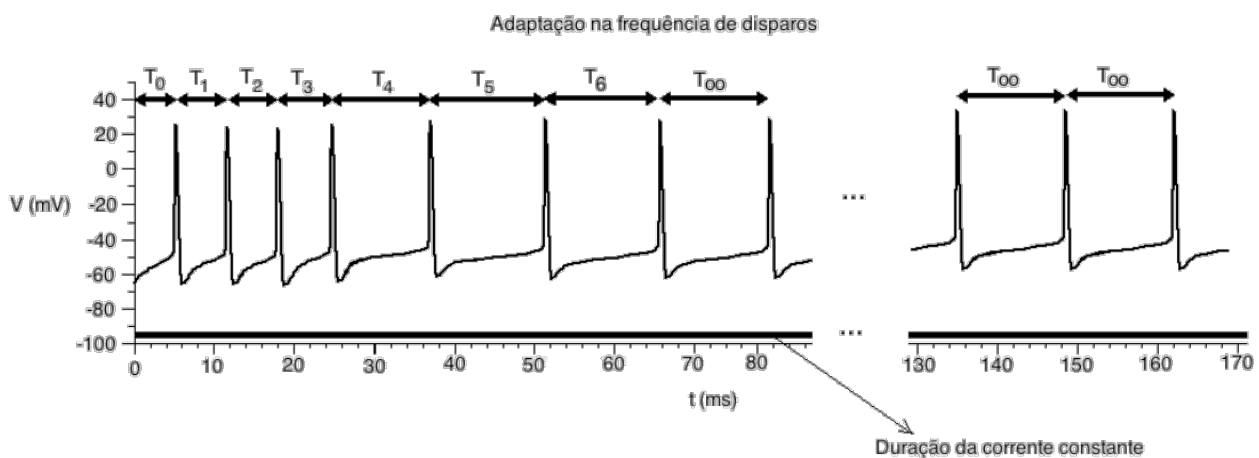


Variações do modelo integra-e-dispara

Nesta aula vamos apresentar algumas variações do modelo LIF visto na aula passada.

Modelo integra-e-dispara com adaptação

Estudos *in vitro* mostram que muitos tipos de neurônios exibem adaptação na sua taxa de disparos quando estimulados por uma corrente constante: a frequência de disparos decresce ao longo do tempo após o início da estimulação atingindo um patamar mais baixo de frequência cerca de 50-100 ms após a aplicação da corrente (veja um exemplo na figura abaixo).

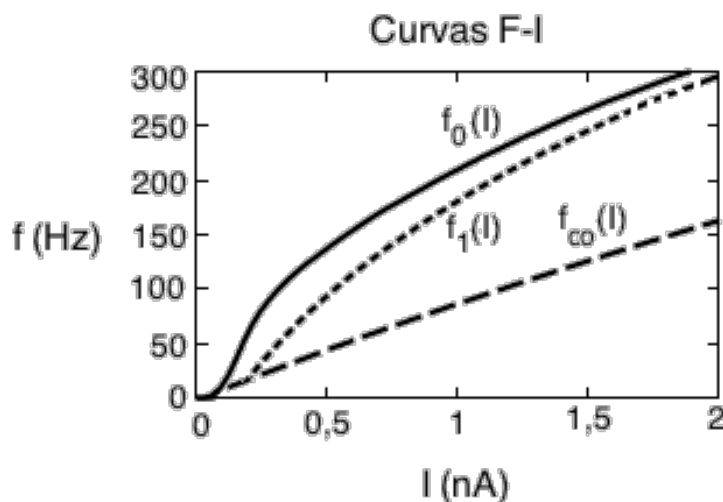


O gráfico acima mostra os disparos de um neurônio com adaptação em resposta a uma corrente constante aplicada em $t = 0$ e mantida por todo o experimento (representada pela barra escura na parte de baixo do gráfico). O tempo T_0 é denominada *latência* do disparo e mede o tempo entre a aplicação da corrente e o primeiro disparo do neurônio no instante t_1 . O tempo T_1 é o primeiro intervalo entre disparos, $(t_2 - t_1)$, o tempo T_2 é o segundo intervalo entre disparos, $(t_3 - t_2)$, etc.

O fenômeno de adaptação corresponde à convergência dos sucessivos intervalos entre disparos para um valor estacionário T_∞ algum tempo após a aplicação do estímulo.

Com base nos intervalos entre disparos variáveis, define-se as *frequências instantâneas de disparo*: $f_0 = 1/T_0, f_1 = 1/T_1, f_2 = 1/T_2, \dots, f_\infty = 1/T_\infty$.

Por causa da variação nos intervalos entre disparos, a determinação da curva F-I para um neurônio com adaptação é um pouco ambígua. O que se costuma fazer para caracterizar um neurônio com adaptação é construir mais de uma curva F-I. Isto é feito usando as diferentes medidas de frequência instantânea acima. As medidas mais comuns são o inverso da latência (f_0), a primeira frequência entre disparos (f_1) e a frequência estacionária (f_∞). Um exemplo de gráfico em que são mostradas as curvas F-I baseadas em f_0, f_1 e f_∞ é dado abaixo.

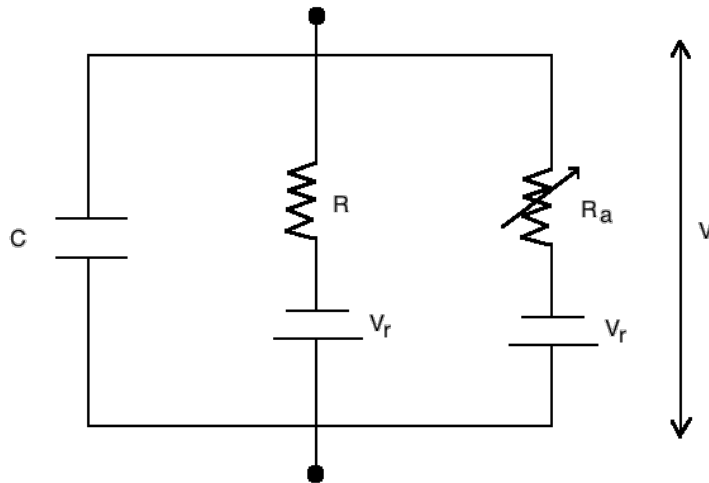


Observe que dependendo da medida de frequência usada a resposta do neurônio a um mesmo valor de corrente pode ser bem diferente.

Existem indicações experimentais e teóricas de que o efeito de adaptação nos disparos de neurônios pode ter consequências para a codificação de estímulos, por exemplo, a adaptação pode ser usada como filtro para separar sinais transientes de sinais de longa duração, ou sinais que variem rapidamente no tempo de sinais que variem lentamente. Portanto, é importante ter modelos de neurônios que sejam capazes de reproduzir o efeito de adaptação.

Os disparos do modelo de neurônio LIF em resposta a uma corrente constante são perfeitamente regulares e, portanto, esse modelo não possui adaptação.

O efeito de adaptação, no entanto, pode ser modelado pela adição de uma condutância $g_a(t)$ que varia no tempo em função dos disparos emitidos pelo neurônio. O circuito elétrico equivalente está mostrado abaixo.



No modelo, $g_a = 1/R_a$ e a bateria em série com R_a tem o mesmo valor do potencial de repouso V_r do neurônio.

Como as voltagens das baterias colocadas em série com as resistências são iguais, a resistência equivalente às duas resistências em paralelo é:

$$\frac{1}{R_{eq}} = \frac{1}{R} + \frac{1}{R_a} = \frac{1}{R} + g_a.$$

A dinâmica do modelo é descrita por duas equações diferenciais, uma para V e outra para g_a . A equação para V é:

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

ou,

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

ou ainda,

$$C \frac{dV}{dt} = - \frac{V - V_r}{R} (1 + Rg_a) + I.$$

Multiplicando por R nos dois lados:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r)(1 + Rg_a) + RI.$$

(1)

Como no caso do modelo LIF original, esta equação descreve o comportamento subliminar da voltagem V . Quando V atinge o valor limiar V_L considera-se que um potencial de ação é gerado e a voltagem é *resetada* para V_r .

Observe que este modelo corresponde a introduzir uma corrente adicional $I_a = g_a(V - V_r)$ nas equações. O efeito dessa corrente adicional é forçar o potencial de membrana para o valor de equilíbrio V_r , isto é, hiperpolarizar (inibir) a célula dificultando que ela atinja o limiar de disparo.

Com relação à equação para a condutância g_a , a ideia é fazer com que g_a cresça a cada disparo, de maneira que a dificuldade para se atingir o limiar de disparo aumente gradativamente após cada disparo.

Isso pode ser feito assumindo que quando ocorre um disparo no instante t^* , g_a é incrementada por uma quantidade constante G_a . Após o incremento, g_a decai exponencialmente no tempo de acordo com,

$$\tau_a \frac{dg_a}{dt} = -g_a, \quad (2)$$

onde τ_a é a constante temporal do decaimento de g_a .

Ajustando adequadamente os valores de τ_a e G_a , pode-se reproduzir a adaptação de um neurônio real em resposta a uma corrente constante.

Modelos integra-e-dispara não lineares

O modelo LIF é descrito pela equação diferencial abaixo:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + V_r + RI. \quad (3)$$

Esta é uma equação diferencial *linear*, ou seja, o lado direito é uma função linear de V .

A ideia por trás dos modelos integra-e-disparo não lineares é generalizar a equação (3) para casos em que o lado direito seja uma função *não-linear* de V :

$$\tau \frac{dV}{dt} = f(V) + RI, \quad (4)$$

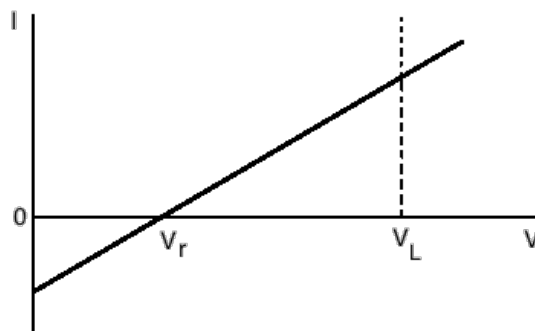
onde $f(V)$ é uma função não-linear qualquer de V .

Essa generalização não é feita apenas pela motivação matemática de se ter um sistema dinâmico mais rico para ser estudado, mas por razões biológicas: sabe-se por estudos experimentais que a relação entre a corrente iônica total e a voltagem de membrana de um neurônio é não-linear.

Consideremos o modelo LIF no caso estacionário ($dV/dt = 0$). Neste caso a equação (3) implica em,

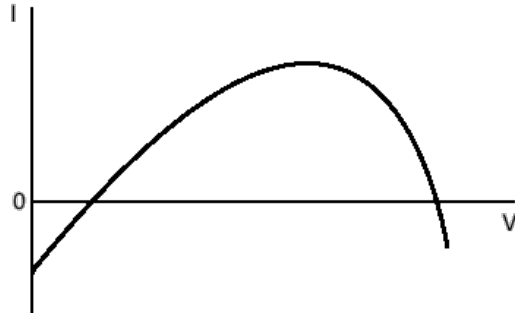
$$I = \frac{V - V_r}{R}.$$

O gráfico de I contra V para a relação acima está dado abaixo.



Quando $V = V_r$ a corrente $I = 0$, mas quando $V = V_L$ a corrente é positiva e sempre crescente.

Seria interessante generalizar o modelo linear acima para casos não-lineares em que a corrente não cresça indefinidamente, mas cruze a origem em dois pontos como na ilustração abaixo.



Observe que os pontos de cruzamento com o eixo das abscissas não foram indicados na ilustração acima. Isso foi feito porque em um modelo não-linear os pontos de cruzamento podem não ter a mesma interpretação de V_r e V_L no modelo LIF.

Os dois modelos integra-e-dispara não-lineares mais conhecidos e utilizados em simulações computacionais são os chamados modelo **integra-e-dispara quadrático** (QIF) e modelo **integra-e-dispara exponencial** (EIF).

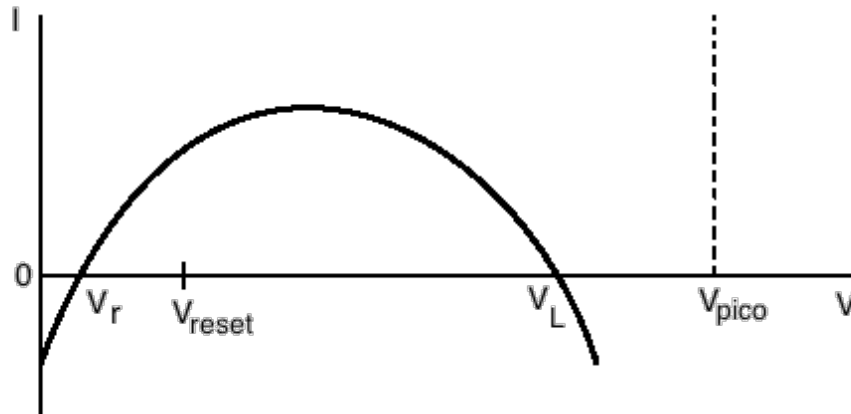
Modelo integra-e-dispara quadrático (QIF)

O modelo integra-e-dispara quadrático, cuja abreviação QIF vem do inglês *quadratic integrate-and-fire*, é descrito pela seguinte equação diferencial:

$$\tau \frac{dV}{dt} = - \frac{(V - V_r)(V_L - V)}{(V_L - V_r)} + RI. \quad (5)$$

Quando $V = V_{\text{pico}}$ ($V_{\text{pico}} > V_L$) a voltagem V é *resetada* para um valor V_{reset} que, em geral, é diferente de V_r .

O modelo é chamado de quadrático porque a função $f(V)$ na equação (4) é quadrática. A curva $I \times V$ para o estado estacionário deste modelo é mostrada abaixo.



A corrente cruza a origem em dois pontos, V_r e V_L , e a curva $I \times V$ é simétrica em relação ao ponto intermediário entre essas duas voltagens.

Um disparo só acontece quando a voltagem atinge o valor V_{pico} num instante t_i (considerado o instante do disparo) e, no mesmo instante, a voltagem é *resetada* (à mão) para o valor V_{reset} .

Pode parecer estranha a introdução de um valor V_{pico} para a *resetagem* da voltagem. Por ora é melhor aceitar o modelo como foi apresentado e mais para a frente iremos analisá-lo para entender o motivo de V_{pico} .

Modelo integra-e-dispara exponencial (EIF)

O modelo integra-e-dispara exponencial, cuja abreviação EIF vem do inglês *exponential integrate-and-fire*, é descrito pela seguinte equação diferencial:

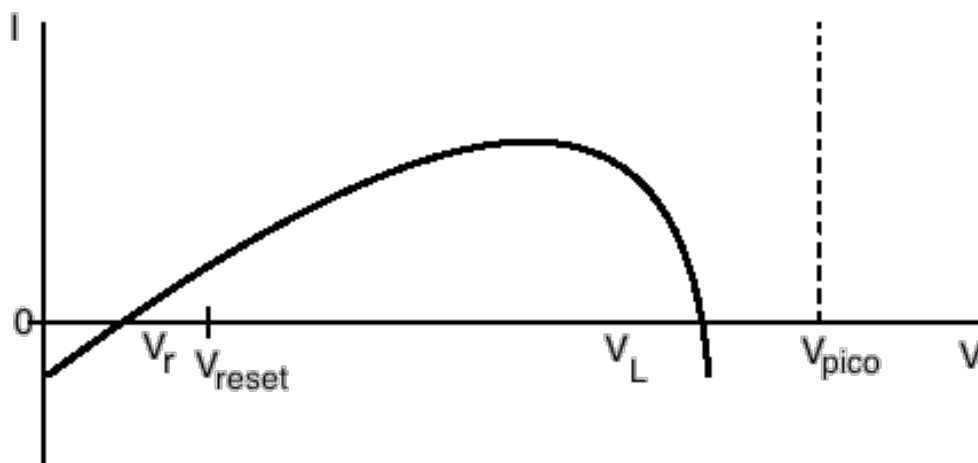
$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r) + \Delta_L \exp\left(\frac{V - V_L}{\Delta_L}\right) + RI, \quad (6)$$

onde Δ_L é um parâmetro com dimensões de voltagem (o significado dele será visto mais tarde).

Assim como no modelo QIF, a voltagem é *resetada* quando V atinge o valor V_{pico} ($V_{\text{pico}} > V_L$). A *resetagem* é feita à mão para V_{reset} , que pode ou não ser igual a V_r .

O modelo é chamado de exponencial porque a função $f(V)$ na equação (4) é dada pela soma do termo linear do modelo LIF com uma função exponencial.

A curva $I \times V$ para o estado estacionário deste modelo é mostrada abaixo.



A curva $I \times V$ é assimétrica e os pontos em que ela cruza a origem não coincidem com V_r e V_L .

As análises dos modelos QIF e EIF serão feitas a seguir.

Análise dos modelos integra-e-dispara não lineares

Nos modelos integra-e-dispara não lineares, um disparo só acontece quando a voltagem atinge o valor V_{pico} vindo de valores abaixo de V_{pico} . O instante t_i em que isso acontece é considerado o instante do disparo e, instantaneamente, a voltagem é *resetada* para o valor V_{reset} .

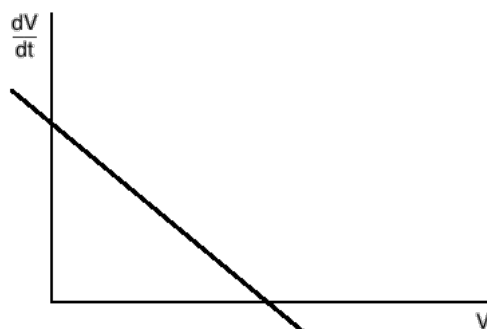
Os modelos integra-e-dispara, linear ou não lineares, são expressos por uma equação diferencial do tipo,

$$\frac{dV}{dt} = f(V). \quad (7)$$

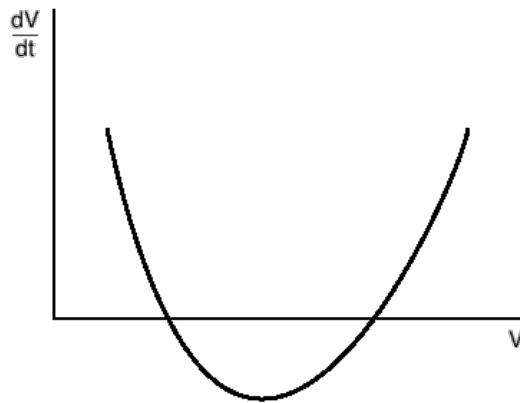
Se $f(V)$ na equação acima for linear teremos um modelo integra-e-dispara linear, e se $f(V)$ for não linear teremos um modelo integra-e-dispara não linear.

Sistemas dinâmicos descritos por apenas uma equação diferencial como a acima podem ser analisados de maneira elegante em um gráfico bidimensional em que no eixo vertical coloca-se o valor de dV/dt e no eixo horizontal coloca-se o valor de V : gráfico de $dV/dt \times V$ do sistema.

Por exemplo, para o modelo integra-e-dispara linear (LIF) o gráfico de $dV/dt \times V$ é do tipo abaixo:



Já para um modelo integra-e-dispara não linear (QIF ou EIF), o gráfico de $dV/dt \times V$ é do tipo:



Note que a curva pode cortar o eixo horizontal ($dV/dt = 0$) em um (caso linear) ou dois pontos (caso não linear). No caso de um modelo não linear, a curva também pode não cortar o eixo horizontal em nenhum ponto dependendo do valor de I , mas vamos considerar isto mais tarde.

Um ponto V^* em que a curva que descreve o sistema no gráfico de $dV/dt \times V$ cruza o eixo horizontal é um **ponto de equilíbrio** do sistema (lembre-se da aula 11).

O ponto V^* é um ponto de equilíbrio porque se o valor de V no instante t_0 for exatamente igual a V^* , a tensão V permanecerá com este valor para sempre (pois $dV/dt = 0$ no ponto).

Porém, o valor de V no instante t_0 pode ser ligeiramente diferente de V^* . Vamos supor que,

$$V(t_0) = V^* + \delta V(t_0), \quad (8)$$

onde $\delta V(t_0)$ é uma pequena perturbação aplicada ao valor de V no instante t_0 .

Com base na equação (8), pode-se estudar a evolução temporal de $V(t)$ a partir de t_0 em termos da evolução temporal da perturbação $\delta V(t)$ a partir de t_0 (como você fez na lista 3). Ou seja, para $t \geq t_0$ vamos escrever,

$$V(t) = V^* + \delta V(t). \quad (9)$$

Tomando a derivada em relação a t dos termos dos lados esquerdo e direito da equação acima e usando o fato de que $dV^*/dt = 0$,

$$\frac{dV}{dt} = \frac{d(\delta V)}{dt}.$$

Usando a equação (7), podemos reescrever a equação acima como,

$$\frac{d(\delta V)}{dt} = f(V).$$

Substituindo (9) na equação acima obtemos,

$$\frac{d(\delta V)}{dt} = f(V^* + \delta V). \quad (10)$$

A equação diferencial acima determina como a perturbação δV feita na voltagem V no instante t_0 evolui no tempo.

A função $f(V^* + \delta V)$ pode ser expandida em série de Taylor em torno de V^* :

$$f(V^* + \delta V) = f(V^*) + \left. \frac{df}{dV} \right|_{V^*} \delta V + \frac{1}{2} \left. \frac{d^2 f}{dV^2} \right|_{V^*} (\delta V)^2 + \dots$$

Como δV é pequena, podemos desprezar os termos de ordem igual ou superior a 2 em δV nesta equação e escrever,

$$f(V^* + \delta V) = f(V^*) + \left. \frac{df}{dV} \right|_{V^*} \delta V.$$

Substituindo em (10):

$$\frac{d(\delta V)}{dt} = f(V^*) + \left. \frac{df}{dV} \right|_{V^*} \delta V.$$

Como V^* é o ponto de equilíbrio, $f(V^*) = 0$ e a equação acima fica:

$$\frac{d(\delta V)}{dt} = \left. \frac{df}{dV} \right|_{V^*} \delta V = k\delta V,$$

(11)

onde $k \equiv (df/dV)|_{V^*}$ é uma constante cujo valor é o da derivada da função $f(V)$ no ponto de equilíbrio V^* .

A solução da equação (11) é uma exponencial,

$$\delta V(t) = e^{k(t-t_0)}.$$

Se $k > 0$, o tamanho da perturbação aumenta indefinidamente de forma exponencial, mas se $k < 0$ o tamanho da perturbação decai exponencialmente para zero.

No primeiro caso, o ponto de equilíbrio é **instável**. No segundo caso, o ponto de equilíbrio é **estável**.

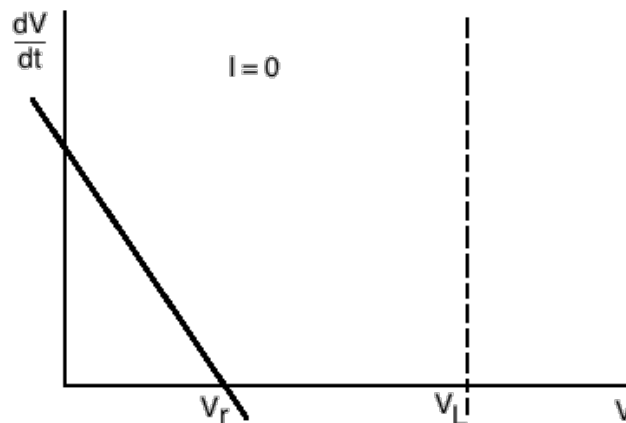
Portanto, para sistemas dinâmicos descritos por apenas uma equação diferencial $dx/dt = f(x)$ a estabilidade de um ponto de equilíbrio é determinada pela derivada da função f no ponto de equilíbrio. Se a derivada de f for negativa, o ponto de equilíbrio é estável. Se a derivada de f for positiva, o ponto de equilíbrio é instável.

Vamos agora aplicar o resultado acima aos casos dos modelos integra-e-dispara linear e não linear.

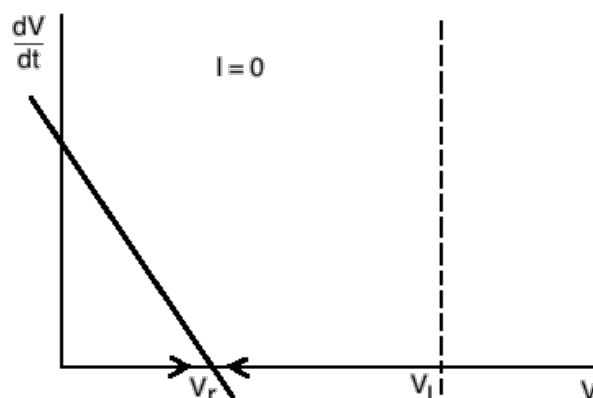
Vamos começar com o caso do modelo linear (LIF). A equação do modelo LIF é,

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r) + RI. \quad (12)$$

Para $I = 0$, o gráfico de $dV/dt \times V$ para este modelo está dado a seguir (o limiar de voltagem V_L está indicado no gráfico por uma linha vertical tracejada):



O ponto em que a reta cruza o eixo horizontal ($dV/dt = 0$) é o próprio valor de repouso V_r do sistema. Este é o ponto de equilíbrio. A derivada da reta em V_r é negativa, de maneira que o ponto de equilíbrio é estável. Isto pode ser indicado por setas como no gráfico abaixo.



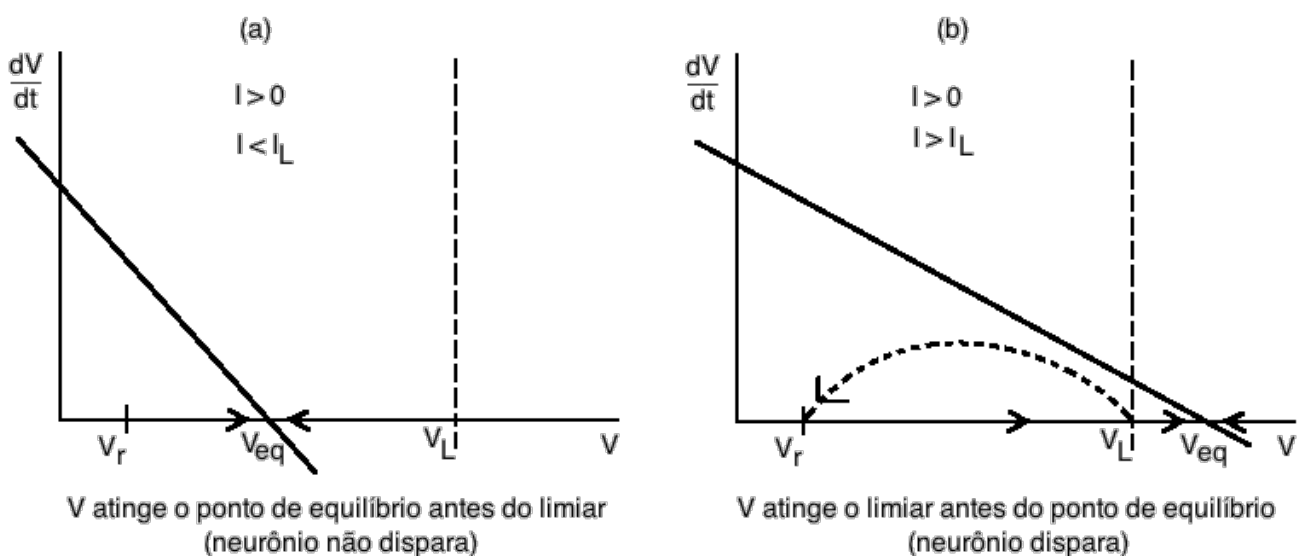
As duas setas apontam para V_r , indicando que pequenas perturbações feitas na voltagem em torno de V_r decaem para zero e a voltagem retorna a V_r .

Numa situação como esta, imaginemos o que acontece quando o valor inicial da voltagem é V_r e se aplica um breve pulso de corrente δI ao neurônio.

Se a intensidade do pulso não for grande o suficiente para fazer V crescer até V_L , o neurônio retorna a V_r após o término do pulso sem emitir um disparo.

Já se a intensidade do pulso for suficientemente grande para fazer V atingir V_L , o neurônio emite um disparo e depois é *resetado* para V_r . Note que se tivéssemos escolhido um valor de V_{reset} diferente de V_r , V seria *resetada* para este valor diferente ao invés de V_r e depois se deslocaria para V_r .

Vejam agora o que acontece quando a corrente injetada I no modelo LIF é constante e positiva. Neste caso, existem duas possibilidades para o gráfico de $dV/dt \times V$. Elas estão dadas abaixo.



No caso em que a corrente constante $I > 0$ em (12), o ponto de equilíbrio é dado por $V_{eq} = V_r + RI$. Portanto, a voltagem de repouso V_r do neurônio não é mais o ponto de equilíbrio do sistema. Se em $t = 0$ a voltagem está em V_r , ela cresce a partir de V_r em direção ao ponto de equilíbrio V_{eq} . Podem acontecer duas coisas com o sistema:

- (a) Se $V_{eq} < V_L$, como no caso (a) acima, a voltagem cresce até V_{eq} e permanece lá. Neste caso, o neurônio não dispara. Este é o caso (i) da aula 12 (página 8).
- (b) Se $V_{eq} > V_L$, como no caso (b) acima, a voltagem vai crescendo em direção a V_{eq} , mas atinge V_L antes. Ao atingir V_L o neurônio emite um disparo e a voltagem é *resetada* para V_r . Como V_r não é um ponto de equilíbrio, a voltagem recomeça a crescer em direção a V_{eq} , atinge V_L antes e um novo disparo é emitido. O processo continua e o neurônio emite disparos repetidos (trem de disparos) enquanto a corrente I permanecer ligada. Este é o caso (ii) da aula 12 (página 9).

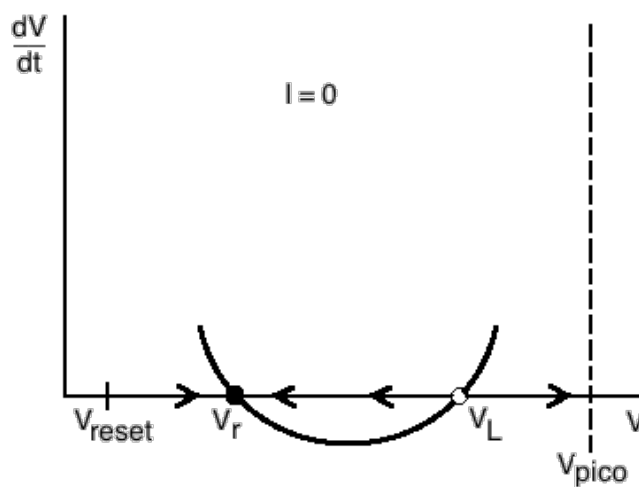
Nos dois casos estudados acima para o modelo LIF, estímulo por um pulso de corrente ou estímulo por uma corrente constante, a voltagem V_L é claramente um limiar de voltagem para a geração de um potencial de ação. Quando a voltagem é levada até V_L por um pulso de corrente ou por uma corrente constante o neurônio emite um disparo.

Vejamos se isso acontece também com os modelos integra-e-dispara não lineares.

Vamos inicialmente considerar o modelo QIF, descrito pela equação abaixo:

$$\tau \frac{dV}{dt} = - \frac{(V - V_r)(V_L - V)}{(V_L - V_r)} + RI. \quad (13)$$

Quando $I = 0$, o gráfico de $dV/dt \times V$ para este modelo cruza o eixo horizontal em dois pontos: $V_1 = V_r$ e $V_2 = V_L$ (veja o gráfico abaixo). O gráfico também mostra os valores de V_{pico} e V_{reset} .



Os dois pontos de equilíbrio do sistema são $V_1 = V_r$ e $V_2 = V_L$.

A derivada da curva $dV/dt \times V$ em V_r é negativa e, portanto, V_r é um ponto de equilíbrio estável. É por isso que ele foi indicado por uma bola pintada de preto no gráfico acima (note também as setas apontando para ele).

Já a derivada de $dV/dt \times V$ em V_L é positiva e, portanto, V_L é um ponto de equilíbrio instável. É por isso que ele foi indicado por uma bola vazia no gráfico acima (note também as setas divergindo dele).

Imagine agora que o sistema está no estado inicial $V(t_0) = V_r$ e que ele recebe um breve pulso de corrente com intensidade δI , assim como considerado no caso do modelo LIF.

Se o pulso de corrente não for suficientemente forte para fazer $V(t)$ ultrapassar V_L , a voltagem crescerá até um ponto entre V_r e V_L e depois retornará para V_r (seu movimento será determinado pelo sentido das setas no gráfico).

Por outro lado, se o pulso for forte o suficiente para fazer $V(t)$ ultrapassar V_L , a voltagem crescerá indefinidamente se afastando cada vez mais de V_L (pois V_L é um ponto de equilíbrio instável).

Este último caso corresponde a um potencial de ação e o ponto V_L atua como o limiar de voltagem para a sua ocorrência. Para evitar que o potencial cresça indefinidamente, introduz-se o valor V_{pico} para representar o máximo valor que a voltagem pode atingir em um disparo (este é o pico do potencial de ação).

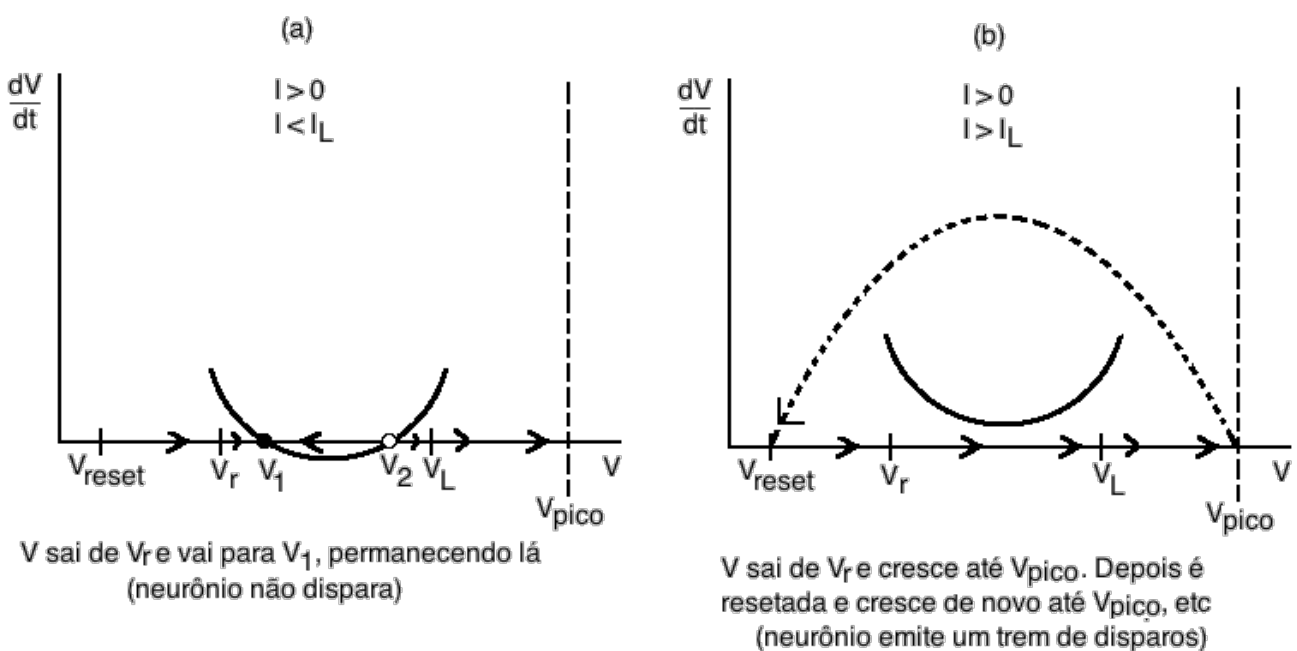
Quando V atinge V_{pico} a voltagem é *resetada* à mão para V_{reset} . Como V_{reset} não é um ponto de equilíbrio, depois que a voltagem é *resetada* para V_{reset} ela ainda cresce até V_r e permanece ali até que outra perturbação aconteça.

Vejam agora o que acontece quando o neurônio está no estado de repouso V_r em $t = 0$ e se injeta uma corrente constante $I > 0$ nele. Note pela equação (13) que o efeito de uma corrente constante positiva é apenas o de deslocar verticalmente para cima a curva de $dV/dt \times V$ a partir de sua posição para $I = 0$.

Duas coisas podem acontecer:

- (a) A corrente I não é muito forte e o deslocamento vertical da curva ainda deixa dois pontos de cruzamento da curva com o eixo horizontal;
- (b) A corrente I é suficientemente forte para que a curva seja deslocada verticalmente a ponto de não cruzar o eixo horizontal em nenhum ponto.

Os dois casos estão indicados nas figuras (a) e (b) abaixo.



No caso (a), como o ponto V_r não é mais um ponto de equilíbrio a voltagem cresce a partir de V_r até o ponto de equilíbrio V_1 e permanece neste valor, pois V_1 é estável. Portanto, a corrente I não é suficiente para provocar um potencial de ação.

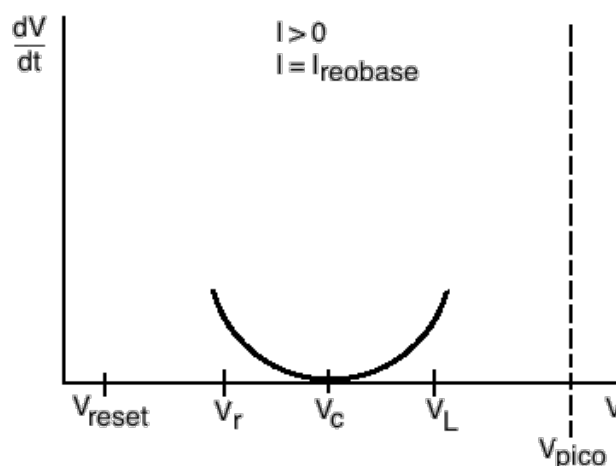
Já no caso (b), o sistema também sai de V_r e se desloca para a direita no gráfico, indo para valores crescentes de V . Porém, como agora a curva não cruza mais o eixo horizontal não há mais pontos de equilíbrio e a tendência do sistema é crescer indefinidamente.

Para evitar que a voltagem cresça para valores muito grandes (biologicamente não-realistas), introduz-se o valor de corte V_{pico} : quando a voltagem atinge V_{pico} ela é *resetada* para V_{reset} .

O valor de V_{pico} representa o pico do potencial de ação. Como V_{reset} não é um ponto de equilíbrio, a voltagem não fica ali e cresce novamente a partir dele até V_{pico} . O processo se repete enquanto a corrente I for mantida. Portanto, o neurônio emite um trem de disparos em resposta à corrente I .

Segundo a análise feita acima para o modelo QIF, quando o neurônio é estimulado por um breve pulso de corrente a voltagem V_L funciona como um verdadeiro limiar para a geração de um potencial de ação. Porém, quando o neurônio é estimulado por uma corrente constante a voltagem V_L não é a voltagem limiar para a geração de potenciais de ação. Qual é o limiar de voltagem neste caso?

Observando o gráfico abaixo, vemos que este limiar é determinado pelo ponto em que a curva $dV/dt \times V$ tangencia o eixo horizontal.



Se a corrente I deslocar a curva $dV/dt \times V$ para uma posição um pouco abaixo da indicada, a curva corta o eixo horizontal em dois pontos e temos uma situação como a do caso (a) acima (não ocorre um potencial de ação).

Se a corrente I deslocar a curva $dV/dt \times V$ para uma posição um pouco acima da indicada, a curva fica inteiramente acima do eixo horizontal e temos uma situação como a do caso (b) acima (ocorrem potenciais de ação repetidos).

O ponto de tangência é o **ponto crítico** V_c para a geração de um trem de disparos pelo neurônio. Este é o limiar de voltagem para este caso.

A menor corrente injetada em um neurônio para que ele comece a emitir potenciais de ação repetidos é denominada de corrente **reobase** (representada por I_{reobase}).

Portanto, a corrente I que desloca a curva $dV/dt \times V$ verticalmente para cima até que ela tangencie o eixo horizontal no ponto V_c é a corrente reobase do modelo QIF. Ela pode ser escrita como:

$$I_{\text{reobase}} = \frac{V_c}{R}. \quad (14)$$

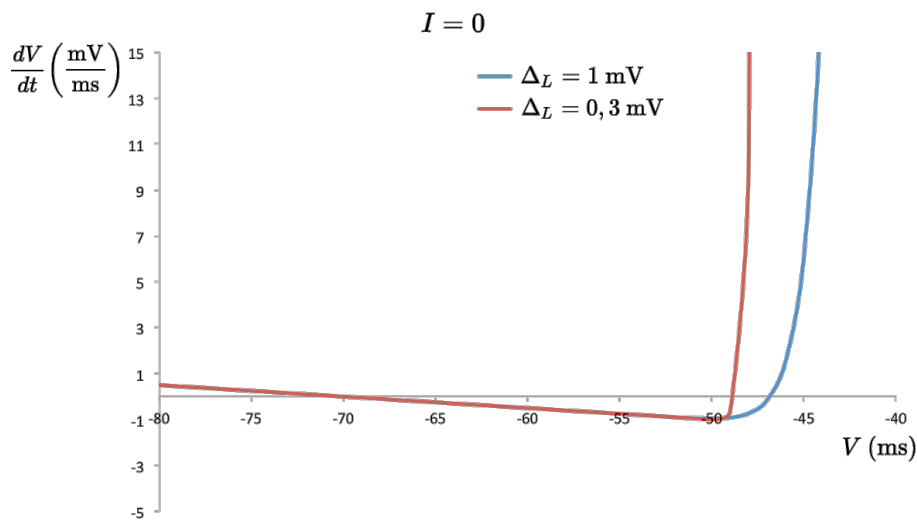
Como exercício para casa, tente encontrar o valor da corrente reobase a partir da equação (13).

Em resumo, o neurônio do modelo QIF possui dois limiares de voltagem para a geração de potenciais de ação, dependentes do tipo de estímulo aplicado ao neurônio. Para breves pulsos de corrente injetada, o limiar é $V = V_L$. Já para correntes injetadas constantes o limiar é $V = V_c$, onde $V_c < V_L$.

Passando agora para o modelo EIF, ele é descrito pela equação abaixo:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - V_r) + \Delta_L \exp\left(\frac{V - V_L}{\Delta_L}\right) + RI. \quad (15)$$

O gráfico de $dV/dt \times V$ para esse modelo quando $I = 0$ está mostrado abaixo. Ele foi obtido para $\tau = 20$ ms, $V_r = -70$ mV e $V_L = -50$ mV e dois valores de Δ_L (1 mV e 0,3 mV), mostrando o efeito deste parâmetro sobre a curva.



Note que quanto menor Δ_L , mais abrupta é a subida de dV/dt a partir do mínimo da curva.

O importante aqui é notar que a curva de $dV/dt \times V$ para o modelo EIF também corta o eixo horizontal em dois pontos, $V_1 \approx V_r$ e $V_2 > V_L$. Como a derivada da função em V_1 é negativa, este é um ponto de equilíbrio estável; como a derivada da função em V_2 é positiva, este é um ponto de equilíbrio instável.

Portanto, os resultados da análise feita acima para o modelo QIF também valem para o modelo EIF:

- Se em $t = 0$ a voltagem do neurônio estiver em V_r e um breve pulso de corrente for aplicado a ele capaz de fazer com que a voltagem ultrapasse V_2 , um potencial de ação será emitido. Portanto, V_2 é o limiar para a geração de um potencial de ação quando o modelo de neurônio EIF é estimulado por um pulso de corrente. Um valor de *reset* para a voltagem $V_{\text{pico}} > V_2$ precisa ser posto à mão para evitar que a voltagem cresça indefinidamente.
- Se em $t = 0$ a voltagem do neurônio estiver em V_r e uma corrente externa constante e fraca I for injetada no neurônio, a voltagem se desloca até o ponto de equilíbrio V_1 (que não tem mais o mesmo valor de quando $I = 0$) e permanece ali até que a corrente seja desligada. Já se a corrente externa for suficientemente forte para deslocar a curva de $dV/dt \times V$ acima do eixo horizontal, a voltagem cresce continuamente a partir de V_r até atingir o valor de *reset* V_{pico} , posto à mão, e um trem de disparos é produzido enquanto a corrente estiver ligada.

A corrente **reobase** é a corrente externa que leva a curva $dV/dt \times V$ a tangenciar o eixo horizontal num ponto que define a voltagem crítica para o início do trem de disparos:

$$I_{\text{reobase}} = \frac{V_c}{R}.$$

Portanto, quando se consideram modelos integra-e-dispara não lineares a definição de voltagem limiar para a geração de potenciais de ação não é mais única como no caso do modelo LIF, mas passa a depender do tipo de estímulo externo que é aplicado ao neurônio.

Como determinar a função $f(V)$ experimentalmente?

Você pode estar se perguntando porque as versões não lineares do modelo LIF consideradas foram quadrática e exponencial. Porque não se usou outra função não linear $f(V)$ na equação (4)?

Na realidade, pode-se fazer melhor que isso. Pode-se determinar experimentalmente qual a melhor função $f(V)$ a ser usada.

Para mostrar como isso pode ser feito, consideremos novamente a equação (4):

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

Isolando $f(V)$ do lado esquerdo, temos:

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

Dividindo por τ em ambos os lados:

$$\frac{f(V)}{\tau} = \frac{dV}{dt} - \frac{I}{C},$$

onde se usou $\tau = RC$. Definindo uma nova função $F(V) \equiv f(V)/\tau$, temos que:

$$F(V) = \frac{dV}{dt} - \frac{I}{C}. \tag{16}$$

Para determinar experimentalmente a função $F(V)$, injeta-se uma corrente dependente do tempo $I(t)$ no soma de um neurônio e mede-se a voltagem correspondente $V(t)$ com um outro eletrodo. A partir do gráfico de $V(t)$, determina-se numericamente o gráfico de dV/dt em função de t .

Conhecendo dV/dt , I e V em função de t pode-se construir um gráfico em que, para cada valor de t , coloca-se o valor correspondente de V no eixo das abscissas (horizontal) e o valor correspondente de $dV/dt - I/C$ no eixo das ordenadas (vertical).

Repetindo-se isso para muitos valores de t , obtêm-se um gráfico com vários pontos. Para cada valor de V haverá diferentes pontos com uma certa dispersão. Toma-se então a média sobre esses pontos para termos uma estimativa de $F(V)$ para cada valor de V :

$$F(V) = \left\langle \frac{dV}{dt} - \frac{I}{C} \right\rangle, \quad (17)$$

onde os colchetes angulares $\langle \rangle$ indicam a média.

Esse procedimento foi feito por Badel *et al.* (2008) e os resultados para dois neurônios corticais, um piramidal (excitatório) e um interneurônio (inibitório), estão mostrados no livro online de Gerstner *et al.* (2014). Veja a Figura 5.4 em <http://neurondynamics.epfl.ch/online/Ch5.S2.html>.

Note que as curvas mostradas na figura do livro se parecem muito com a curva mostrada acima para o modelo EIF. Isso fornece uma boa justificativa empírica para o uso desse modelo não linear.

Referência

Badel, L, Lefort, S, Berger, TK, Petersen, CCH, Gerstner, W, and Richardson, MJE, extracting non-linear integrate-and-fire models from experimental data using dynamics I-V curves. *Biological Cybernetics*, 99:361-370, 2008. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00422-008-0259-4>.