

## Modelos de neurônios do tipo integra-e-dispara

### Introdução

As aulas anteriores trataram do modelo de Hodgkin-Huxley e do formalismo de Hodgkin-Huxley para modelar neurônios.

Como a estratégia de Hodgkin e Huxley consiste em modelar a dinâmica das condutâncias iônicas de forma explícita, os modelos que a utilizam são chamados de **modelos baseados em condutância** (também se usa “modelos baseados no formalismo de Hodgkin-Huxley”).

A vantagem dos modelos baseados em condutância é que as variáveis utilizadas por eles possuem uma interpretação direta em termos de variáveis medidas experimentalmente. As variáveis  $G_{\text{ion}}(t)$  e  $V_m(t)$  do modelo representam *explicitamente* as condutâncias iônicas e a voltagem de membrana medidas experimentalmente.

Os modelos baseados em condutância, porém, apresentam algumas desvantagens:

- O grande número de variáveis dos modelos (bem mais que quatro, em geral) e as relações não-lineares entre elas tornam difícil a **análise matemática** desse modelos;
- O grande número de variáveis também torna as simulações dos modelos **caras do ponto de vista computacional**.
- Como as condutâncias são muitas, nem todas elas têm suas densidades máximas  $\bar{g}_{\text{ion}}$  e as cinéticas de suas variáveis de ativação e inativação bem determinadas de forma experimental. Por causa disso, muitas vezes, para construir um modelo de um tipo de neurônio se é obrigado a utilizar valores de parâmetros de outros tipos de neurônios, de outras regiões do cérebro ou até mesmo de outros animais, gerando modelos que **misturam elementos de neurônios diferentes**.

Para tentar evitar as desvantagens apresentadas pelos modelos do tipo de Hodgkin-Huxley, pesquisadores em neurociência computacional têm proposto modelos alternativos que sejam mais simples do ponto de vista matemático e computacional.

Os modelos simples de neurônios sacrificam a natureza explícita dos modelos baseados em condutância para ganhar em simplicidade matemática.

Isso permite uma análise matemática mais detalhada, não só dos modelos simples de neurônios, mas também de redes de neurônios baseadas neles. E também permite a construção de simulações computacionais de redes de grande porte compostas por esses modelos simples a custos computacionais relativamente mais baixos.

O modelo simples de neurônio mais utilizado em simulações é o chamado modelo integra-e-dispara.

### *Modelos integra-e-dispara*

Os chamados modelos integra-e-dispara constituem uma classe de modelos simples de neurônios que não se preocupam em descrever os mecanismos iônicos responsáveis pela geração de um potencial de ação. Portanto, eles não são modelos explícitos.

Os modelos integra-e-dispara capturam os dois elementos básicos da excitabilidade neuronal:

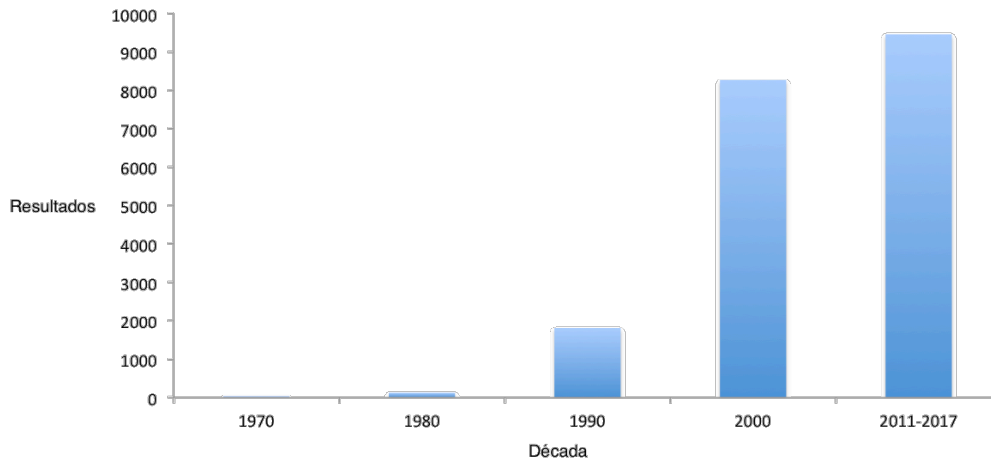
- Integração passiva das entradas subliminares (abaixo do limiar);
- Geração de pulsos idênticos quando a voltagem atinge o limiar de disparo.

O primeiro modelo integra-e-dispara foi proposto por Lapicque em 1907, mas ele não usou o nome “integra-e-dispara”. Versões posteriores desse modelo foram estudadas por Hill na década de 1930 e Stein e Knight na década de 1960. O nome “integra-e-dispara” teria sido dado por Knight na década de 1960, mas sua primeira aparição impressa ocorreu em um artigo de Knight publicado de 1972<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Para maiores informações sobre a história do modelo integra-e-dispara, consultar o artigo de Nicolas Brunel e Mark C. W. van Rossum, Lapicque’s 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire, *Biological Cybernetics* (2007) 97:337-339. O artigo pode ser acessado em <http://homepages.inf.ed.ac.uk/mvanross/reprints/lapicque2007.pdf>

A partir da década de 1970 houve um forte crescimento no uso de modelos integra-e-dispara em neurociência computacional. O gráfico abaixo mostra o número de resultados obtidos por década numa pesquisa feita no Google Acadêmico com a palavra chave “integrate-and-fire” em 09/05/2017.



### *Modelo integra-e-dispara perfeito ou sem vazamento*

A versão mais simples do modelo integra-e-dispara é o chamado modelo **integra-e-dispara perfeito** ou sem vazamento. Ele será referido aqui por sua sigla em inglês “IF” (de *integrate-and-fire*).

O modelo IF corresponde à versão do modelo de membrana passiva visto na aula passada apenas com a capacitância (sem a resistência em paralelo).

A equação que descreve a dinâmica do modelo em resposta a uma corrente externa  $I(t)$  enquanto a voltagem está abaixo do valor limiar é,

$$C \frac{dV}{dt} = I(t), \quad (1)$$

onde  $V(t)$  é a variável que representa a voltagem de membrana e  $C$  é a capacitância.

Quando a voltagem atinge o valor limiar,  $V = V_L$ , assume-se que o neurônio emite um disparo (posto à mão) e, instantaneamente, a voltagem é *resetada* para o valor de repouso  $V_r$ .

Opcionalmente, pode-se adicionar um período refratário  $\tau_{ref}$ :

$$V(t) = V_r \text{ para } t_i < t < t_i + \tau_{ref},$$

onde  $t_i$  indica o instante do  $i$ -ésimo disparo do neurônio.

Como o modelo não tem a pretensão de modelar a forma de um potencial de ação, apenas os instantes em que os potenciais de ação ocorrem, os pulsos gerados podem ser formalmente representados por funções delta,

$$\delta(t - t_i).$$

A evolução temporal de  $V(t)$  após um disparo pode ser determinada integrando-se a equação (1):

$$\begin{aligned} C \int_{V_r}^{V(t)} dV &= \int_{t_i + \tau_{ref}}^t I(t) dt \Rightarrow \\ \Rightarrow C(V(t) - V_r) &= \int_{t_i + \tau_{ref}}^t I(t) dt \Rightarrow \\ \Rightarrow V(t) &= V_r + \frac{1}{C} \int_{t_i + \tau_{ref}}^t I(t) dt. \end{aligned} \tag{2}$$

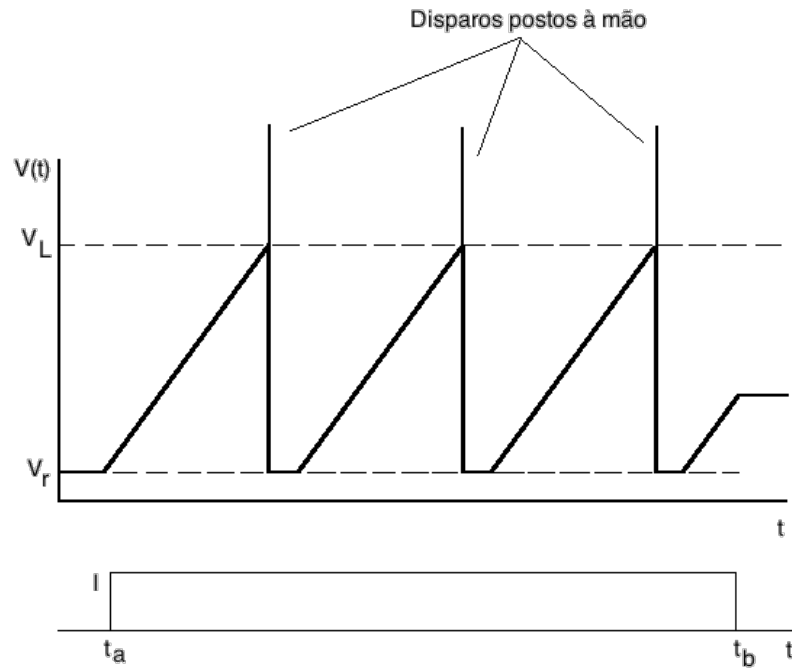
No caso em que a corrente de entrada é constante,  $I(t) = I$ , esta equação dá,

$$V(t) = V_r + \frac{I}{C} (t - t_i - \tau_{ref}). \tag{3}$$

Esta equação implica em um crescimento linear da voltagem com o tempo.

Quando  $V(t) = V_L$  um novo disparo é gerado, a voltagem retorna a  $V_r$ , espera-se pelo período refratário e  $V(t)$  evolui novamente de acordo com (3).

O comportamento temporal de  $V(t)$  neste caso é o mostrado na figura abaixo. No gráfico de cima, mostra-se a evolução temporal de  $V(t)$  e no gráfico de baixo mostra-se a corrente externa, que é ligada em  $t_a$  e desligada em  $t_b$ .



Observe que como o modelo IF não tem um mecanismo de decaimento da voltagem, depois que a corrente é desligada em  $t_b$  a voltagem permanece com o valor constante igual a  $V(t_b)$ .

Os disparos do modelo IF são regulares, de maneira que o intervalo entre disparos (ISI, da sigla em inglês para *interspike interval*) é dado por,

$$\text{ISI} = \Delta t = t_{i+1} - t_i,$$

onde  $t_i$  e  $t_{i+1}$  são os instantes de dois disparos sucessivos.

O ISI do modelo IF pode ser determinado por,

$$I \int_{t_i + \tau_{ref}}^{t_{i+1}} dt = C(V_L - V_r).$$

Desenvolvendo a equação acima

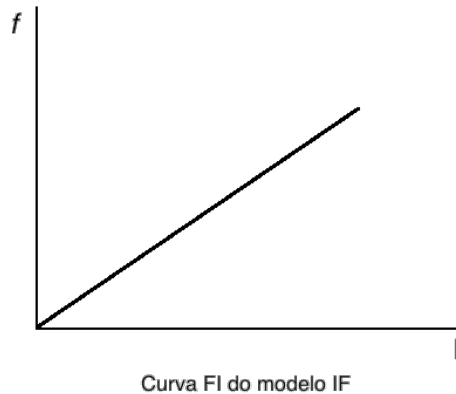
$$\begin{aligned} I(t_{i+1} - t_i - \tau_{ref}) &= C(V_L - V_r) \Rightarrow \\ \Rightarrow I\Delta t &= I\tau_{ref} + C(V_L - V_r) \Rightarrow \\ \Rightarrow \Delta t &= \tau_{ref} + \frac{C}{I}(V_L - V_r). \end{aligned}$$

(4)

A frequência de disparos é, portanto:

$$f = \frac{1}{\Delta t} = \frac{I}{\tau_{ref} I + \frac{C}{I} (V_L - V_r)} . \quad (5)$$

A curva FI (frequência *versus* corrente) do modelo IF é linear, como mostrado no gráfico abaixo.

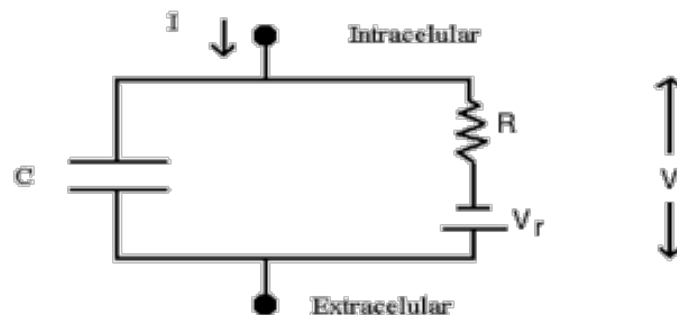


Observe que mesmo frequências arbitrariamente baixas podem fazer o neurônio do modelo IF emitir disparos.

#### *Modelo integra-e-dispara com vazamento*

O modelo IF integra as entradas subliminares recebidas de forma não realista. A voltagem não cresce com o tempo de forma linear como na equação (3). Para modelar o comportamento subliminar da voltagem do neurônio é mais realista introduzir uma resistência no modelo, por onde corrente pode vazar.

O circuito equivalente para o modelo é o mesmo que o do modelo da equação de membrana apresentado na aula 4 com a voltagem em série com a resistência  $R$  representando a voltagem de repouso  $V_r$  (veja a figura a seguir).



A dinâmica do modelo é dada pela equação:

$$C \frac{dV}{dt} + \frac{(V - V_r)}{R} = I(t)$$

Multiplicando por  $R$  e rearranjando (lembre-se que  $\tau = RC$ ):

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r) + RI(t). \quad (6)$$

Quando  $V(t) = V_L$ , um disparo é emitido e a voltagem é instantaneamente *resetada* para  $V_r$ . A voltagem é mantida em  $V_r$  pelo período refratário  $\tau_{\text{ref}}$  e, em seguida, a integração das entradas é retomada segundo a equação (6).

Este modelo é chamado de integra-e-dispara com vazamento (LIF, da sigla em inglês para *leaky integrate-and-fire*) e é o mais popular dos modelos de tipo integra-e-dispara.

Vamos estudar aqui o comportamento do modelo LIF quando a corrente de entrada é constante,  $I(t) = I$ .

Vamos supor que a corrente  $I$  constante é “ligada” em  $t = 0$  e permanece neste valor constante por um longo tempo. A equação (6) torna-se então,

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r) + RI.$$

Esta equação pode ser resolvida analiticamente e a solução (faça como exercício) é:

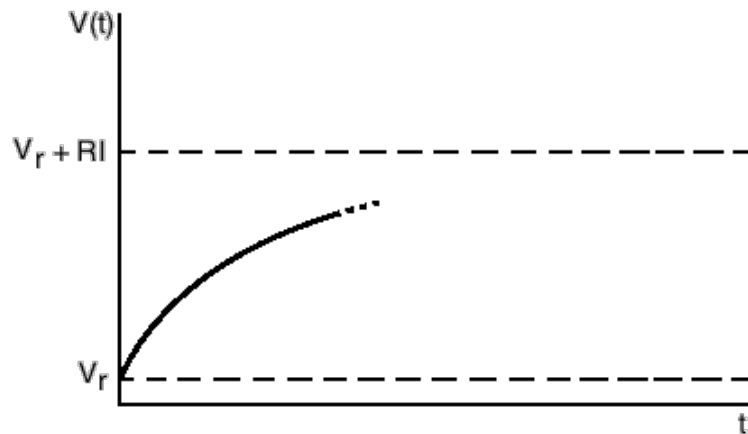
$$V(t) = V_r + RI + [V(0) - V_r - RI]e^{-t/\tau}. \quad (7)$$

Fazendo a voltagem em  $t = 0$  ser a voltagem de repouso,  $V(0) = V_r$ ,

$$\begin{aligned} V(t) &= V_r + RI - RIe^{-t/\tau} \Rightarrow \\ \Rightarrow V(t) &= V_r + RI(1 - e^{-t/\tau}). \end{aligned}$$

(8)

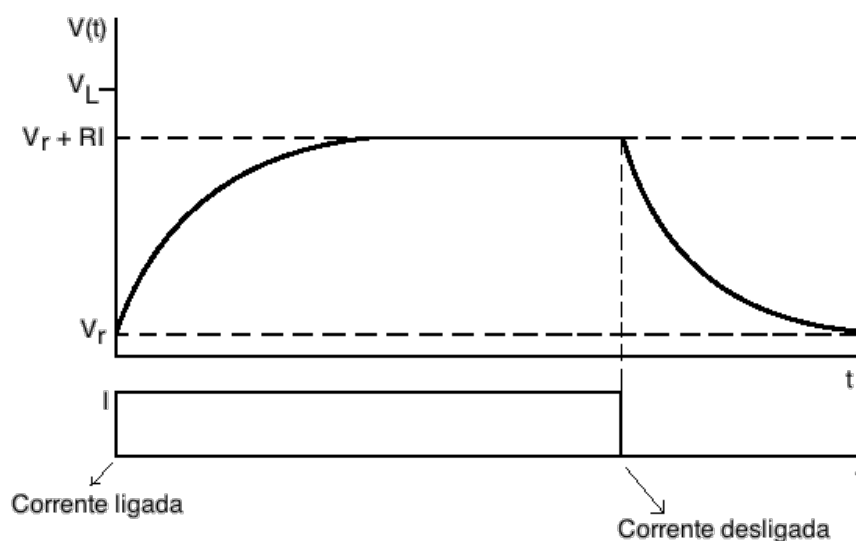
A voltagem  $V(t)$  tende assintoticamente, de forma exponencial, para  $V_r + RI$  (veja a figura abaixo).



Ao contrário do modelo IF, em que sempre o modelo dispara, existem agora duas possibilidades: (i) o valor assintótico  $V_r + RI$  fica abaixo do limiar  $V_L$ ; ou (ii) o valor assintótico  $V_r + RI$  fica acima do limiar  $V_L$ .

Caso (i):  $V_r + RI < V_L$ :

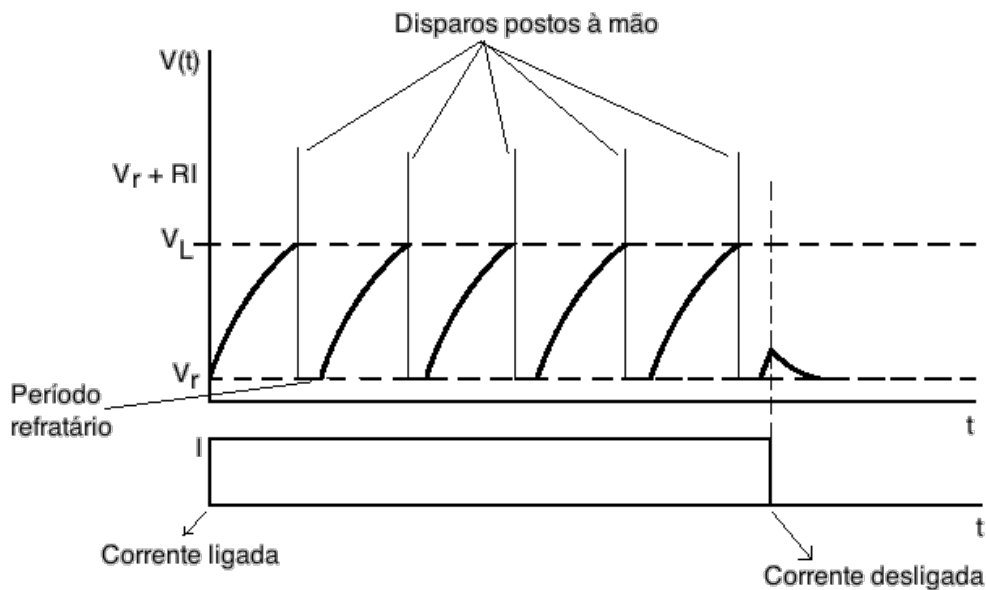
Neste caso, a voltagem vai para o valor assintótico e permanece nele enquanto a corrente estiver ligada. Depois que a corrente for desligada, a voltagem retorna exponencialmente para  $V_r$  (veja a figura abaixo).





Caso (ii):  $V_r + RI \geq V_L$ :

Neste caso, quando  $V(t) = V_L$  um disparo é emitido (à mão) e a voltagem é *resetada*. Enquanto a corrente permanecer ligada a voltagem volta a crescer e novos disparos podem ocorrer até que a corrente seja desligada. O comportamento temporal de  $V(t)$  está ilustrado na figura abaixo.



Portanto, no modelo LIF existe uma corrente mínima para a geração de um potencial de ação. Essa corrente é obtida a partir da condição de separação entre os casos (i) e (ii) acima:

$$V_r + RI_L = V_L,$$

onde  $I_L$  é a corrente mínima, ou corrente limiar. Isolando  $I_L$  nesta equação,

$$I_L = \frac{V_L - V_r}{R}. \quad (9)$$

Para qualquer corrente acima de  $I_L$  o neurônio LIF emitirá disparos, mas para correntes abaixo de  $I_L$  a voltagem apenas cresce exponencialmente até o valor assintótico  $V_{\max} = V_r + RI$ .

Supondo que a corrente aplicada é supra-liminar e que  $V(0) = V_r$ , o instante de ocorrência de um disparo ocorre quando  $V(t) = V_L$ . Chamando esse instante de  $t_i$ , a equação (8) nos dá:

$$\begin{aligned} V_L &= V_r + RI \left(1 - e^{-t_i/\tau}\right) \Rightarrow \\ \Rightarrow e^{-t_i/\tau} &= 1 - \left(\frac{V_L - V_r}{RI}\right). \end{aligned}$$

Tomando o ln dos dois lados:

$$\begin{aligned} t_i &= -\tau \ln \left(1 - \frac{V_L - V_r}{RI}\right) \Rightarrow \\ \Rightarrow t_i &= \tau \ln \left(\frac{RI}{RI - V_L + V_r}\right). \end{aligned} \tag{10}$$

O intervalo entre dois disparos é dado pela soma de  $t_i$  com  $\tau_{ref}$ :

$$\Delta t = \tau_{ref} + t_i = \tau_{ref} + \tau \ln \left(\frac{RI}{RI - V_L + V_r}\right). \tag{11}$$

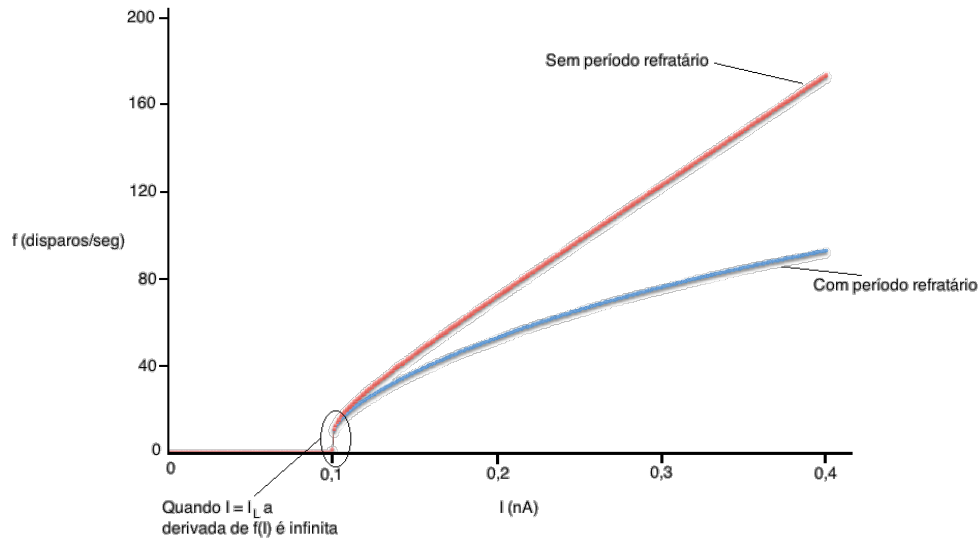
Para correntes muito grandes, o argumento do ln tende a 1 e  $\Delta t \rightarrow \tau_{ref}$ . Ou seja, quanto maior a corrente injetada, menor o intervalo entre disparos.

Já quando a corrente tende a  $I_L = (V_L - V_r)/R$ , o intervalo entre disparos tende a infinito:  $\Delta t \rightarrow \infty$ .

A frequência de disparos é dada por,

$$f = \frac{1}{\Delta t} = \frac{1}{\tau_{ref} + \tau \ln \left(\frac{RI}{RI - V_L + V_r}\right)}. \tag{12}$$

A curva FI do modelo LIF está mostrada abaixo. No mesmo gráfico também está mostrada a curva FI para o caso em que o período refratário é zero. Observe que quando  $I = I_L$  a derivada da curva FI é infinita.



A curva FI acima foi obtida com os seguintes valores dos parâmetros do modelo:  $\tau = 20$  ms;  $V_r = -60$  mV;  $V_L = -50$  mV;  $\tau_{\text{ref}} = 20$  ms;  $R = 100$  M $\Omega$ . Neste caso,  $I_L = 0,1$  nA.

No caso sem período refratário, a frequência de disparos aumenta sem limites com a corrente a partir de  $I_L$ . Já no caso com período refratário, após  $I_L$  a frequência aumenta com a corrente de forma mais lenta e tende à frequência máxima dada por  $f_{\text{max}} = 1/\tau_{\text{ref}}$ . No caso do gráfico,  $f_{\text{max}} = 200$  disparos/s.