}$$

Logo,

$$VarX(t) = (x_0(x_0 - 1)p^2 + x_0p) - x_0^2p^2 = x_0p(x_0p + 1) = x_0e^{-kt}(1 - x_0e^{-kt}),$$

como afirmado.

Seção 3.1.5; Página 44.

Queremos mostrar que a função geradora $F(s_1, s_2, s_3, t)$ das probabilidades $P(x_1, x_2, x_3, t)$ definida por (3.56) satisfaz a equação dada em (3.57). Temos, então, por definição:

$$F(s_1, s_2, s_3, t) = \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} P(x_1, x_2, x_3, t) s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3}$$

Logo

$$\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} = \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} \frac{dP(x_1, x_2, x_3, t)}{dt} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3}$$

Usando (3.55), temos

$$\begin{aligned} \frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} &= \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_1(s - x_1 + 1 - x_2) P(x_1 - 1, x_2, x_3, t) \\ &\quad - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_1(s - x_1 - x_2) P(x_1, x_2, x_3, t) \\ &\quad + \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_2(r - x_3 + 1)(x_1 + 1) P(x_1 + 1, x_2 - 1, x_3 - 1, t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_2 (r - x_3) x_1 P(x_1, x_2, x_3, t) \\
& + \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_3 (s - x_1 - x_2) (x_2 + 1) P(x_1 - 1, x_2 + 1, x_3, t) \\
& - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_3 (s - x_1 - x_2) x_2 P(x_1, x_2, x_3, t) \Rightarrow \\
\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} & = k_1 \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} (s - (x_1 + 1) + 1 - x_2) P(x_1, x_2, x_3, t) \\
& - k_1 \left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \\
& + k_2 \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1-1} s_2^{x_2+1} s_3^{x_3+1} (r - (x_3 + 1) + 1) ((x_1 - 1) + 1) P(x_1, x_2, x_3, t) \\
& - k_2 \left(r s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} s_3 \frac{\partial}{\partial s_3} \right) F \\
& + k_3 \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2-1} s_3^{x_3} (s - (x_1 + 1) - (x_2 - 1)) ((x_2 - 1) + 1) P(x_1, x_2, x_3, t) \\
& - k_3 \left(s s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_2^2 \frac{\partial^2}{\partial s_2^2} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \Rightarrow \\
\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} & = k_1 s_1 \left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F - k_1 \left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \\
& + k_2 s_2 s_3 s_1^{-1} \left(r s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_3 \frac{\partial}{\partial s_3} s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} \right) F - k_2 \left(r s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} s_3 \frac{\partial}{\partial s_3} \right) F \\
& + k_3 s_1 s_2^{-1} \left(s s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_2^2 \frac{\partial^2}{\partial s_2^2} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \\
& - k_3 \left(s s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} - s_2^2 \frac{\partial^2}{\partial s_2^2} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F \Rightarrow
\end{aligned}$$

Logo

$$\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} = k_1 (s_1 - 1) \left(s - s_1 \frac{\partial}{\partial s_1} - s_2 \frac{\partial}{\partial s_2} \right) F$$

$$\begin{aligned}
& + k_2(s_2s_3 - s_1)\frac{\partial}{\partial s_1} \left[\left(r - s_3\frac{\partial}{\partial s_3} \right) F \right] \\
& + k_3(s_1 - s_2)\frac{\partial}{\partial s_2} \left[\left(s - s_1\frac{\partial}{\partial s_1} - s_2\frac{\partial}{\partial s_2} - 1 \right) F \right],
\end{aligned}$$

como afirmado.

Seção 3.1.5; Página 45.

Procedemos de forma análoga ao caso anterior para encontrarmos que:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} &= \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_1 s P(x_1 - 1, x_2, x_3, t) \\
&\quad - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_1 s P(x_1, x_2, x_3, t) \\
&+ \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_2 r (x_1 + 1) P(x_1 + 1, x_2 - 1, x_3 - 1, t) \\
&\quad - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_2 r x_1 P(x_1, x_2, x_3, t) \\
&+ \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_3 s (x_2 + 1) P(x_1 - 1, x_2 + 1, x_3, t) \\
&\quad - \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} k_3 s x_2 P(x_1, x_2, x_3, t) \Rightarrow \\
\frac{\partial F(s_1, s_2, s_3, t)}{\partial t} &= k_1 s \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2} s_3^{x_3} P(x_1, x_2, x_3, t) - k_1 s F \\
&+ k_2 r \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1-1} s_2^{x_2+1} s_3^{x_3+1} ((x_1 - 1) + 1) P(x_1, x_2, x_3, t) - k_2 r s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} \\
&+ k_3 s \sum_{x_1, x_2, x_3=0}^{\infty} s_1^{x_1+1} s_2^{x_2-1} s_3^{x_3} ((x_2 - 1) + 1) P(x_1, x_2, x_3, t) - k_3 s s_2 \frac{\partial F}{\partial s_2} = \\
&= k_1 s s_1 F - k_1 s F + k_2 r s_1^{-1} s_2 s_3 s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} - k_2 r s_1 \frac{\partial F}{\partial s_1} + k_3 s s_1 s_2^{-1} s_2 \frac{\partial F}{\partial s_2} - k_3 s s_2 \frac{\partial F}{\partial s_2}
\end{aligned}$$

Logo,

$$\frac{\partial F}{\partial t} = k_1 s(s_1 - 1)F + k_2 r(s_2 s_3 - s_1) \frac{\partial F}{\partial s_1} + k_3 s(s_1 - s_2) \frac{\partial F}{\partial s_2},$$

como afirmado.

Seção 3.2; Página 51.

A definição do gerador infinitesimal do processo dada por⁶

$$\mathbf{A} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\mathbf{P}(dt) - \mathbf{I}}{dt}$$

pode ser vista como secundária a algumas afirmativas referentes ao processo. Suponha que a cadeia está no estado $X(t) = i$ no tempo t . Durante um intervalo pequeno de tempo $(t, t + dt)$ podemos ter:

(a) nada acontece, com probabilidade $p_{ii}(dt) + o(dt)$, e o termo de erro corresponderia aos casos em que a cadeia se move para fora de i e retorna a i neste intervalo.

(b) a cadeia pode se mover a um novo estado j com probabilidade $p_{ij}(dt) + o(dt)$.

Nós estamos assumindo aqui que a probabilidade de duas ou mais transições ocorrerem no intervalo $(t, t + dt)$ é $o(dt)$, o que de fato pode ser provado. Estamos interessados no comportamento de $p_{ij}(dt)$ para dt pequeno. Pode se mostrar que $p_{ij}(dt)$ é aproximadamente linear em dt para dt pequeno. Isto é, existem constantes $\{a_{ij} : i, j \in S\}$ tais que

$$p_{ij}(dt) \simeq a_{ij}dt \quad \text{se } i \neq j \quad \text{e } p_{ii}(dt) \simeq 1 + a_{ii}dt.$$

Daí, claramente temos $a_{ij} \geq 0$ se $i \neq j$ e $a_{ii} \leq 0$ para todo i . Definindo a matriz $\mathbf{A} = (a_{ij})$, podemos ver que esta matriz \mathbf{A} satisfaz a definição dada acima. Ainda, as afirmações em (a) e (b) acima podem ser reafirmadas (considerando $X(t) = i$) como

- (a) nada acontece em $(t, t + dt)$ com probabilidade $1 + a_{ii}dt + o(dt)$,
- (b) a cadeia pula para o estado $j (\neq i)$ com probabilidade $a_{ij}dt + o(dt)$.

Além disso, como $\sum_j p_{ij}(t) = 1$, devemos ter

$$1 = \sum_j p_{ij}(dt) \simeq 1 + dt \sum_j a_{ij}(t)$$

⁶Aqui nós estamos considerando \mathbf{P} com sendo um semigrupo padrão, ver página 160 para esta definição e outros comentários.

nos informando que

$$\sum_j a_{ij}(t) = 0 \quad \text{para todo } i, \quad \text{ou } \mathbf{A}\mathbf{1} = \mathbf{0},$$

onde $\mathbf{1}$ e $\mathbf{0}$ são vetores coluna de uns e zeros. Contudo, em alguns casos especiais, isto não é válido.

Agora, vamos mostrar que tal processo satisfaz as equações *backward* e *forward* de Kolmogorov. Suponha que $X(0) = i$, e condicione $X(t + dt)$ em $X(t)$ para encontrar que

$$\begin{aligned} p_{ij}(t + dt) &= \sum_k p_{ik}(t)p_{kj}(dt) \\ &\simeq p_{ij}(t)(1 + a_{jj}dt) + \sum_{k \neq j} p_{ik}(t)a_{kj}dt \\ &= p_{ij}(t) + dt \sum_k p_{ik}(t)a_{kj}, \end{aligned}$$

ou seja

$$\frac{p_{ij}(t + dt) - p_{ij}(t)}{dt} \simeq \sum_k p_{ik}(t)a_{kj} = (\mathbf{P}_t \mathbf{A})_{ij}.$$

Fazendo $dt \rightarrow 0$, obtemos a equação *forward*, dada por

$$\frac{dp_{ij}(t)}{dt} = \sum_k p_{ik}(t)a_{kj}, \quad \text{ou} \quad \mathbf{P}_t = \mathbf{P}_t \mathbf{A}.$$

Agora, condicionando $X(t + dt)$ em $X(dt)$, temos

$$\begin{aligned} p_{ij}(t + dt) &= \sum_k p_{ik}(dt)p_{kj}(t) \\ &\simeq (1 + a_{ii}dt)p_{ij}(t) + \sum_{k \neq i} a_{ik}dtp_{kj}(t) \\ &= p_{ij}(t) + dt \sum_k a_{ik}p_{kj}(t), \end{aligned}$$

ou seja

$$\frac{p_{ij}(t + dt) - p_{ij}(t)}{dt} \simeq \sum_k a_{ik}p_{kj}(t) = (\mathbf{A}\mathbf{P}_t)_{ij}.$$

Fazendo $dt \rightarrow 0$, obtemos a equação *backward*, dada por

$$\frac{dp_{ij}(t)}{dt} = \sum_k a_{ik} p_{kj}(t), \quad \text{ou} \quad \mathbf{P}_t = \mathbf{A} \mathbf{P}_t.$$

As equações descritas acima relacionam então $\{\mathbf{P}_t\}$ com \mathbf{A} . Sujeitas à condição de fronteira $\mathbf{P}_0 = \mathbf{I}$, elas geralmente apresentam solução única dada pela soma infinita

$$\mathbf{P}_t = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n}{n!} \mathbf{A}^n$$

de potências de matrizes (lembre que $\mathbf{A}^0 = \mathbf{I}$), sendo muitas vezes também escrita como

$$\mathbf{P}_t = e^{t\mathbf{A}}.$$

Seção 3.2 e 3.2.1; Páginas 51 e 54.

Considere que $X(t) = i$, e seja T o tempo em que a cadeia permanece neste estado, ou seja

$$T = \inf\{s \geq 0 | X(t+s) \neq i\}.$$

T também é chamado de tempo de espera. Queremos provar que $ET = -\frac{1}{a_{ii}}$, para isto, bastará mostrar a seguinte afirmação

Proposição T é distribuído exponencialmente com parâmetro $-a_{ii}$.

Demonstração A distribuição de T tem a propriedade de “perda de memória”, uma vez que

$$\begin{aligned} P(T > x+y | T > x) &= P(T > x+y | X(T+x) = i) = P(X(t+x+y) = i | X(t+x) = i) = \\ &= P(X(t+y) = i | X(t) = i) = P(T > y) \quad \text{se } x, t \geq 0, \end{aligned}$$

pela propriedade Markoviana e pela homogeneidade da cadeia. Deste resultado, temos então

$$\begin{aligned} P(T > x+y | T > x) &= P(T > y) \Rightarrow \frac{P(T > x+y, T > x)}{P(T > x)} = P(T > y) \Rightarrow \\ &\Rightarrow P(T > x+y) = P(T > y)P(T > x) \end{aligned}$$

Segue portanto que a função de distribuição F_T de T satisfaz

$$1 - F_T(x+y) = [1 - F_T(x)][1 - F_T(y)].$$

Agora, definindo a função $g(t) \equiv 1 - F_T(t)$ temos então que g é monotônica não negativa satisfazendo $g(0) = 1$ e, para $x, y \geq 0$,

$$g(x + y) = g(x)g(y).$$

A única função com tais características é dada por⁷ $g(t) = e^{-\lambda t}$. De forma que

$$1 - F_T(x) = \exp(-\lambda x)$$

onde $\lambda = F'_T(0)$ Agora

$$\begin{aligned} F'_T(0) &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{F_T(dt) - F_T(0)}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{F_T(dt)}{dt} = \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(T \leq dt)}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{P(w|\exists \tau \in (0, dt] \text{ tal que } X(\tau) \neq i | X(0) = i)}{dt} = \\ &= \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{1 - P(X(\tau) = i, 0 \leq \tau \leq dt | X(0) = i)}{dt} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{1 - 1 + a_{ii}dt + o(dt)}{dt} = a_{ii} \end{aligned}$$

O que prova a proposição. E, logo, $ET = \int t dF_T = \int t \lambda e^{-\lambda t} dt = -\frac{1}{\lambda} = -a_{ii}^{-1}$, como afirmado.

Seção 3.2.1; Página 52.

Sabemos que a solução que estamos procurando é obtida por $\mathbf{P}_t = e^{t\mathbf{A}} = \sum_0^\infty \frac{t^n}{n!} \mathbf{A}^n$, conforme discutido na página 172. No presente caso, temos

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\alpha & \alpha \\ \beta & -\beta \end{pmatrix}$$

Diagonalizando \mathbf{A} para obter $\mathbf{A} = \mathbf{D}\mathbf{\Lambda}\mathbf{D}^{-1}$, encontramos que

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} \alpha & 1 \\ -\beta & 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{\Lambda} = \begin{pmatrix} -(\alpha + \beta) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

⁷De fato, para mostrar isso, derivamos a igualdade $g(x + y) = g(x)g(y)$ em relação a x e em relação a y , obtendo

$$g'(x + y) = g'(x)g(y) \quad \text{e} \quad g'(x + y) = g(x)g'(y)$$

de forma que

$$\frac{g'(y)}{g(y)} = \frac{g'(x)}{g(x)}$$

logo, existe uma constante C tal que

$$g'(x) = Cg(x)$$

e usando a condição de que $g(0)=1$ e a unicidade da solução da equação diferencial ordinária, obtemos o resultado afirmado.

Portanto

$$\mathbf{P}_t = \sum_0^{\infty} \frac{t^n}{n!} \mathbf{A}^n = \mathbf{D} \left(\sum_0^{\infty} \frac{t^n}{n!} \mathbf{\Lambda}^n \right) \mathbf{D}^{-1} = \mathbf{D} \begin{pmatrix} e^{-(\alpha+\beta)t} & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{D}^{-1},$$

daí

$$\mathbf{P}_t = \frac{1}{\alpha + \beta} \begin{pmatrix} \alpha e^{-(\alpha+\beta)t} + \beta & \alpha - \alpha e^{-(\alpha+\beta)t} \\ \beta + \beta e^{-(\alpha+\beta)t} & \alpha + \beta e^{-(\alpha+\beta)t} \end{pmatrix}$$

que concorda com o resultado obtido pelo outro método.

Seção 3.2.3; Página 59.

Vamos mostrar a construção de duas aproximações por difusão(ver [25]).

Convergência fraca à difusão

A primeira aproximação é baseada no seguinte resultado de McNeil e Schach [26].

Teorema *Seja $\{X_N(t), N = 1, 2, \dots\}$ uma seqüência de processos de nascimento e morte como exposta. Então*

$$\frac{X_N(t) - (\beta N / (\alpha + \beta))}{\sqrt{N}} \xrightarrow{w} \mathcal{U}(t), \quad (6.1)$$

onde $\mathcal{U}(t)$ é um processo de Ornstein-Uhlenbeck com equação diferencial estocástica

$$d\mathcal{U} = -(\alpha + \beta)\mathcal{U}dt + \sqrt{\frac{2\alpha\beta}{\alpha + \beta}}dW. \quad (6.2)$$

O processo $Y_N(t)$ que é usado para aproximar é obtido rearranjando o resultado acima

$$Y_N(t) = \frac{\beta N}{\alpha + \beta} + \sqrt{N}\mathcal{U}t. \quad (6.3)$$

Assim como no processo de nascimento e morte, Y_N tem uma versão estacionária \hat{Y}_N cuja distribuição em t é a distribuição assintótica de Y_N . Assim, $\hat{Y}_N(t)$ é uma variável aleatória normal com densidade

$$\tilde{p}_{Y_N}(y) = \frac{\alpha + \beta}{\sqrt{2\pi\alpha\beta N}} \exp \left\{ -\frac{(y - (\beta N / (\alpha + \beta)))^2 (\alpha + \beta)^2}{2\alpha\beta N} \right\}, \quad (6.4)$$

e com a mesma média e variância que $\hat{X}_N(t)$.

Aproximação padrão por difusão

A construção de um processo de difusão com os mesmos primeiros momentos infinitesimais como o processo original gera um processo cuja equação diferencial é dada por

$$dZ_N = (\beta N - (\alpha + \beta)Z_N)dt + \sqrt{\beta N + (\alpha - \beta)Z_N}dW. \quad (6.5)$$

Assim, a média infinitesimal some quando

$$z_{1,N} = \frac{\beta N}{\alpha + \beta}, \quad (6.6)$$

enquanto que a variância infinitesimal some quando

$$z_{2,N} = \frac{-\beta N}{\alpha + \beta}, \quad (6.7)$$

Na classificação de Feller de pontos de fronteira, $z_{1,N}$ é regular e $z_{2,N}$ é de entrada. Uma escolha boa para a imagem de Z_N é $(z_{2,N}, \infty)$, uma vez que pode ser mostrado que o processo passa muito pouco tempo fora de $[0, N]$. A densidade estacionária $\tilde{p}(z)$ de Z_N deve satisfazer a equação de equilíbrio de Kolmogorov:

$$\frac{1}{2} \frac{d^2}{dz^2} ([\beta N + (\alpha - \beta)z]\tilde{p}) - \frac{d}{dz} ([\beta N - (\alpha + \beta)z]\tilde{p}) = 0, \quad z > z_{2,N}. \quad (6.8)$$

Integrando duas vezes, temos

$$\tilde{p}(z) = k_1 \left(\int_0^z e^{Ax} (B + Cx)^{-D} dx \right) e^{-Az} (B + Cz)^{D-1} + k_2 e^{-Az} (B + Cz)^{D-1}, \quad (6.9)$$

com k_1, k_2 constantes de integração e onde definimos

$$\begin{aligned} A &= \frac{2(\alpha + \beta)}{\alpha - \beta}, \\ B &= \beta N, \\ C &= \alpha - \beta, \\ D &= \frac{4\alpha B}{(\alpha - \beta)^2}. \end{aligned} \quad (6.10)$$

Pode-se mostrar que \tilde{p} só pode ser positivo para todo $z > z_{2,N}$ se $k_1 = 0$. Assim, k_2 é encontrado pela normalização de \tilde{p} . Isto gera

$$\tilde{p}(z) = \frac{A^D C^{1-D} e^{-AB/C}}{\Gamma(D)} e^{-Az} (B + Cz)^{D-1}. \quad (6.11)$$

A média e a variância desta densidade são idênticas àquelas dos processos $\hat{X}_N(t)$ e $\hat{Y}_N(t)$. Em Tuckwell [25] é feita uma comparação entre as distribuições estacionárias do processo original de nascimento e morte com estas duas aproximações por difusão.

6.3 Capítulo 4

Seção 4.1.2; Página 63.

Vamos aqui mostrar a dedução de uma equação mais geral que deve ser satisfeita pela função geradora de momento, e deduziremos também uma outra que deve ser satisfeita pela função geradora de probabilidade. Primeiramente, definimos uma nova variável aleatória a partir de $X(t)$, que chamaremos de incremento de $X(t)$ no intervalo Δt , definida por

$$\Delta X(t) \equiv X(t + \Delta t) - X(t),$$

e nós também escreveremos $\Delta\phi(z, t)$ para a função geradora de probabilidade desta variável, e $\phi(z, t)$ a função geradora de $X(t)$. Seja ainda $M(\theta, t)$ a função geradora de momento de $X(t)$. Para uma função arbitrária $g(X(t))$, dada as propriedades da esperança condicional, podemos então escrever $E[g(X(t + \Delta t))] = E[E[g(X(t + \Delta t)|X(t))]] = E[E[g(X(t) + \Delta X(t))|X(t)]]$, o que, aplicado para $g(x) = e^{\theta x}$ nos fornece

$$M(\theta, t + \Delta t) = E[e^{\theta X(t + \Delta t)}] = E[E[e^{\theta(X(t) + \Delta X(t))}|X(t)]] = E[e^{\theta X(t)} E[e^{\theta \Delta X(t)}|X(t)]].$$

Logo

$$\begin{aligned} \frac{\partial M}{\partial t} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M(\theta, t + \Delta t) - M(\theta, t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} (E[e^{\theta X(t)} E[e^{\theta \Delta X(t)}|X(t)]] - E[e^{\theta X(t)}]) \\ &= E \left[e^{\theta X(t)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} E \left[\frac{e^{\theta \Delta X(t)} - 1}{\Delta t} \middle| X(t) \right] \right]. \end{aligned}$$

Então, se a esperança condicional, dado $X(t)$, de $\frac{e^{\theta \Delta X(t)} - 1}{\Delta t}$ tiver um limite finito, digamos $\Psi(\theta, t, X)$, quando $\Delta t \rightarrow 0$, então podemos escrever a relação acima como

$$\begin{aligned} \frac{\partial M}{\partial t} &= E [e^{\theta X(t)} \Psi(\theta, t, X)] \\ &= \Psi \left(\theta, t, \frac{\partial}{\partial \theta} \right) M(\theta, t), \end{aligned}$$

onde o operador $\Psi(\theta, t, \frac{\partial}{\partial \theta})$ atua apenas em $M(\theta, t)$ ⁸.

A fórmula que estamos para deduzir poderá ser aplicada nos casos de processos em que apenas um número finito de transições são possíveis num intervalo Δt e de maneira a termos

$$P(\Delta X(t) = j|X(t)) = f_j(X)\Delta t, \quad j \neq 0,$$

onde f_j é uma função suave não negativa de $X(t)$, e j pode ser positivo ou negativo. E a chance de nenhuma transição vai ser portanto dada nestes casos por

$$P(\Delta X(t) = 0|X(t)) = 1 - \sum_{j \neq 0} f_j(X)\Delta t.$$

Nestes casos podemos calcular $\Psi(\theta, t, X)$, que será dada por

$$\begin{aligned} \Psi(\theta, t, X) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} E \left[\frac{e^{\theta \Delta X(t)} - 1}{\Delta t} \middle| X(t) \right] \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\left(1 - \sum_{j \neq 0} f_j(X)\Delta t\right) + \sum_{j \neq 0} f_j(X)\Delta t e^{\theta j} - 1}{\Delta t} \\ &= \sum_{j \neq 0} (e^{\theta j} - 1) f_j(X). \end{aligned}$$

Logo

$$\frac{\partial M(\theta, t)}{\partial t} = \sum_{j \neq 0} (e^{\theta j} - 1) f_j \left(\frac{\partial}{\partial \theta} \right) M(\theta, t).$$

Colocando $e^\theta = z$ e $\partial/\partial \theta = z\partial/\partial z$ no resultado acima, obtemos a expressão correspondente para a função geradora de probabilidade

$$\frac{\partial \phi(z, t)}{\partial t} = \sum_{j \neq 0} (z^j - 1) f_j \left(z \frac{\partial}{\partial z} \right) \phi(z, t).$$

Seção 4.1.2; Página 65.

De fato, para mostrar que o tempo de espera tem distribuição exponencial basta reparar que o processo sendo descrito pode ser considerado como um

⁸Aqui estamos considerando que Ψ é comportada o suficiente para poder ser expressa como um polinômio em X , e que os operadores de diferenciação e integração comutam.

processo de morte pura, cujo gerador infinitesimal é dado neste caso por

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ n & -n & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2(n-1) & -2(n-1) & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 3(n-2) & -3(n-2) & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & \cdots & n & -n & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

de maneira que $-a_{ii} = i(n-i+1)$, podendo portanto ser aplicado o resultado obtido na página 172.

Seção 4.2.2; Página 68.

De fato, os resultados obtidos na página 177 podem ser estendidos para os casos envolvendo duas ou mais variáveis. No caso de duas variáveis $X(t)$ e $Y(t)$ com probabilidades conjuntas de transição dadas por

$$P(\Delta X(t) = j, \Delta Y(t) = k | X(t), Y(t)) = f_{jk}(X, Y)\Delta t,$$

excluindo o caso em que ambos j e k são zeros juntos, temos a equação para a função geradora de momento dada por

$$\frac{\partial M(\theta_1, \theta_2, t)}{\partial t} = \sum (e^{\theta_1 j + \theta_2 k} - 1) f_{jk} \left(\frac{\partial}{\partial \theta_1}, \frac{\partial}{\partial \theta_2} \right) M(\theta_1, \theta_2, t).$$

enquanto que a fórmula para a função geradora de probabilidade fica

$$\frac{\partial \phi(z_1, z_2, t)}{\partial t} = \sum (z_1^j z_2^k - 1) f_{jk} \left(z_1 \frac{\partial}{\partial z_1}, z_2 \frac{\partial}{\partial z_2} \right) \phi(z_1, z_2, t).$$

E, aplicado à presente discussão, representando as transições possíveis por $(j, k) = (-1, +1)$ e $(0, -1)$, temos que f_{jk} é da forma $f_{-1,1} = \beta XY$ e $f_{0,-1} = \gamma Y$, de acordo com a afirmativa.

Seção 4.3.2; Página 75.

Analogamente ao caso discutido no comentário acima, representando as transições possíveis por $(j, k) = (-1, +1)$, $(0, -1)$, e $(+1, 0)$, temos que f_{jk} é da forma $f_{-1,1} = \beta XY$, $f_{0,-1} = \gamma Y$, e $f_{1,0} = \mu$, de acordo com a afirmativa.

Seção 4.4.2; Página 87.

Nós utilizamos o seguinte resultado:

Teorema *Seja $\{X_t; t \geq 0\}$ uma martingale e T o tempo de parada. Se $P(T < \infty) = 1$ e $E(\sup_{t \geq 0} \|X_t\|) < \infty$, então $E(X_T) = E(X_0)$.*

No nosso caso, $X_t = \psi(S(t), I(t))$, e como ψ é um vetor constante de $\frac{(N+4)(N+1)}{2}$ entradas, temos claramente que $E(\sup_{t \geq 0} \|\psi(S(t), I(t))\|) < \infty$. Agora, é bastante intuitivo que $P(T < \infty) = 1$. Para mostrarmos de uma maneira mais formal, vamos fazer a seguinte partição do conjunto Ω ,

$$\Omega = A + B + C,$$

com

$$A = \{w | S_w(t) = 0 \text{ para } t \text{ finito} \}$$

$$B = \{w | S_w(t) > 0 \text{ para todo } t, I_w(t) = 0 \text{ para } t \text{ finito} \}$$

$$C = \{w | S_w(t) > 0 \text{ para todo } t, I_w(t) > 0 \text{ para todo } t \}$$

Então $\{w | T_w < \infty\} = A + B$ e resta mostrar que $P(C) = 0$. Agora, se $w \in C$ temos que $\exists \tau > 0$ e $\exists \bar{s} \in \{1, \dots, N\}$ tal que $S_w(t) = \bar{s} \forall t > \tau$ (lembre novamente que $S(t)$ nunca aumenta). Também devemos ter que $I_w(t)$ nunca aumenta para todo $t > \tau$ (pois se existisse $\bar{t} > \tau$ tal que $I_w(\bar{t})$ aumentasse, teríamos $S_w(\bar{t}) = \bar{s} - 1$). Assim, deve existir $\bar{\tau} > 0$ e $\bar{i} \in \{1, \dots, N\}$ tal que $I_w(t) = \bar{i} \forall t > \bar{\tau}$. Ou seja, se $w \in C$, w não troca de estado para a partir de $\bar{\tau}$.

Agora, da propriedade Markoviana

$$\begin{aligned} P((S(t + \bar{\tau}), I(t + \bar{\tau})) = (\bar{s}, \bar{i}) | (S(\bar{\tau}), I(\bar{\tau})) = (\bar{s}, \bar{i})) \\ = P((S(t), I(t)) = (\bar{s}, \bar{i}) | (S(0), I(0)) = (\bar{s}, \bar{i})). \end{aligned}$$

E como é sabido dos resultados das cadeias de nascimento e morte⁹,

$$P((S(t), I(t)) = (\bar{s}, \bar{i}) | (S(0), I(0)) = (\bar{s}, \bar{i})) = e^{-(\lambda \bar{s} + \mu \bar{i})t}.$$

O que nos diz que a probabilidade de não trocar de estado para todo $t > \bar{\tau}$ é zero (pois $\bar{i} > 0$). Logo $P(C) = 0$ e as hipóteses requeridas para o uso do teorema são satisfeitas.

⁹Ver, por exemplo, página 172.

6.4 Capítulo 5

Seção 5.2.1; Página 97.

Provaremos tal afirmativa usando funções características. A função característica de uma variável aleatória X é uma função $\phi : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ definida por

$$\phi_X(t) \equiv E[e^{itX}], \quad \text{onde } i = \sqrt{-1}.$$

Agora, se $X \sim N(0, 1)$, então

$$\phi_X(t) = E[e^{itX}] = \int_{-\infty}^{\infty} e^{itx} dF(x) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{itx} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx = e^{-\frac{t^2}{2}}$$

Agora, se $Y \sim N(\mu, \sigma^2)$, necessitamos do seguinte lema para encontrar a função característica de Y

Lema Se $a, b \in \mathbb{R}$ e $Y = aX + b$, então

$$\phi_Y(t) = e^{itb} \phi_X(at).$$

Demonstração

$$\phi_Y(t) = E[e^{it(aX+b)}] = E[e^{itb} e^{i(at)X}] = e^{itb} E[e^{i(at)X}] = e^{itb} \phi_X(at).$$

Logo, para $Y \sim N(\mu, \sigma^2)$, podemos interpretar esta variável como sendo $Y = \sigma X + \mu$, logo

$$\phi_Y(t) = e^{it\mu} e^{-\frac{1}{2}\sigma^2 t^2}$$

Agora, considerando $Z(X, Y) = X + Y$, e $X \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$ e $Y \sim N(\mu_2, \sigma_2^2)$. A função característica de Z é dada por

$$\begin{aligned} \phi_Z(t) &= \int e^{itz} f(z) dz = \int \int e^{it(x+y)} f_{X,Y}(x, y) dx dy \\ &= \int \int e^{it(x+y)} f_X(x) f_Y(y) dx dy \quad (\text{por independência}) \\ &= \int e^{itx} f_X(x) dx \int e^{ity} f_Y(y) dy = \phi_X(t) \phi_Y(t) = e^{it\mu_1} e^{-\frac{1}{2}\sigma_1^2 t^2} e^{it\mu_2} e^{-\frac{1}{2}\sigma_2^2 t^2} \\ &= e^{it(\mu_1 + \mu_2)} e^{-\frac{1}{2}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)t^2}. \end{aligned}$$

Assim¹⁰, $Z \sim N(\mu_1 + \mu_2, \sigma_1^2 + \sigma_2^2)$, e a função de distribuição da soma de mais de duas variáveis normais e independentes é provada analogamente.

¹⁰Aqui nós estamos usando o seguinte resultado:

Teorema X e Y têm a mesma função característica se, e somente se, elas têm a mesma função de distribuição.

Este resultado é consequência do teorema de inversão da transformada de Fourier.

Seção 5.2.2; Página 99.

Mostramos aqui a definição do processo de Poisson:

Definição Um *processo de Poisson com intensidade* λ é um processo $N = \{N(t) : t \geq 0\}$ assumindo valores em $S = \{0, 1, 2, \dots\}$ tal que

(a) $N(0) = 0$; se $s < t$ então $N(s) \leq N(t)$

(b) $P(N(t+dt) = n+m | N(t) = n) = \begin{cases} \lambda dt + o(dt), & \text{se } m = 1 \\ o(dt), & \text{se } m > 1 \\ 1 - \lambda dt + o(dt), & \text{se } m = 0 \end{cases}$

(c) se $s < t$ então o número $N(t) - N(s)$ de acontecimentos no intervalo $(s, t]$ é independente do número de acontecimentos durante $[0, s]$.

$N(t)$ é freqüentemente chamado de número de chegadas, emissões, ou acontecimentos, e constitui um exemplo de cadeia de Markov a tempo contínuo¹¹. Ainda, vale o seguinte resultado a respeito da distribuição de $N(t)$.

Teorema $N(t)$ tem distribuição de Poisson com parâmetro λt , isto é

$$P(N(t) = j) = \frac{(\lambda t)^j}{j!} e^{-\lambda t}, \quad j = 0, 1, 2, \dots$$

Demonstração Condicionando $N(t+h)$ em $N(t)$ obtemos

$$P(N(t+dt) = j) = \sum_i P(N(t) = i) P(N(t+h) = j | N(t) = i)$$

$$= \sum_i P(N(t) = i) P((j-1) \text{ chegadas em } (t, t+dt])$$

$$= P(N(t) = j-1) P(\text{uma chegada}) + P(N(t) = j) P(\text{nenhuma chegada}) + o(dt).$$

Assim, $p_j(t) \equiv P(N(t) = j)$ satisfaz

$$p_j(t+dt) = \lambda dt p_{j-1}(t) + (1 - \lambda dt) p_j(t) + o(dt), \quad j \neq 0$$

$$p_0(t+dt) = (1 - \lambda dt) p_0(t) + o(dt).$$

Subtraindo $p_j(t)$ de cada lado, dividindo por dt e fazendo $dt \downarrow 0$ obtemos

$$p'_j(t) = \lambda p_{j-1}(t) - \lambda p_j(t), \quad j \neq 0,$$

$$p'_0(t) = -\lambda p_0(t),$$

com condição de fronteira

$$p_j(0) = \delta_{j0}.$$

¹¹Ver definição na página 159 .

Tal sistema de equações de diferença-diferenciais pode ser resolvido primeiro descobrindo $p_0(t) = e^{-\lambda t}$, $p_1(t) = \lambda t e^{-\lambda t}$ e a partir daí fazendo indução em j . Outro método para mostrar isto, é através do uso de funções geradores, isto é, definindo

$$F(s, t) \equiv E(s^{N(t)}) = \sum_{j=0}^{\infty} p_j(t) s^j,$$

multiplicando o sistema de equações acima por s^j e somando sobre j , vemos que F satisfaz

$$\frac{\partial F}{\partial t} = \lambda(s - 1)F$$

Com a condição de fronteira $F(s, 0) = 1$. A solução da equação acima é dada por

$$F(s, t) = \exp[\lambda(s - 1)t] = e^{-\lambda t} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(\lambda t)^j}{j!} s^j,$$

como requerido.

Seção 5.3.1; Página 106.

De fato, podemos usar a fórmula apresentada na nota de rodapé da página 34, que nós repetimos aqui¹²:

$$\phi_{X(t)}(z) = E(z^{X(t)}) = \begin{cases} \left(\frac{\lambda t(1-z)+z}{\lambda t(1-z)+1} \right)^I, & \text{se } \lambda = \mu, \\ \left(\frac{\mu(1-z) - (\mu - \lambda z) \exp[-t(\lambda - \mu)]}{\lambda(1-z) - (\mu - \lambda z) \exp[-t(\lambda - \mu)]} \right)^I, & \text{se } \lambda \neq \mu, \end{cases}$$

onde λ é a taxa de nascimento, μ é a taxa de morte, $I = X(0) > 0$, e 0 é um estado absorvente. E a probabilidade de que $X(t) = 0$ é dada por $\phi_{X(t)}(0)$

Entretanto, temos que ter cuidado no emprego desta fórmula pois 0 neste caso não é estado absorvente, e, para tornar-se um, é necessário, além de um *shift* de escala (para fazermos θ ser considerado “0”), precisamos ainda ver o processo “de cabeça para baixo”, de maneira a termos o estado inicial I positivo. Desta forma, temos que λ_E pode ser considerado como a taxa de morte e λ_I a taxa de nascimento. Matematicamente, isto corresponde a criar um novo processo dado por $Y(t) = -(V(t) - \theta)$; assim, $V(0) = 0 \Rightarrow I = Y(0) = \theta > 0$, e $Y = 0 \Rightarrow V(t) = \theta$ é estado absorvente.

Uma segunda dedução de tal resultado que pode ser encontrada em [68] página 147.

¹²E veja também discussão nas páginas 72 e 76.

Seção 5.5; Página 115.

Primeiramente, note que a notação que estamos empregando para $dN_E(t)$ e $dN_I(t)$ pode ser interpretada como significando $dN_E(t) = N_E(t+dt) - N_E(t)$ e $dN_I(t) = N_I(t+dt) - N_I(t)$. Assim, de acordo com as definições dadas na página 181, temos

$$P(dN_E(t) = m) = P(N_E(t+dt) - N_E(t) = m) = P(N_E(t+dt) - n = m | N_E(t) = n) =$$

$$P(N_E(t+dt) = n+m | N_E(t) = n) = \begin{cases} \lambda_E dt + o(dt), & \text{para } m = 1 \\ o(dt), & \text{para } m > 1 \\ 1 - \lambda_E dt + o(dt), & \text{para } m = 0 \end{cases}$$

logo,

$$E[dN_E(u)] = \lambda_E du + o(du),$$

e, analogamente,

$$E[dN_I(u)] = \lambda_I du + o(du).$$

Temos ainda que

$$Var[dN_E(u)] = E[dN_E(u)^2 - E[dN_E(u)]^2] = E[dN_E(u)^2] + o(du) = \lambda_E du + o(du),$$

e

$$Var[dN_I(u)] = \lambda_I du + o(du).$$

Assim, utilizando (5.93), o primeiro momento será dado por

$$\begin{aligned} E[Y(t)] &= E \left[Y(0) + \int_0^t e^u (a_E dN_E(u) - a_I dN_I(u)) \right] \\ &= Y(0) + \int_0^t e^u (a_E E[dN_E(u)] - a_I E[dN_I(u)]) \\ &= Y(0) + \int_0^t e^u (a_E \lambda_E - a_I \lambda_I) du = Y(0) + (a_E \lambda_E - a_I \lambda_I) (e^t - 1). \end{aligned}$$

E a variância será dada por¹³

$$\begin{aligned} Var[Y(t)] &= Var \left[Y(0) + \int_0^t e^u (a_E dN_E(u) - a_I dN_I(u)) \right] = \\ &= \int_0^t e^{2u} (a_E^2 Var[dN_E(u)] + a_I^2 Var[dN_I(u)]) = \int_0^t e^{2u} (a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I) du = \\ &= \frac{(a_E^2 \lambda_E + a_I^2 \lambda_I)}{2} (e^{2t} - 1), \end{aligned}$$

como afirmado.

¹³Usando $Var[aX] = a^2 Var X$.

Seção 5.5.1; Página 117.

Primeiramente, note que pela definição de $X(t)$ dada em (5.58), temos que

$$dX(t) = \mu dt + \sigma dW(t).$$

Mais geralmente, vamos considerar o caso

$$dX(t) = \alpha(x(t), t)dt + \beta(x(t), t)dW(t).$$

Agora, note que

$$E[dW(t)] = E[W(t + dt) - W(t)] = 0,$$

e também vale que

$$\begin{aligned} E[dW(t)^2] &= E[(W(t + dt) - W(t))^2] \\ &= \text{Var}[W(t + dt) - W(t)] + (E[W(t + dt) - W(t)])^2 = dt, \end{aligned}$$

ambos resultados secundários à definição do processo $W(t)$ (ver página 108). Agora, considerando uma função $f(X(t))$, e usando que $X(t + dt) = X(t) + dX(t)$, nós temos que

$$\begin{aligned} f(X(t + dt)) - f(X(t)) &= f(X(t) + dX(t)) - f(X(t)) \\ &= f'(X(t))dX(t) + \frac{f''(X(t))dX(t)^2}{2} + \dots \\ &= f'(X(t))[\alpha(X(t), t)dt + \beta(X(t), t)dW(t)] + \\ &+ \frac{1}{2}f''(X(t))(\alpha(X(t), t)^2 dt^2 + 2\alpha(X(t), t)dt\beta(X(t), t)dW(t) + \beta(X(t), t)^2 dW(t)^2) + \dots \end{aligned}$$

Então, usando que $X(t) = x$ e empregando os resultados acima, encontramos que

$$\begin{aligned} E[f(X(t + dt)) - f(X(t))] &= \alpha(x, t)f'(x)dt + \\ &+ \frac{1}{2}\alpha(x, t)^2 f''(x)dt^2 + \frac{1}{2}\beta(x, t)^2 f''(x)dt + \dots \end{aligned}$$

e dividindo por dt e fazendo o limite $dt \rightarrow 0$, usando a definição dada em 5.103, encontramos que o gerador infinitesimal do processo é dado por

$$(\mathcal{A}f)(x) = \alpha(x, t)f'(x) + \frac{1}{2}\beta(x, t)^2 f''(x),$$

como afirmado.

Seção 5.6.3; Página 133.

Transformamos

$$\frac{\sigma^2}{2} \frac{d^2 \mu_0}{dx^2} + (\mu - x) \frac{d\mu_0}{dx} = 0,$$

no sistema

$$\frac{dy}{dx} + \frac{2}{\sigma^2} (\mu - x) y = 0,$$

$$\frac{d\mu_0}{dx} = y.$$

Então, para resolver a primeira equação do sistema acima, basta multiplicá-la pelo fator $\exp\left\{\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x - \frac{x^2}{2}\right)\right\}$, obtendo

$$\exp\left\{\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x - \frac{x^2}{2}\right)\right\} \frac{dy}{dx} + \frac{2}{\sigma^2} (\mu - x) \exp\left\{\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x - \frac{x^2}{2}\right)\right\} y = 0,$$

Logo

$$\left(e^{\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x - \frac{x^2}{2}\right)} y(x)\right)' = 0 \Rightarrow y(x) = y(0) e^{-\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x - \frac{x^2}{2}\right)}$$

Daí, usando $\mu_0(a) = 0$, temos

$$\mu_0(x) = \int_a^x y(x') dx' = \int_a^x y(0) e^{-\frac{2}{\sigma^2}\left(\mu x' - \frac{x'^2}{2}\right)} dx'.$$

Usando $\mu_0(\theta) = 1$, encontramos que

$$y(0) = \frac{1}{\int_a^\theta \exp\left\{2\left(\frac{x'^2}{2} - \mu x'\right) / \sigma^2\right\} dx'}$$

logo

$$\mu_0(x) = \frac{\int_a^x \exp\left\{2\left(\frac{x'^2}{2} - \mu x'\right) / \sigma^2\right\} dx'}{\int_a^\theta \exp\left\{2\left(\frac{x'^2}{2} - \mu x'\right) / \sigma^2\right\} dx'},$$

como afirmado.

Seção 5.7.2; Página 139.

Nós estamos interessados em resolver a seguinte equação diferencial parcial:

$$V_t = V_{xx} - V + I, \quad 0 < x < L, t > 0,$$

onde $I(x, t)$ é a chegada de densidade de corrente, e as variáveis são adimensionais. Para resolver tal equação, precisamos das condições de fronteira, que assumimos serem

$$\alpha_1 V(0, t) + \beta_1 V_x(0, t) = 0,$$

$$\alpha_2 V(L, t) + \beta_2 V_x(L, t) = 0,$$

e necessitamos ainda do valor inicial da despolarização, dado por

$$V(x, 0) = v(x), \quad 0 \leq x \leq L.$$

A função de Green $G(x, y; t)$ para a equação acima com tais condições de fronteira é a solução de

$$G_t = G_{xx} - G + \delta(x - y)\delta(t), \quad 0 < x < L, 0 < y < L,$$

que satisfaz as mesmas condições de fronteira e possui valor $G = 0$ para $t < 0$. Desta forma, G é a despolarização que resulta quando uma unidade de carga é fornecida instantaneamente em $t = 0$ no ponto y . Uma definição equivalente e alternativa da função de Green é dizer que ela satisfaz a equação homogênea para $t > 0$,

$$G_t = G_{xx} - G,$$

com condição inicial

$$G(x, y; 0) = \delta(x - y).$$

Uma vez que $G(x, y; t)$ é sabida, a despolarização $V(x, t)$ pode ser encontrada a partir da seguinte fórmula, válida para quaisquer densidades de corrente $I(x, t)$ suficientemente adequadas,

$$V(x, t) = \int_0^L G(x, y; t)v(y)dy + \int_0^L \int_0^t G(x, y; t - s)I(y, s)dsdy.$$

Assim, é possível encontrar $V(x, t)$ para várias despolarizações iniciais $v(x)$ e várias densidades de corrente a partir da integração acima.

Iremos a seguir fornecer alguns argumentos para corroborar a validade de tal solução. Precisamos mostrar que ela satisfaz as condições iniciais, as condições de fronteira, e a equação diferencial parcial.

Para mostrar que $V(x, t)$ satisfaz a condição inicial, observamos que

$$\begin{aligned} V(x, 0) &= \int_0^L G(x, y; 0)v(y)dy + \int_0^L \int_0^0 G(x, y; 0 - s)I(y, s)dsdy = \\ &= \int_0^L G(x, y; 0)v(y)dy = \int_0^L \delta(x - y)v(y)dy = v(x). \end{aligned}$$

Para mostrar que satisfaz as condições de fronteira, notamos que

$$\alpha_1 V(0, t) + \beta_1 V_x(0, t) = \alpha_1 \left[\int_0^L G(0, y; t)v(y)dy + \int_0^L \int_0^t G(0, y; t - s)I(y, s)dsdy \right] +$$

$$\begin{aligned}
& +\beta_1 \left[\int_0^L G_x(0, y; t)v(y)dy + \int_0^L \int_0^t G_x(0, y; t-s)I(y, s)dsdy \right] = \\
& \int_0^L [\alpha_1 G(0, y; t) + \beta_1 G_x(0, y; t)] v(y)dy + \\
& + \int_0^L \int_0^t [\alpha_1 G(0, y; t-s) + \beta_1 G_x(0, y; t-s)] I(y, s)dsdy = 0,
\end{aligned}$$

uma vez que G , por definição, satisfaz as mesmas condições de fronteira que V , de forma que os integrandos são identicamente nulos. Analogamente, pode-se mostrar que a condição de fronteira em $x = L$ também é satisfeita.

Resta mostrar que tal solução satisfaz a equação para $t > 0$. Para isso, necessitaremos do seguinte resultado válido: seja $f(s, t)$ uma função suave de s e t , então¹⁴

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_0^t f(s, t)ds = f(t, t) + \int_0^t \frac{\partial f(s, t)}{\partial t} ds,$$

Aplicando a fórmula acima, encontramos

¹⁴Fornecemos uma demonstração de tal resultado:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} \int_0^t f(s, t)ds &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_0^{t+h} f(s, t+h)ds - \int_0^t f(s, t)ds \right] = \\
&= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_0^t f(s, t+h)ds + \int_t^{t+h} f(s, t+h)ds - \int_0^t f(s, t)ds \right] = \\
&= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_t^{t+h} f(s, t+h)ds + \int_0^t f(s, t) + \frac{\partial f(s, t)}{\partial t} h + o(h)ds - \int_0^t f(s, t)ds \right] = \\
&= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_t^{t+h} f(s, t+h)ds \right] + \int_0^t \frac{\partial f(s, t)}{\partial t} ds,
\end{aligned}$$

agora, considerando $\tau_1 \in [t, t+h]$ e $\tau_2 \in [t, t+h]$ tais que $\forall s \in [t, t+h]$ temos $f(\tau_1, t+h) \leq f(s, t+h) \leq f(\tau_2, t+h)$, e observando que quando $h \rightarrow 0$ temos $f(\tau_i, t+h) \rightarrow f(t, t)$ para $i = 1, 2$, então

$$f(\tau_1, t+h)h \leq \int_t^{t+h} f(s, t+h)ds \leq f(\tau_2, t+h)h,$$

logo

$$f(t, t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} f(\tau_1, t+h)h \leq \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left[\int_t^{t+h} f(s, t+h)ds \right] \leq \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} f(\tau_2, t+h)h = f(t, t),$$

o que demonstra o resultado.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V}{\partial t} &= \int_0^L \frac{\partial G(x, y; t)}{\partial t} v(y) dy + \int_0^L \frac{\partial}{\partial t} \int_0^t G(x, y; t-s) I(y, s) ds dy = \\
&= \int_0^L \frac{\partial G(x, y; t)}{\partial t} v(y) dy + \int_0^L G(x, y; 0) I(y, t) dy + \int_0^L \int_0^t \frac{\partial G(x, y; t-s)}{\partial t} I(y, s) ds dy = \\
&= \int_0^L \frac{\partial G(x, y; t)}{\partial t} v(y) dy + I(x, t) + \int_0^L \int_0^t \frac{\partial G(x, y; t-s)}{\partial t} I(y, s) ds dy, \\
&= I(x, t) + \int_0^L \left[\frac{\partial^2 G(x, y; t)}{\partial x^2} - G(x, y; t) \right] v(y) dy + \\
&\quad + \int_0^L \int_0^t \left[\frac{\partial^2 G(x, y; t-s)}{\partial x^2} - G(x, y; t-s) \right] I(y, s) ds dy,
\end{aligned}$$

onde usamos $G(x, y; 0) = \delta(x - y)$ e o fato de que G satisfaz a equação. Agora, analisamos o lado direito da equação diferencial parcial

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + I &= \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[\int_0^L G(x, y; t) v(y) dy + \int_0^L \int_0^t G(x, y; t-s) I(y, s) ds dy \right] \\
&- \left[\int_0^L G(x, y; t) v(y) dy + \int_0^L \int_0^t G(x, y; t-s) I(y, s) ds dy \right] + I(x, t) \\
&= \int_0^L \left[\frac{\partial^2 G(x, y; t)}{\partial x^2} - G(x, y; t) \right] v(y) dy + \\
&\quad + \int_0^L \int_0^t \left[\frac{\partial^2 G(x, y; t-s)}{\partial x^2} - G(x, y; t-s) \right] I(y, s) ds dy + I(x, t),
\end{aligned}$$

Logo

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V + I,$$

como queríamos mostrar.

Seção 5.8; Páginas 54 e 153.

Queremos mostrar que se X e Y são duas variáveis aleatórias independentes assumindo valores positivos com funções de densidade f_X e f_Y e se $Z = X + Y$, então

$$f_Z(z) = \int_0^\infty f_X(x) f_Y(z-x) dx.$$

Iremos mostrar a validade de tal afirmativa de uma maneira mais geral, através do seguinte teorema.

Teorema *Se X e Y têm função de densidade conjunta dada por f_{XY} , então $Z = X + Y$ tem densidade*

$$f_Z(z) = \int_{-\infty}^{\infty} f_{XY}(x, z-x) dx.$$

Demonstração Seja $A = \{(x, y) : x + y \leq z\}$. Então

$$P(Z \leq z) = \int \int_A f_{XY}(u, v) du dv = \int_{u=-\infty}^{\infty} \int_{v=-\infty}^{z-u} f_{XY}(u, v) du dv.$$

Agora, basta substituir $x = u$ e $y = v + u$ na igualdade acima, encontrando

$$\begin{aligned} P(Z \leq z) &= \int_{x=-\infty}^{\infty} \int_{y=-\infty}^z f_{XY}(x, y-x) dy dx = \\ &= \int_{y=-\infty}^z \int_{x=-\infty}^{\infty} f_{XY}(x, y-x) dx dy = \int_{-\infty}^z g(y) dy, \end{aligned}$$

onde

$$g(y) = \int_{-\infty}^{\infty} f_{XY}(x, y-x) dx.$$

Logo

$$f_Z(z) = \frac{dP(Z \leq z)}{dz} = \frac{d}{dz} \left(\int_{-\infty}^z g(y) dy \right) = g(z) = \int_{-\infty}^{\infty} f_{XY}(x, y-x) dx,$$

o que demonstra o teorema. Então, usando que se X e Y são independentes temos $f_{XY}(x, y) = f_X(x)f_Y(y)$, a afirmativa acima segue do resultado do seguinte corolário

Corolário *Se X e Y são independentes, então*

$$f_Z(z) = \int_{-\infty}^{\infty} f_X(x)f_Y(z-x) dx = \int_{-\infty}^{\infty} f_X(z-y)f_Y(y) dy,$$

e lembrando que X e Y só assumem valores positivos.

Seção 5.8; Página 153.

Temos que os tempos de espera entre os disparos¹⁵ têm densidade comum dada por

$$f(t) = \lambda e^{-\lambda t} \chi_{t>0}(t),$$

¹⁵Lembre que estamos denotando por T_k tempo de espera do k -ésimo disparo a partir do $k-1$ -ésimo disparo, dado por $T_k = \Theta_k - \Theta_{k-1}$, onde Θ_k é o tempo onde ocorre o k -ésimo disparo.

onde $\chi_A(x) = 1$ se $x \in A$ e $\chi_A(x) = 0$ caso contrário. Queremos mostrar que $\{N(t), t \geq 0\}$ é um processo simples de Poisson com intensidade λ . Agora

$$\begin{aligned} P(N(t) = k) &= P(N(t) < k+1) - P(N(t) < k) = P(\Theta_{k+1} > t) - P(\Theta_k > t) = \\ &= P(T_1 + T_2 + \dots + T_{k+1} > t) - P(T_1 + T_2 + \dots + T_k > t) = \\ &= P(T_1 + T_2 + \dots + T_k \leq t) - P(T_1 + T_2 + \dots + T_{k+1} \leq t) = F_k - F_{k+1} \end{aligned}$$

Onde F_k é a função de distribuição de $\Theta_k = T_1 + T_2 + \dots + T_k$, que será dada pelo lema a seguir.

Lema Se X_1, X_2, \dots, X_n são variáveis independentes distribuídas exponencialmente com parâmetro λ , então $S_n = X_1 + X_2 + \dots + X_n$ tem distribuição¹⁶ $\Gamma(\lambda, n)$.

Demonstração Provaremos tal afirmativa por indução em n . Para $n = 1$, a densidade de $S_1 = X_1$ é dada por $\lambda e^{-\lambda x} \chi_{\{x>0\}} = \frac{\lambda}{\Gamma(1)} (\lambda x)^{1-1} e^{-\lambda x} \chi_{\{x>0\}}$. Supondo válido para $n - 1$, temos que a densidade de $S_n = S_{n-1} + X_n$, utilizando o resultado da página (189), vai ser dada por

$$\begin{aligned} f_{S_n}(x) &= \int_{-\infty}^{\infty} f_{S_{n-1}}(y) f_{X_n}(x-y) dy = \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\lambda}{\Gamma(n-1)} (\lambda y)^{n-2} e^{-\lambda y} \chi_{\{y>0\}} \lambda e^{-\lambda(x-y)} \chi_{\{x-y>0\}} dy = \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\lambda}{\Gamma(n-1)} (\lambda y)^{n-2} \lambda e^{-\lambda x} \chi_{\{0<y<x\}} \chi_{\{x>0\}} dy = \\ &= \frac{\lambda}{\Gamma(n-1)} \lambda e^{-\lambda x} \lambda^{n-2} \chi_{\{x>0\}} \int_0^x y^{n-2} dy = \frac{\lambda}{\Gamma(n-1)} \lambda e^{-\lambda x} \lambda^{n-2} \frac{x^{n-1}}{n-1} \chi_{\{x>0\}} = \\ &= \frac{\lambda}{\Gamma(n)} (\lambda x)^{n-1} e^{-\lambda x} \chi_{\{x>0\}} \end{aligned}$$

o que demonstra o lema.

Então

$$\begin{aligned} P(N(t) = k) &= F_k(t) - F_{k+1}(t) = \int_0^t \frac{\lambda}{\Gamma(k)} (\lambda t')^{k-1} e^{-\lambda t'} dt' - \int_0^t \frac{\lambda}{\Gamma(k+1)} (\lambda t')^k e^{-\lambda t'} dt' = \\ &= \int_0^t \frac{\lambda}{\Gamma(k)} (\lambda t')^{k-1} e^{-\lambda t'} dt' - \left(\left[\frac{\lambda}{\Gamma(k+1)} (\lambda t')^k \frac{e^{-\lambda t'}}{-\lambda} \right]_0^t - \int_0^t \frac{k\lambda}{\Gamma(k+1)} \lambda^k t'^{k-1} \frac{e^{-\lambda t'}}{-\lambda} dt' \right) = \end{aligned}$$

¹⁶Lembre que a densidade de $\Gamma(\lambda, n)$ é dada por $\frac{\lambda}{\Gamma(n)} (\lambda x)^{n-1} e^{-\lambda x} \chi_{\{x>0\}}$.

$$= \frac{\lambda}{\Gamma(k+1)} (\lambda t)^k \frac{e^{-\lambda t}}{\lambda} = \frac{(\lambda t)^k}{k!} e^{-\lambda t}.$$

Logo, $\{N(t), t \geq 0\}$ é um processo simples de Poisson com intensidade λ como afirmado.

Seção 5.8; Página 154.

Primeiramente, denotando por $\mu = E[T_1] < \infty$, provamos o seguinte teorema:

Teorema

$$\frac{1}{t} N(t) \xrightarrow{q.t.p} \frac{1}{\mu} \quad \text{quando } t \rightarrow \infty.$$

Demonstração Basta notar que

$$\Theta_{N(t)} \leq t < \Theta_{N(t)+1}$$

Portanto, para $N(t) > 0$,

$$\frac{\Theta_{N(t)}}{N(t)} \leq \frac{t}{N(t)} < \frac{\Theta_{N(t)+1}}{N(t)+1} \left(1 + \frac{1}{N(t)}\right)$$

E temos claramente que $N(t) \xrightarrow{q.t.p} \infty$ e quando $t \rightarrow \infty$, além disso, a lei forte dos grandes números nos diz que $\frac{\Theta_{N(t)}}{N(t)} \xrightarrow{q.t.p} \mu$, logo

$$\mu \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{t}{N(t)} \right) \leq \mu \quad (q.t.p.)$$

como afirmado.

Não iremos demonstrar aqui o resultado afirmado, apenas mostramos a seguir uma forma rápida e pouco rigorosa de obtê-lo, com muitos detalhes omitidos. Trata-se basicamente de uma aplicação do teorema do limite central.¹⁷ Iremos precisar da definição $\Theta_n = T_1 + \dots + T_n$ e da identidade básica

¹⁷Teorema do limite central: *Sejam X_1, X_2, \dots variáveis independentes identicamente distribuídas com média finita μ e variância finita σ^2 , e seja $S_n = X_1 + \dots + X_n$. Então, definindo*

$$Z_n = \frac{S_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$$

temos que Z_n converge em distribuição para $N(0, 1)$, isto é

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P(Z_n \leq \alpha) = \int_{-\infty}^{\alpha} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{u^2}{2}} du.$$

que temos usado até agora $N(t) < n \Leftrightarrow \Theta_n > t$. Agora, considera x fixo e $n \rightarrow \infty$ e $t \rightarrow \infty$ de forma a termos

$$\lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} \frac{t - n\mu}{\sigma\sqrt{n}} = -x.$$

Então, empregando o teorema do limite central

$$\lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} P(\theta_n > t) = \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} P\left(\frac{\theta_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}} > -x\right) = 1 - \phi(-x) = \phi(x),$$

onde ϕ representa a função de distribuição $N(0, 1)$. Então,

$$\begin{aligned} \phi(x) &= \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} P(\theta_n > t) = \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} P(N(t) < n) = \\ &= \lim_{\substack{t \rightarrow \infty \\ n \rightarrow \infty}} P\left(\frac{N(t) - t/\mu}{\sqrt{t\sigma^2/\mu^3}} < \frac{n - t/\mu}{\sqrt{t\sigma^2/\mu^3}}\right) = \lim_{t \rightarrow \infty} P\left(\frac{N(t) - t/\mu}{\sqrt{t\sigma^2/\mu^3}} < x\right), \end{aligned}$$

uma vez que $(n - t/\mu)/\sqrt{t\sigma^2/\mu^3} \rightarrow x$ quando $t \rightarrow \infty$ e $n \rightarrow \infty$ de forma a termos $(t - n\mu)/\sqrt{n\sigma^2} \rightarrow -x$.

Referências Bibliográficas

- [1] L.G. Hanin. Iterated birth and death process as a model of radiation cell survival. *Math. Biosci.* 2001;169:89-107.
- [2] A.T. Bharucha-Reid, H.G. Landau. A suggested chain process for radiation damage. *Bull. Math. Biophys.* 1951;13:153-163.
- [3] I. Opatowski. Chain processes and their biophysical applications: Part I. General theory. *Bull. Math. Biophys.* 1946;7:161-180.
- [4] I. Opatowski. Chain processes and their biophysical applications: Part II. The effects of recovery. *Bull. Math. Biophys.* 1946;8:7-13.
- [5] I. Opatowski. The probabilistic approach to the effects of radiations and variability of sensitivity. *Bull. Math. Biophys.* 1946;8:101-109.
- [6] T. Muir, W.H. Metzler. A treatise on the theory of determinants. Syracuse University Press, Syracuse, 1930.
- [7] M. Klein, R. Bartoszynski. Estimation of growth and metastatic rates of primary breast cancer. In: O. Arino, D.E. Axelrod, M. Kimmel (Eds), *Mathematical population dynamics*, Marcel Dekker, New York, 1991.
- [8] S.L. Tucker. Modelling the probability of tumor cure after fractionated radiotherapy. In: M.A. Horn, G. Simonett, G. Webb (Eds), *Mathematical models in medical and health sciences*, Vanderbilt University, Nashville, 1999.
- [9] J Deasy. Poisson formulas for tumor control probability with clonogen proliferation. *Radiat. Res.* 1996;145:382-384.
- [10] W.S. Kendal. A closed-form description of tumour control with fractionated radiotherapy and repopulation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998;73:207-210.

- [11] M. Delbrück. Statistical fluctuations in autocatalytic reactions. *J. Chem. Phys.* 1940;8:120-124.
- [12] G.R. Grimmett, D.R. Stirzaker. *Probability and random processes.* Claredon press, Oxford, 1992.
- [13] A. Rény. Betrachtung chemischer reaktionen mit hilfe der theorie der stochastischen prozesse. *Magyar Tud. Akad. Alkam. Mat. Int. Közl.* 1954;2:93-101.
- [14] A.F. Bartholomay. *A stochastic approach to chemical reactions.* Harvard University thesis, Boston, 1957.
- [15] K. Singer. Application of the theory of stochastic processes to the study of irreproducible chemical reactions and nucleation processes. *J. Roy. Statist. Soc.* 1953;15:92-106.
- [16] A.C. Guyton, J.E. Hall. *Textbook of medical physiology.* WB Saunders Co, International Edition, 2005.
- [17] B. Hille. *Ionic channels of excitable membranes.* Sinauer, Sunderland, MA, 1980.
- [18] E. Neher, C.F. Stevens. Conductance fluctuations and ionic pores in membranes. *Ann. Rev. Biophys. Bioengrg.* 1977;6:345-381.
- [19] D. Colquhoun, A.G. Hawkes. Relaxation and fluctuations of membrane currents that flow through drug-operated channels. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1977;199:231-262.
- [20] D. Colquhoun, A.G. Hawkes. On the stochastic properties of single ion channels. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1981;211:205-235.
- [21] D. Colquhoun, A.G. Hawkes. On the stochastic properties of bursts of single ion channel openings and of clusters of bursts. *Philos. Trans. Roy. Soc.* 1982;300:1-59.
- [22] P. Atkins, J. de Paula. *Physical chemistry.* Oxford university press, Oxford, 2002.
- [23] J. del Castillo, B. Katz. Interaction at end-plate receptors between different choline derivatives. *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1957;146:369-381.
- [24] K.L Mangleby, C.F. Stevens. A quantitative description of end-plate currents. *J. Physiol.* 1972;223:173-197.

- [25] H.C. Tuckwell. Diffusion approximations to channel noise. *J. Theoret. Biol.* 1987;127:427-438.
- [26] D.R. McNeil, S. Schach. Central limit analogues for Markov population processes. *J. Roy. Statist. Soc. Ser. B.* 1973;35:1-23.
- [27] N.T. Bailey. *The elements of stochastic processes with applications to the natural sciences.* John Wiley & Sons, New York, 1963.
- [28] N.T. Bailey. *The mathematical theory of epidemics.* Griffin, London, 1957.
- [29] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel. *Principles of neural science.* McGraw-Hill, International Edition, 2000.
- [30] H.C. Tuckwell. *Introduction to theoretical neurobiology, volume 2: non-linear and stochastic theories.* Cambridge university press, New York, 1988.
- [31] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 1952;117:500-544.
- [32] P. Fatt, B. Katz. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.* 1952;117:109-128.
- [33] J. del Castillo, B. Katz. Quantal components of the end plate potential. *J. Physiol.* 1954;124:560-573.
- [34] I.A. Boyd, A.R. Martin. Spontaneous subthreshold activity at mammalian neuromuscular junctions. *J. Physiol.* 1956;132:61-73.
- [35] G.L. Gerstein, B. Mandelbrot. Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophys. J.* 1964;4:41-68.
- [36] J.B. Walsh. Well-timed diffusions approximations. *Adv. Appl. Probab.* 1981;13:352-368.
- [37] M. Abramowitz, I Stegun. *Handbook of mathematical functions.* Dover, New York, 1965.
- [38] R.B. Stein. A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophys. J.* 1965;5:173-194.

- [39] L. Lapique. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J. Physiol. Pathol. Gen.* 1907;9:620-635.
- [40] I.I. Gihman, A.V. Skorohod. Stochastic differential equations. Springer-Verlag, Berlin, 1972.
- [41] H.C. Tuckwell. On the first exit time problem for temporally homogeneous Markov processes. *J. Appl. Probab.* 1976;13:39-48.
- [42] H.C. Tuckwell. Determination of the interspike times of neurons receiving randomly arriving post-synaptic potentials. *Biol. Cybernetics.* 1975;18:225-237.
- [43] H.C. Tuckwell. Frequency of firing of Stein's model neuron with application to cells of the dorsal spinocerebellar tract. *Brain Res.* 1976;116:323-328.
- [44] S.J. Redman, D.G. Lampard, P. Annal. Monosynaptic stochastic stimulation of cat spinal motoneurons. II. Frequency transfer characteristics of tonically discharging motoneurons. *J. Neurophysiol.* 1968;31:499-508.
- [45] I.S. Losev, M.L. Shik, A.S. Yagodnitsyn. Method of evaluating the synaptic influx to the single neuron of the mid-brain. *Biofizika.* 1975;20:901-908.
- [46] H.C. Tuckwell, W. Richter. Neuronal interspike time distribution and the estimation of neurophysiological and neuroanatomical parameters. *J. Theor. Biol.* 1978;71:167-183.
- [47] H.C. Tuckwell, D.K. Cope. Accuracy of neuronal interspike times calculated from a diffusion approximation. *J. Theor. Biol.* 1980;83:377-387.
- [48] I.S. Losev. Model of the impulse activity of a neuron receiving a steady impulse influx. *Biofizika.* 1975;20:893-900.
- [49] A. Tsurii, S. Osaki. On a first-passage problem for a cumulative process with exponential decay. *Stoch. Proc. Appl.* 1976;4:79-88.
- [50] J.C. Eccles. The physiology of synapses. Springer-Verlag, New York, 1964.
- [51] H.C. Tuckwell. Some aspects of cable theory with synaptic reversal potentials. *J. Theoret. Neurobiol.* 1985;4:113-127.

- [52] H.C. Tuckwell. Synaptic transmission in a model for stochastic neural activity. *Biol. Cybernetics*. 1979;77:65-81.
- [53] W.H. Calvin, C.F. Stevens. A Markov process model for neuron behavior in the interspike interval. *Proc. 18th Annual Conf. Engineering in Medicine and Biology*. 1965;7:118.
- [54] Y. Matsuyama, K. Shirai, K. Akizuki. On some properties of stochastic information processes in neurons and neuron population. *Kybernetik*. 1974;15:127-145.
- [55] J. Keilson, H.F. Ross. Passage time distributions for Gaussian Markov (Ornstein-Uhlenbeck) statistical processes. *Selected Tables in Mathematical Statistics*. 1975;3:233-327.
- [56] S. Sato. On the moments of the firing interval of the diffusion approximated neuron. *Math. Biosci.* 1978;39:53-70.
- [57] B.K. Roy, D.R. Smith. Analysis of the exponential decay model of the neuron showing frequency threshold effects. *Bull. Math. Biophys. J.* 1969;31:341-357.
- [58] L.M. Ricciardi, L. Sacerdote. The Ornstein-Uhlenbeck process as a model for neuronal activity. *Biol. Cybernetics*. 1979;35:1-9.
- [59] I.S. Gradshteyn, I.M. Ryzhik. *Table of integrals, series and products*. Academic, New York, 1965.
- [60] F.Y. Wan, H.C. Tuckwell. The response of a spatially distributed neuron to white noise current injection. *Biol. Cybernetics*. 1979;33:39-55.
- [61] F.Y. Wan, H.C. Tuckwell. Neuronal firing and input variability. *J. Theoret. Neurobiol.* 1982; 1:197-218.
- [62] H.C. Tuckwell, F.Y. Wan, Y.S. Wong. The interspike interval of a cable model neuron with white noise input. *Biol. Cybernetics*. 1984;49:155-167.
- [63] H.C. Tuckwell, F.Y. Wan. The response of a nerve cylinder to spatially distributed white noise inputs. *J. Theoret. Biol.* 1978;87:275-295.
- [64] G. Kallianpur, Wolpert R. Weak convergence of solutions of stochastic differential equations with applications to nonlinear neuronal models. Technical report 60, Department of Statistics, University of North Carolina, Chapel Hill, 1984.

- [65] R. Cairoli, J.B. Walsh. Stochastic integrals in the plane. *Acta Math.* 1975;134:111-181.
- [66] H.C. Tuckwell. Neuronal response to stochastic stimulation. *IEEE Trans. SMC* 1984;14:464-469.
- [67] G.F. Poggio, L.J. Viernstein. Time series analysis of impulse sequences of thalamic somatic sensory neurons. *J. Neurophysiol.* 1964;27:517-545.
- [68] S. Karlin, H.M. Taylor. *A first course in stochastic processes.* Academic press, San Diego, 1975.

Capítulo 7

Anexo

Nas páginas seguintes o leitor encontrará a demonstração de um teorema que mostra uma condição necessária e suficiente para a convergência da soma de certos tipos de função real. Basicamente, há uma interpretação possível em termos de biologia matemática no sentido de dizer quando a soma de certos efeitos vão tender a uma função periódica ou, como corolário, quando irão acumular ao infinito. Para isso, inicialmente é definido o conceito de função de efeito isolado, que basicamente é uma função de \mathbb{R}^+ em \mathbb{R}^+ que tende a zero, e o conceito de função de efeito acumulado, que constitui da soma de funções de efeito isolado com diferentes *shifts* à direita. Como exemplo biológico para manter em mente, pode-se pensar que cada função de efeito isolado corresponderia ao efeito causado na concentração sanguínea de um certo fármaco após uma aplicação endovenosa do mesmo, enquanto que a soma destas funções corresponderia à concentração final da droga após várias administrações em tempos distintos. Desta forma, a pergunta que se buscou responder foi a de quando ocorreria acúmulo da droga, ou quando a concentração final do fármaco tenderia a uma função periódica. A demonstração está em forma de artigo e escrita em inglês.