

INTRODUZIONE – LEZIONE 1

La **Neuroscienza** è definita (citando il fondamentale testo di Kandel et al.) come l'impresa di **comprendere i processi mentali** che ci permettono di percepire, agire, imparare e ricordare. In sostanza, cerca di spiegare l'organo più complesso: il cervello.

La **Neuroscienza Computazionale/Teorica** è lo **studio quantitativo** del cervello che utilizza strumenti della matematica, fisica, elettrochimica ed informatica con lo scopo di **scoprire i principi e i meccanismi** che guidano:

- Lo sviluppo e l'organizzazione autonoma (self-organization) del sistema nervoso
- La rappresentazione ed elaborazione dell'informazione (es. come un neurone codifica uno stimolo)
- Le abilità sensoriali, motorie e cognitive

Mentre la neuroscienza sperimentale raccoglie i dati, la neuroscienza teorica costruisce le teorie (i modelli) che spiegano quei dati e permettono di fare predizioni.

La modellizzazione cerca **teorie generali o principi esplicativi** e, come cita *Lord Kelvin*, la vera comprensione si ottiene solo quando si riesce a costruire un modello meccanico del soggetto. Se si riesce a costruire, si comprendono i meccanismi sottostanti; altrimenti no.

Tutte le principali tecniche di indagine del cervello richiedono un modello per l'interpretazione e, i metodi, si dividono in macroscopici e microscopici:

- **Imaging macroscopico:**
 - **fMRI** (risonanza magnetica funzionale) -> misura attività cerebrale indirettamente, rilevando i cambiamenti nel flusso sanguigno (segnale BOLD) associati all'attività neuronale
 - **EEG** (elettroencefalogramma) -> registra l'attività elettrica dei neuroni (potenziale post-sinaptico) tramite elettrodi posti sul cuoio capelluto, fornendo un'ottima risoluzione temporale.
- **Registrazioni microscopiche e ottiche**
 - **Microscopia** -> permette di visualizzare strutture cellulari e subcellulari
 - **Fluorescenti** -> uso di indicatori come i dye per il Calcio permette di visualizzare l'attività neuronale in tempo reale, poiché l'ingresso di calcio è un marcitore chiave del potenziale d'azione.
 - **Registrazioni elettriche (intra ed extra cellulari)** -> permettono di misurare direttamente i segnali elettrici di singoli neuroni o addirittura singoli canali ionici (tecnica patch clamp).

Tutti questi dati sono complessi ed è per questo che entra in gioco il 'modello' → il modello fornisce il contesto matematico/logico per interpretare, predire e suggerire delle manipolazioni.

Con modello, in neuroscienze, si intende una versione semplificata ed astratta di un sistema reale (neurone, sinapsi, microcircuito, popolazione neurale, sistema cerebrale intero o compartimento), da cui vengono eliminate deliberatamente molte caratteristiche considerate "non essenziali" per la domanda scientifica che si vuole affrontare.

Il concetto chiave è "**stripping away 'unnecessary' aspects**" (togliere gli aspetti "non necessari"): essendo il cervello troppo complesso per essere compreso nella sua interezza, un modello di successo si concentra solo sugli elementi e sulle interazioni che si ritiene siano essenziali per il fenomeno studiato.

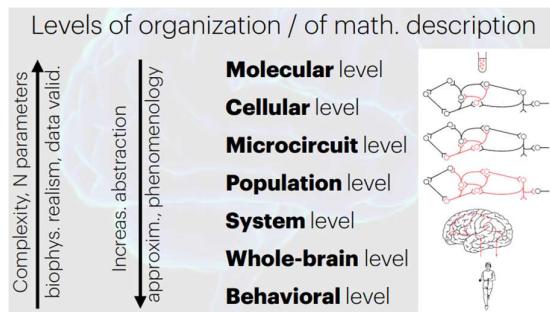
Non esiste un modello migliore in assoluto; esiste solo il modello **più utile** per rispondere a una specifica domanda scientifica, che bilancia **dettaglio** (precisione) e **trattabilità** (comprensibilità e capacità di simulazione).

La scelta del 'livello appropriato' dipende dalla domanda che si vuole porre: posso concentrarmi sul livello molecolare e della singola cellula o ampliare a livello di popolazione.

Il cervello è organizzato gerarchicamente, e la scelta del modello, quindi, dipende dal livello appropriato di descrizione/astrazione:

- Livello molecolare comprende la cinetica dei canali ionici e la dinamica dei recettori, con una complessità approssimativa molto alta
 - Il livello single – cell con tipi di modelli come Hodgkin-Huxley e i modelli Integrate-and-fire con una complessità medio alta
 - Microcircuito
 - Popolazione (gruppi di popolazione)
 - Sistema
 - Comportamento, ad esempio i modelli Bayesiani, con una complessità molto più bassa.
-
- **Aumento della complessità** → man mano che si procede verso il livello molecolare, aumentano i parametri e il realismo biofisico del modello

- **Aumento dell'astrazione** → man mano che si procede verso i livelli di Sistema e Comportamento, aumenta l'astrazione e la fenomenologia (descrizione del fenomeno, anziché dei meccanismi di base).



La Neuroscienza Computazionale si basa sulla **comprensione del cervello come un dispositivo di calcolo** (computing device) estremamente complesso, dove ‘computazione’ è la somma di due concetti: rappresentazione + dinamica.

- **Rappresentazione** = descrive come l'informazione è codificata dai neuroni e dalle reti neurali
- **Dinamica** = descrive come questa informazione viene processata, trasformata e trasmessa attraverso circuiti neurali nel tempo.

La Neuroscienza Computazionale ha già avuto un enorme successo nel descrivere l'evento elettrico fondamentale: ricordiamo il **modello di Hodgkin & Huxley** (1952) in cui la loro teoria, basata su equazioni matematiche, descrive in modo completo e quantitativo come i flussi ionici generano e propagano il potenziale d'azione → questo modello rimane, dopo oltre 70 anni, il più grande successo teorico-esplicativo delle neuroscienze.

Questo modello però presenta anche dei limiti importanti come il fatto che descrive solamente il soma/tronco assonale e non spiega la propagazione reale nei dendriti e negli assoni ramificati oppure il fatto che descrive esperimenti brevi (pochi minuti) ma non cattura fenomeni su scale di ore/giorni.

Per superare a queste limitazioni, servono modelli estesi che includano la dinamica a più scale temporali (da ms a giorni) MA, anche se avessimo il connettoma completo (numero, posizione e tipo di tutte le sinapsi), questo non basterebbe comunque a capire il funzionamento del sistema nervoso per diversi motivi, ad esempio:

- Mancano informazioni sulle forze sinaptiche (pesi reali, plasticità)
- Mancano i neuromodulatori e la loro dinamica spazio-temporale
- Mancano i meccanismi di regolazione dell'eccitabilità a lungo termine

NEURONI BASATI SULLA CONDUTTANZA – LEZIONE 2 & 3

Il cervello umano si presenta davanti a noi come uno degli oggetti più sconcertanti dell'universo osservabile: circa 86–100 miliardi di neuroni, un numero di sinapsi che oscilla tra 10^{15} e forse 10^{16} , una lunghezza totale di assoni corticali che, se distesi, supererebbe abbondantemente le quattrocentomila chilometri. Ogni singolo neurone piramidale di corteccia può ricevere da ottomila a centomila contatti sinaptici provenienti da decine di migliaia di altri neuroni, distribuiti lungo un albero dendritico di straordinaria ramificazione e lungo un assone che può estendersi per centimetri o addirittura per metri.

Di fronte a questa scala spaventosa sorgono immediatamente due domande opposte e complementari, che attraversano come un filo rosso tutto il corso:

- Questa complessità è un residuo evolutivo, un accumulo di “bug” e compromessi storici che potremmo in linea di principio semplificare drasticamente senza perdere le funzioni principali? oppure
- Questa complessità è invece una feature essenziale, un requisito ineludibile per realizzare le capacità computazionali, la robustezza, la flessibilità e l'efficienza energetica che caratterizzano il sistema nervoso dei mammiferi superiori?

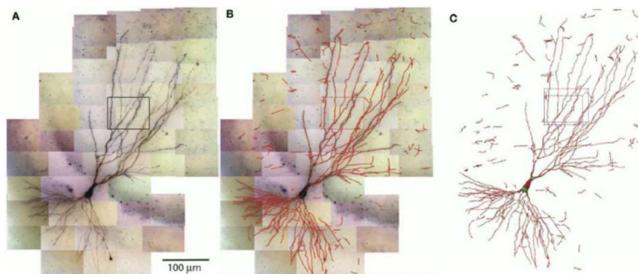
Non esiste, al momento, una risposta definitiva e universalmente accettata. Esistono però due grandi scuole di pensiero che convivono, spesso in tensione creativa, nella comunità della computational neuroscience contemporanea: da un lato c'è chi sostiene che gran parte della morfologia dendritica elaborata (diversità tipologica dei neuroni, distribuzione non uniforme dei canali ionici lungo i dendriti, mielinizzazione segmentata ecc.) siano aspetti che potremmo approssimare con modelli molto più semplici senza perdere le proprietà computazionali macroscopiche rilevanti.

Dall'altro lato troviamo invece la posizione, oggi in forte rinascita, secondo cui la morfologia fine (computazione dendritica locale, spike dendritici, back-propagation attiva dei potenziali d'azione, democrazia sinaptica tra sinapsi prossimali e distali) costituiscono meccanismi fondamentali che non possono essere catturati fedelmente da modelli semplificati.

Morfologia e Ricostruzione digitale → la diversità della forma neurale (morfologia) è un aspetto chiave: “does it matter?” (importa?). Il lavoro di *Ramon y Cajal* e le sue illustrazioni (come la cellula di Purkinje) hanno dimostrato l'enorme diversità e complessità dei neuroni.

La **forma** di un neurone (piramidale, stellato ecc.) **determina le sue proprietà elettriche e come si connette** (es. il neurone piramidale LV ha dendriti basali e apicali che raccolgono input da strati diversi).

La ricostruzione digitale delle morfologie neuronali (come mostrato nell'immagine) è un processo tecnico cruciale e si tratta di tracciare la forma esatta di un neurone da immagini microscopiche per creare un modello 3D, essenziale per la simulazione della Teoria del Cavo.



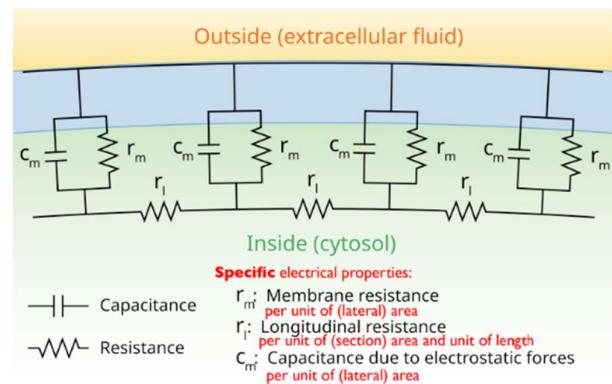
TEORIA DEL CAVO – modello matematico fondamentale

La teoria del cavo è un modello che permette di descrivere **come si propaga il segnale elettrico lungo i prolungamenti neuronali** (dendriti ed assoni).

Modella l'assone o il dendrite come un circuito elettrico equivalente in cui il neurone viene visto come un **cavo elettrico immerso in un fluido conduttore**.

Il circuito è composto da tre elementi chiave, presenti sulla membrana o nel citoplasma:

- **Resistenza di membrana** (r_m): Rappresenta la resistenza della membrana al flusso ionico (dovuta principalmente ai canali ionici).
- **Capacitanza di membrana** (c_m): Rappresenta la capacità della membrana di accumulare cariche elettriche.
- **Resistenza assiale/longitudinale** (r_i): La resistenza longitudinale al flusso di corrente all'interno del citoplasma.



$$c = 1 \mu F cm^{-2} \quad r_m = 20 k\Omega cm^2 \quad r_i = 200 \Omega cm$$

$$cr_m = 1 \mu F cm^{-2} 20 k\Omega cm^2 = 20 ms$$

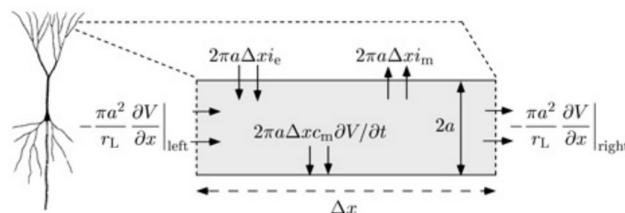
L'equazione differenziale parziale del cavo descrive **come il potenziale di membrana V varia nello spazio (x) e nel tempo (t) lungo il prolungamento neurale**, collegando l'anatomia (r_m, c_m, r_i):

$$\left(\frac{r_m}{r_i} \right) \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} - r_m c_m \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} - V(x, t) = 0$$

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} = \frac{\partial V}{\partial T} + V(X, T)$$

$$X = x/\lambda$$

$$T = t/\tau_m$$



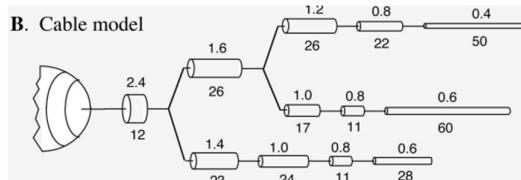
L'equazione del cavo è necessaria perché descrive la **propagazione passiva** (cioè senza l'intervento di canali ionici attivi, come quelli del potenziale d'azione) del segnale elettrico ed è fondamentale per capire **come i segnali ricevuti sui dendriti** (chiamati potenziali post-sinaptici) **si attenuano nel tempo e nello spazio mentre viaggiano verso il corpo cellulare**.

Essa introduce due parametri chiave, la **costante di spazio (λ)** e la **costante di tempo (τ_m)**.

Modelli a conduttanza multi-compartmentali → questi modelli rappresentano l'evoluzione del modello passivo della Teoria del Cavo in cui vengono utilizzate le stesse proprietà elettriche del cavo ma il neurone viene suddiviso in molti piccoli segmenti (o compartmenti).

A differenza del cavo passivo, in questi modelli viene aggiunta la Conduttanza (g) che rappresenta i canali ionici attivi (come Na e K di Hodgkin-Huxley) che generano il potenziale d'azione.

Questa divisione in compartmenti permette di modellare la complessa morfologia dendritica (come si ramifica) e di assegnare diverse proprietà elettriche (diversi tipi di canali ionici) a diverse parti del neurone, creando così dei modelli più realistici.



Quando si passa dal modello a singolo compartmento (punto neurone) a quello multi-compartmentale, cambia radicalmente il tipo di domande che possiamo porci e sono le stesse che si pongono oggi i laboratori che studiano la computazione dendritica, la plasticità strutturale, le basi cellulari delle malattie neurodegenerative

Il simulatore 'NEURON' è lo strumento software utilizzato per eseguire questi complessi modelli comportamentali, progettato per modellare singoli neuroni o reti di neuroni (networks of neurons).

Strategia dell'**Human Brain Project (HBP)** per la *Simulazione* → il progetto HBP ha adottato un approccio complesso e multimodale per ricostruire e simulare un microcircuito corticale (un piccolo blocco di tessuto cerebrale) e questo processo è stato definito come 'approccio algoritmico complementare' che combina i dati sperimentali ed i principi biologici. Il messaggio però è chiaro: anche un modello così dettagliato rischia di rimanere insufficiente se non cattura le regolazioni biochimiche lente, la plasticità su scale di ore/giorni, la neuromodulazione diffusa e le differenze quantitative tra specie (es. ratto vs umano).

Termini fondamentali di base della biologia computazionale:

- **Genoma** → è l'intero set di istruzioni genetiche (DNA) contenuto in un organismo
- **Genomica** → è lo studio della struttura, funzione, evoluzione e mappatura dei genomi
- **Proteoma** → è l'intero set di proteine espresso da un organismo, una cellula o un tessuto in un dato momento e sotto delle specifiche condizioni
- **Proteomica** → è lo studio del proteoma, focalizzandosi sulle strutture, le funzioni e le modifiche di queste proteine.
- **Connettoma** → è la mappa completa di tutte le connessioni (sinapsi) neurali all'interno di un sistema nervoso (es. regione cerebrale o intero cervello)
- **Connettomica** → è lo studio della mappatura e dell'analisi di queste connessioni neurali

La comprensione in Neuroscienze si ottiene tramite la **sintesi**, non solo l'enumerazione o la classificazione → con sintesi si intende costruire un modello funzionante che costringe a capire le regole ed i principi di interazione tra le parti.

La **simulazione** risulta essenziale per scoprire dati mancanti (missing data) che non possono essere misurati direttamente in laboratorio ed il modello simulato funge da **database di conoscenza digitale**, dove i ricercatori possono testare ipotesi e predizioni.

Le teorie (e i modelli) dovrebbero essere il più semplici possibili, ma non più semplici del necessario allo stesso tempo: se la simulazione è un'esatta riproduzione (brute-force simulation) del cervello ("mappa 1-a-1), sorge la domanda 'dov'è la teoria?", in quanto un modello identico alla realtà non fornisce una spiegazione concettuale.

Inoltre, se un modello altamente dettagliato fallisce, è quasi impossibile capire quale specifica parte microscopica sia sbagliata, rendendo difficile la correzione.

MODELLO COMPARTIMENTALI IN NEUROSCIENZA

La distinzione tra modelli a singolo compartmento (single-compartment) e modelli multi compartmentali (multi-compartment) rappresenta uno dei passaggi concettuali e tecnici più importanti nella modellistica realistica dei neuroni. Non si tratta solo di una differenza di dettaglio computazionale, ma di una scelta che cambia radicalmente quali fenomeni biologici possiamo studiare, quali domande possiamo porci e quali limitazioni dobbiamo accettare.

Illustriamo **due approcci principali per modellare l'attività elettrica dei neuroni**, entrambi che utilizzano circuiti elettrici equivalenti per rappresentare le proprietà della membrana neuronale.

1. Modello a singolo compartimento – soma attivo

Si tratta della rappresentazione più semplice di un neurone in cui, l'intero neurone, o in questo caso specifico il soma (corpo cellulare), viene trattato come un unico punto elettrico, ovvero come una piccola sfera, in cui si assume che il potenziale di membrana sia uniforme in tutto il volume: la tensione di membrana V è la stessa in ogni punto del soma, dei dendriti e dell'assone iniziale.

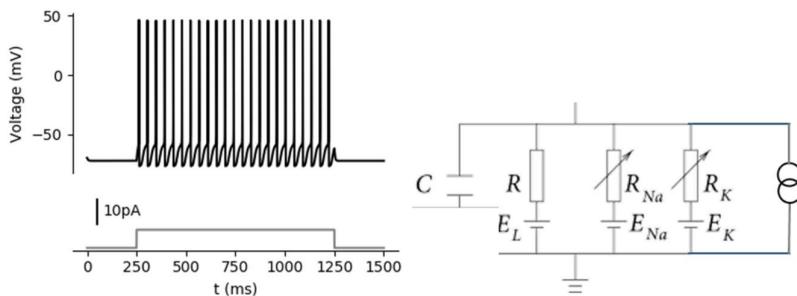


La figura mostra che il circuito elettrico è di tipo Hodgkin-Huxley (HH) e il grafico mostra la risposta tipica del modello HH, ovvero quando una corrente di stimolazione iniettata (qui 10pA) supera una soglia, il modello genera una sequenza di Potenziali d'azione (spikes), simulando il pattern di scarica del neurone.

Questo tipo di modello presenta diversi vantaggi principali:

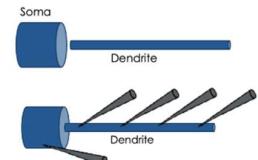
- Estremamente veloce da simulare
- Pochi parametri da fissare
- Facile da analizzare matematicamente

Però non esiste alcuna distinzione spaziale, quindi una sinapsi sul dendrite distale, secondo questo modello, ha lo stesso effetto immediato di una sinapsi sul soma. Non esiste inoltre un filtraggio spazio-temporale, quindi gli input distali arriverebbero al soma esattamente come quelli prossimali (solo con diversa ampiezza, ma senza ritardo o distorsione di forma) ecc.



2. Modelli multi-compartmentale (ball + stick)

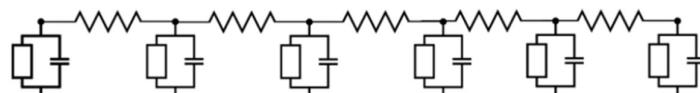
Il modello a più compartmenti è una rappresentazione più realistica, essenziale per modellare la complessa geometria (dendriti e assoni) e le proprietà di propagazione.



Il neurone non è più quindi un singolo punto, ma viene diviso in una serie di segmenti discreti (compartmenti), ciascuno rappresentato da un circuito equivalente e ognuno con la propria tensione di membrana V .

Qui le estensioni ramificate (dendriti) e l'assone vengono modellati come una catena di compartmenti cilindrici e questi compartmenti risultano essere collegati da resistenze assiali che rappresentano la resistenza al flusso di corrente lungo l'interno della struttura (citoplasma).

Il vantaggio di questo modello rispetto a quello precedente è che consente di simulare la propagazione dei segnali (potenziali post-sinaptici e potenziali d'azione) lungo la struttura e l'integrazione temporale dei segnali sinaptici, anche se in questo modo il tempo di calcolo aumenta di 2-4 ordini di grandezza, sono presenti molti più parametri da fissare e comporta una difficoltà di validazione sperimentale.



Il docente (Michele Giuliano) usa esattamente questa dicotomia per introdurre l'intera parte pratica su NEURON: parte dal single-compartment passivo, passa al single-compartment attivo e poi introduce il ball-and-stick (soma + dendrite cilindrico) come primo modello multi-compartmentale; infine, spinge verso morfologie reali importanti e distribuzione non uniforme dei canali.

Il messaggio chiaro è: "se vuoi capire il cervello come sistema di calcolo di alto livello, spesso i single-compartment sono sufficienti e anzi preferibili. Ma se vuoi capire come il cervello realizza quel calcolo a livello cellulare e subcellulare, quasi sempre devi passare ai modelli multicompartimentali".

SEMPLIFICAZIONE DEI MODELLI NEURALI – Integrate & Fire (Lezione 4)

Dopo aver costruito, nelle lezioni precedenti, modelli di neuroni sempre più ricchi di realismo biologico – partendo dai canali ionici voltaggio-dipendenti del modello Hodgkin–Huxley, passando per la teoria del cavo passivo e attivo, fino alle ricostruzioni multicompartmentali dettagliate con NEURON – il corso compie ora una svolta deliberata e consapevole verso la **semplificazione**.

Il messaggio centrale della lezione è chiaro e programmatico: aver aggiunto realismo biophysico è stato necessario per ancorare le descrizioni matematiche alla realtà sperimentale, ma non è sempre la strada migliore per comprendere i fenomeni che davvero ci interessano. Spesso, **ridurre** un modello complesso ai suoi elementi essenziali può produrre una descrizione **esplicativa** molto più potente, più comprensibile e più trattabile computazionalmente.

Perché semplificare? I criteri decisionali che guidano la decisione su quanto semplificare e dove fermarsi:

- **Disponibilità dei dati** → non è sempre possibile vincolare in modo affidabile tutti i parametri di un modello estremamente complesso. Molti parametri (conduttanze massime, cinetiche di gating, posizioni spaziali dei canali ecc.) sono difficili da misurare con precisione in esperimenti reali, specialmente nei neuroni mammiferi adulti. Un modello troppo ricco di parametri liberi rischia di diventare sotto-determinabile.
- **Tipo di analisi desiderata** → se l'obiettivo è studiare le proprietà collettive di grandi reti neuronali (emergenza di oscillazioni, stati di sincronia, transizioni di fase, codifica della popolazione, stati di working memory, balanced excitation–inhibition, ecc.), allora concentrarsi sui dettagli di singolo neurone può essere controproducente. Modelli più semplici permettono di simulare reti di decine di migliaia (o milioni) di unità in tempi ragionevoli.
- **Risorse computazionali** → è una realtà pratica, per poter studiare la dinamica di rete su scale lunghe (secondi, minuti) o con molte ripetizioni statistiche, la semplicità diventa obbligatoria.
- **Livello di spiegazione desiderato** → se vogliamo prevedere cosa succede a un neurone quando viene applicato un neuromodulatore specifico (es. acetilcolina, noradrenalina ecc.) o quando viene bloccato farmacologicamente un certo tipo di canale, allora è indispensabile mantenere una corrispondenza diretta tra parametri del modello e elementi fisici reali (conduttanze specifiche, cinetiche di gating). In questi casi, un modello troppo semplificato perde potere predittivo. Se invece vogliamo capire fenomeni emergenti di rete che non dipendono in modo critico dai dettagli microscopici dell'AP generation, allora la semplificazione radicale diventa un vantaggio.

In sintesi: non esiste un livello di dettaglio “giusto” in assoluto. La scelta dipende dalla domanda scientifica posta, dai dati disponibili, dalle risorse e dal tipo di insight che si cerca.

Vediamo il passaggio dai modelli neuronali dettagliati (come H&H o i modelli multi-compartmentali) a modelli ridotti e semplificati, focalizzandoci sul modello Integrate-and-Fire (I&F).

Ridurre un modello complesso ai suoi elementi essenziali lo rende più facile da comprendere e da usare per spiegare fenomeni di base.

L'obiettivo finale è quindi quello di studiare i fenomeni emergenti non-intuitivi che si manifestano in grandi reti di neuroni attraverso delle simulazioni che utilizzano modelli neuronali semplici (veloci da simulare), cruciali per la fattibilità computazionale.

Il cuore della lezione è l'introduzione al modello Integrate-and-Fire (IF), nella sua variante più classica: il **Leaky Integrate-and-Fire (LIF)**.

Semplificazione della generazione del PA: INTEGRATE – AND -FIRE MODEL(s)

Il modello **Integrate-and-Fire** è un modello semplificativo della generazione del potenziale d'azione in un neurone, in cui il neurone viene rappresentato come un circuito **RC** (resistenza-capacità). In questo modello, la dinamica del potenziale di membrana viene descritta come **l'integrazione della corrente in ingresso**, con una **perdita passiva** (“leak”) verso il potenziale di riposo, e il comportamento *non* lineare dello spike viene introdotto artificialmente tramite due elementi fondamentali: una **soglia di attivazione fissa** θ , che determina il momento in cui il neurone genera uno spike, e un **meccanismo di reset** del potenziale di membrana, che riporta il valore a un livello inferiore subito dopo lo spike, simulando anche il periodo refrattario.

In particolare, la membrana neuronale è descritta dai seguenti elementi:

- C_m → capacità di membrana
- R_m → resistenza di membrana (data da $1/G$, dove G è la conduttanza di Leak)
- E_m (Batteria) → il potenziale di riposo
- I_{ext} → sorgente di corrente esterna che viene applicata al neurone

La dinamica del potenziale di membrana $V(t)$ è governata da un'equazione differenziale che descrive un circuito RC passivo, ottenuta applicando la **legge di Kirchhoff**:

$$C \frac{dV}{dt} = G (E - V) + I_{ext}$$

L'equazione descrive come il neurone integra (accumula) le cariche in ingresso (I_{ext}) e quelle che fluiscono attraverso i canali passivi (correnti di Leak), facendo sì che il potenziale di membrana $V(t)$ si muova verso il potenziale di riposo E con una costante di tempo $\tau = C/G$.

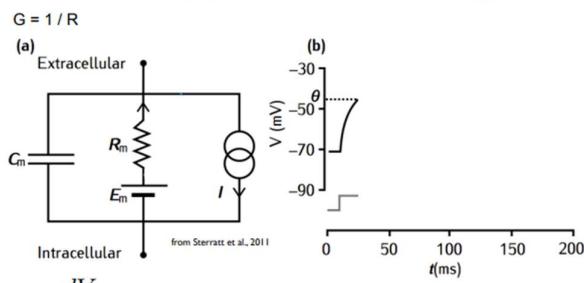
Il comportamento *non* lineare associato alla generazione dello spike non emerge dalla dinamica del modello, ma viene introdotto artificialmente attraverso la cosiddetta **regola di Fire e Reset**. Nei neuroni biologici, infatti, il potenziale d'azione è un fenomeno fortemente non lineare, dovuto all'apertura dei canali ionici voltaggio-dipendenti del sodio e del potassio; tali meccanismi attivi non sono esplicitamente modellati nell'Integrate-and-Fire.

Per questo motivo si introduce una **soglia di attivazione fissa θ** : quando il potenziale di membrana $V(t)$ raggiunge o supera tale valore, il neurone viene considerato come scaricante e si genera uno spike, inteso come evento discreto e binario.

Immediatamente dopo lo spike, al **tempo t^*** , il potenziale di membrana viene forzato (clamped) a un **valore iperpolarizzato H** , spesso coincidente con il potenziale di riposo E_m o inferiore. Il potenziale rimane fissato a questo valore per un intervallo di **tempo τ_{arp}** , durante il quale il neurone non può generare nuovi spike, simulando il **periodo refrattario assoluto biologico** che nei neuroni reali è dovuto all'inattivazione dei canali del sodio, all'apertura dei canali del potassio e all'impossibilità fisica di generare subito un nuovo potenziale d'azione (significa che viene bloccato artificialmente a quel valore, indipendentemente dalle correnti in ingresso o dall'equazione differenziale).

→ siccome l'integrate-and-fire non ha canali ionici, questo comportamento viene imitato con una regola artificiale.

Integrate-and-Fire model(s)



$$G = 1/R$$

$$(a)$$

$$\text{Extracellular}$$

$$R_m$$

$$C_m$$

$$E_m$$

$$I$$

$$(b)$$

$$V (mV)$$

$$\theta$$

$$t (ms)$$

$$from Sterratt et al., 2011$$

$$C \frac{dV}{dt} = G (E - V) + I_{ext} \quad if \quad V < \theta$$

$$t^* \text{ spike}, \quad V(t^*) \leftarrow H \quad V(t) \text{ fixed at } H, \quad t \in [t^*; t^* + \tau_{arp}]$$

Leaky INTEGRATE – AND – FIRE MODEL (LIF)

Si tratta del modello I&F visto sopra ma con il termine 'leaky' (con perdite) che deriva dalla presenza della conduttanza di Leak (G) nel circuito equivalente RC, che permette al potenziale di membrana di decadere verso il potenziale di riposo (E) in assenza di stimolazione.

Vediamo due simulazioni del potenziale di membrana (V) di un singolo neurone LIF in risposta a diversi livelli di stimolazione (impliciti nella frequenza di scarica):

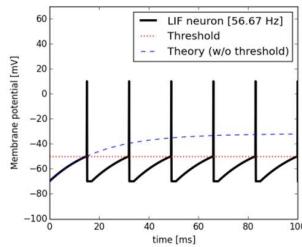
1. Firing ad alta frequenza (56.67 Hz)

La linea nera rappresenta il potenziale di membrana che aumenta rapidamente a causa di una forte stimolazione di corrente che, una volta raggiunta la soglia, fa sì che si innesci un potenziale d'azione (spike), rappresentato dal picco verticale.

Dopo ogni spike, il potenziale viene immediatamente riportato al valore di reset H , appena sotto il potenziale di riposo. La stimolazione è sufficientemente forte da far raggiungere la soglia molto velocemente (circa 17.6 ms), risultando in un treno di scarica regolare ad alta frequenza → quindi il 'firing ad alta frequenza' significa che il neurone produce un treno regolare di spike molto ravvicinati, perché l'integrazione della corrente è rapidissima.

La linea blu tratteggiata è rappresentata invece il potenziale che il circuito RC avrebbe raggiunto se non ci fosse stata la regola della soglia e del reset e permette di capire quanto il potenziale 'tenderebbe' a salire con quella stimolazione.

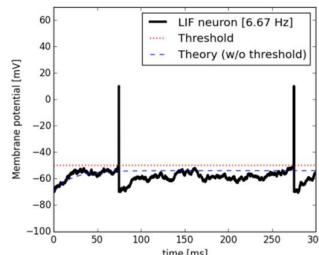
In altre parole, mostra il valore asintotico verso cui il potenziale tenderebbe solo per effetto passivo della corrente applicata, quindi il potenziale ‘vorrebbe’ salire molto di più ma la regola di fire e reset lo interrompe continuamente.



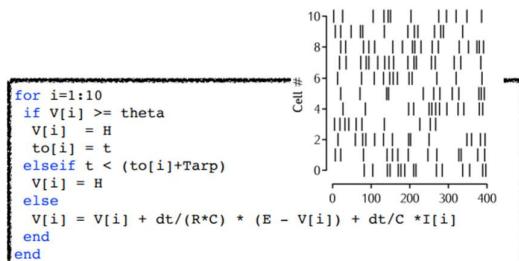
2. Firing a bassa frequenza (6.67 Hz)

In questa simulazione la stimolazione è molto più debole o fluttuante (potrebbe essere una corrente con rumore) ed il potenziale oscilla lentamente intorno al potenziale di riposo (circa -60mV).

In questo caso la soglia viene raggiunta solo occasionalmente (a 50 ms e 300 ms) e il tempo tra uno spike e l’altro è molto lungo (circa 250 ms), riflettendo una frequenza di scarica bassa.



In un’altra simulazione, in cui si ha una rete di neuroni LIF non interagenti (identici), si osserva un codice in pseudolinguaggio che simula questo sistema più complesso:



Il codice in pseudolinguaggio implementa la dinamica LIF per un insieme di $N = 10$ neuroni (indice $i = 1$ a 10) in modo parallelo (vettoriale):

- **for $i=1:10$** : Il ciclo itera su tutti i neuroni della rete.
- **if $V[i] \geq \theta$** : Se il neurone i raggiunge la soglia, scatta lo spike e il potenziale viene resettato a H .
- **elseif $t < (t_0[i] + T_{arp})$** : Se il neurone i è nel suo periodo refrattario, il potenziale rimane fisso a H .
- **else** : Se nessuna delle condizioni precedenti è vera, il neurone i integra la corrente $I[i]$ secondo l’equazione LIF (l’unica differenza rispetto alla slide precedente è la notazione compatta: $\frac{1}{RC}$ al posto di $\frac{G}{C}$).

L’output di questa simulazione di rete di neuroni è rappresentato da un Raster Plot (grafico a rastrello) in cui sull’asse Y si identifica il neurone simulato (dal 1 al 10), nell’asse X si rappresenta il tempo e le barrette verticali rappresentano i potenziali d’azione (spike).

Nel raster plot si osserva che tutti i 10 neuroni hanno un pattern di scarica casuale ma simile (le barre non sono allineate verticalmente): se i neuroni sono identici, la variabilità temporale tra le loro scariche suggerisce che la stimolazione ($I[i]$) è probabilmente **dovuta ad una corrente con rumore (stocastica)**.

Studiare queste reti non interagenti è il primo passo per poi introdurre le sinapsi (interazioni) ed analizzare fenomeni collettivi come l’**oscillazione** o la **sincronizzazione** della rete.

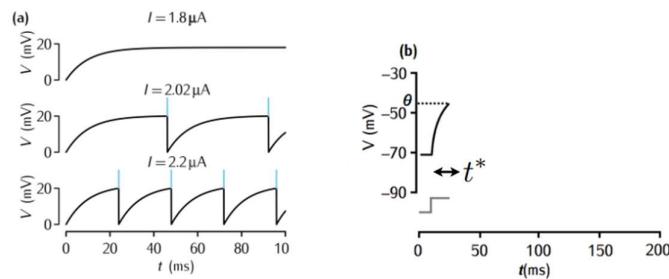
LA CURVA FREQUENZA – CORRENTE (DC) nel modello LIF

Approfondiamo la relazione fondamentale tra la **frequenza di scarica** (f) di un neurone Leaky Integrate-and-Fire (LIF) e **l’intensità della corrente continua (DC) di stimolazione** (I_0), nota come **curva $f - I$** .

La **curva $f - I$** è uno strumento essenziale in neuroscienza computazionale, in quanto descrive la relazione tra la frequenza di scarica di un neurone Leaky Integrate-and-Fire (LIF) e l’intensità della corrente continua di stimolazione I_0 . In altre parole, **mostra come un neurone trasforma l’ampiezza di un segnale in ingresso nella frequenza dei suoi spike in uscita**.

Nel modello LIF, il neurone è schematizzato come un circuito RC “leaky”: la capacità di membrana C_m immagazzina carica, mentre la resistenza R_m provoca una perdita continua, impedendo al potenziale di crescere all’infinito e stabilizzandolo vicino al potenziale di riposo. Quando la corrente esterna I_{ext} porta il potenziale di membrana V a raggiungere la soglia V_{th} , il neurone genera uno spike e il potenziale viene immediatamente riportato al valore di reset H . Subito dopo, durante un periodo refrattario τ_{arp} , il neurone non può generare ulteriori spike.

Se la corrente applicata è maggiore, il potenziale raggiunge la soglia più rapidamente, riducendo l'intervallo tra spike consecutivi e aumentando la frequenza di scarica.



La **curva f-I** descrive proprio questa relazione: **correnti più elevate producono frequenze di spike maggiori**, mentre **correnti più basse producono frequenze più ridotte**. Questo strumento è fondamentale in neuroscienza computazionale perché permette di capire come i neuroni codificano l'intensità dei segnali in ingresso nella frequenza degli spike.

Nei neuroni, esiste una **corrente minima necessaria per generare uno spike**, chiamata **rheobase**. Questa corrente rappresenta il valore più basso di stimolazione costante in grado di portare il potenziale di membrana a superare la soglia di attivazione. Se la corrente applicata è inferiore alla rheobase, il potenziale sale leggermente ma non raggiunge mai la soglia, e di conseguenza il neurone rimane inattivo. La rheobase è quindi fondamentale per determinare la sensibilità del neurone agli stimoli e costituisce il punto di partenza della curva f-I: sotto questa corrente la frequenza di firing è zero, mentre correnti superiori alla rheobase generano una frequenza di spike crescente all'aumentare della stimolazione.

Equazione differenziale del LIF (si tratta del classico RC che si carica verso un valore finale):

$$C \frac{dV}{dt} = G(E - V) + I_{\text{ext}}$$

dove:

C = capacità di membrana

G = 1/R = conduttanza di perdita ("leak")

E = potenziale di equilibrio di membrana

I_{ext} = corrente esterna (costante in questo caso)

V = potenziale di membrana

L'equazione si risolve come un'equazione del primo ordine lineare in cui la soluzione è V(t):

$$V(t) = E + \frac{I_0}{G} (1 - e^{-\frac{G}{C}t})$$

'E' è il livello di partenza naturale del neurone, senza corrente, e con la corrente I_0 il neurone si avvicina ad un nuovo equilibrio → più corrente = più alto potenziale.

$$V_\infty = E + \frac{I_0}{G}$$

La costante di tempo è:

$$\tau = \frac{C}{G}$$

dove C è la capacità della membrana e G è la conduttanza, ed indica che più la membrana è 'capacitiva' (grande C) o poco permeabile (G piccolo), più lentamente si carica.

Questo perché:

- Se C è grande, la membrana può immagazzinare molta carica, quindi ci vuole più tempo perché il potenziale cambi (si dice che la membrana si carica lentamente)
- Se G è piccola, la membrana è poco permeabile e le cariche scorrono lentamente, quindi la membrana si carica in modo lento.

Lo spike avviene quando:

$$V(t^*) = V_{\text{th}}$$

dove

- $V(t^*)$ è il valore della membrana al tempo t^*
- V_{th} è la soglia di attivazione.

Noi vogliamo trovare il tempo t^* tale che $V(t^*) = V_{\text{th}}$, quindi calcolare a che istante il potenziale di membrana, partendo dal valore di reset o dal valore di riposo, raggiunge la soglia. Per farlo, la sostituiamo nella equazione e risolviamo passo-passo:

1. Mettiamo la soglia nella soluzione:

$$V_{\text{th}} = E + \frac{I_0}{G} \left(1 - e^{-t^*/\tau} \right).$$

2. Portiamo dall'altra parte E per sottrarlo ($V_{\text{th}} - E$ ci indica la soglia misurata rispetto al punto di equilibrio della membrana):

$$V_{\text{th}} - E = \frac{I_0}{G} \left(1 - e^{-t^*/\tau} \right)$$

3. Moltiplichiamo e dividiamo per G/I_0 per rendere l'esponenziale da solo:

$$\frac{G(V_{\text{th}} - E)}{I_0} = 1 - e^{-t^*/\tau}.$$

4. Portiamo l'esponenziale da una parte:

$$e^{-t^*/\tau} = 1 - \frac{G(V_{\text{th}} - E)}{I_0}$$

Qui è importante osservare la condizione fisica derivante dal fatto che il termine di sinistra è un esponenziale negativo e per definizione, un esponenziale di questo tipo ha come proprietà fondamentali che:

- È sempre positivo (>0)
- È sempre minore o uguale a 1 (≤ 1 , per ogni $t \geq 0$)

Quindi, per coerenza fisica, anche il membro destro deve rispettare queste proprietà ed essere tra 0 e 1:

$$1 - \frac{G(V_{\text{th}} - E)}{I_0} \in (0, 1) \implies I_0 > G(V_{\text{th}} - E) \quad \rightarrow \text{questo è il RHEOBASE: se } I_0 \text{ è minore di questa soglia, il neurone non raggiunge mai } V_{\text{th}}.$$

5. Prendiamo il logaritmo (ovvero si applica $-\ln$ perché c'è $-t^*/\tau$ nell'esponente):

$$-\frac{t^*}{\tau} = \ln \left(1 - \frac{G(V_{\text{th}} - E)}{I_0} \right)$$

6. Moltiplichiamo per $-\tau$:

$$t^* = -\tau \ln \left(1 - \frac{G(V_{\text{th}} - E)}{I_0} \right)$$

Per arrivare a scriverla nel modo equivalente a come la troviamo nelle slide, usiamo la regola per cui $-\ln(1-x) = \ln(\frac{1}{1-x}) = \ln(\frac{I_0}{I_0 - G(V_{\text{th}} - E)})$, ottenendo così:

$$t^* = \tau \ln \left(\frac{I_0}{I_0 - G(V_{\text{th}} - E)} \right)$$

che è equivalente a quella sulle slide (ricorda che $E - V_{\text{th}} = -(V_{\text{th}} - E)$):

$$t^* = \frac{C}{G} \log \left(\frac{I_0}{G(E - V_{\text{th}}) + I_0} \right)$$

Un neurone LIF, una volta raggiunta la soglia, spara uno spike e poi sta fermo per un periodo refrattario τ_{arp} , quindi il **periodo totale tra uno spike e il successivo T(I)** è:

$$T(I) = t^* + \tau_{\text{arp}}$$

mentre la frequenza è il reciproco:

$$f(I) = \frac{1}{T(I)} = \frac{1}{\tau_{\text{arp}} + t^*}$$

in cui, esplicitando t^* :

$$f(I) = \frac{1}{\tau_{\text{arp}} + \tau \ln \left(\frac{I_0}{I_0 - G(V_{\text{th}} - E)} \right)}.$$

Corrente minima (Rheobase):

Se I_0 è troppo piccola, il neurone non raggiunge mai la soglia.

Allo steady state abbiamo:

$$V_\infty = E + \frac{I_0}{G}$$

dove V_∞ descrive il potenziale allo steady-state (equilibrio asintotico), che la membrana raggiunge quando applichiamo una corrente in ingresso costante.

Affinché ci sia almeno un spike: $V_\infty \geq V_{th}$
quindi la corrente minima deve essere:

$$I_{\text{rheobase}} = G(V_{th} - E)$$

Per $V_\infty = V_{th} \rightarrow I = G(V_{th} - E)$ che è la corrente per cui, in un tempo infinito, la tensione della membrana avvicinerebbe asintoticamente V_{th} senza mai raggiungerla.

Mentre se $I_0 < I_{\text{rheobase}}$, t^* diverge (logaritmo non definito), cioè il neurone **non spara mai**:

Nel modello Leaky Integrate-and-Fire, il tempo necessario perché il potenziale di membrana raggiunga la soglia, indicato come t^* , è spesso calcolato tramite un'espressione che include il logaritmo naturale. Tuttavia, il logaritmo $\ln(x)$ è definito solo per valori positivi (se $x > 0$), quindi se la corrente di stimolazione I_0 è inferiore alla corrente minima necessaria, chiamata **rheobase**, il termine all'interno del logaritmo diventa negativo o nullo e l'equazione non è più definita. Questo significa che t^* diverge, ossia cresce all'infinito, e il potenziale di membrana non raggiunge mai la soglia: in altre parole, il neurone non spara mai. Questo fenomeno spiega matematicamente l'esistenza della rheobase: al di sotto di questa corrente minima, il neurone resta inattivo perché la dinamica del modello non permette al potenziale di superare la soglia.

→ secondo l'equazione del modello, se t^* diverge all'infinito, il potenziale non riesce mai a raggiungere la soglia perché la corrente è troppo piccola.

Caso di correnti molto grandi:

Quando la corrente di stimolazione è molto maggiore della rheobase, ossia $I_0 \gg I_{\text{rheobase}} = G(V_{th} - E)$, il comportamento del neurone Integrate-and-Fire si semplifica notevolmente.

In questo caso il potenziale di membrana raggiunge la soglia molto rapidamente dopo ogni reset, e il tempo trascorso nel periodo refrattario τ_{arp} può essere trascurato rispetto all'intervallo tra gli spike (poniamo $\tau_{arp} \sim 0$).

Di conseguenza, il neurone genera un treno di spike molto regolare e ad alta frequenza, in cui l'interspike interval dipende quasi esclusivamente dalla corrente in ingresso. Questo scenario è utile perché permette di calcolare la frequenza di firing in modo semplice, assumendo che il neurone raggiunga subito la soglia dopo ogni reset senza essere limitato dalla fase refrattaria.

La formula del tempo fino allo spike era:

$$t^* = \frac{C}{G} \ln \left(\frac{I_0}{I_0 - G(V_{th} - E)} \right)$$

Per correnti molto grandi però ($I_0 \gg G(V_{th} - E)$), possiamo riscrivere così:

$$t^* = \frac{C}{G} \ln \left(1 + \frac{G(V_{th} - E)}{I_0} \right)$$

Quando $x \ll 1$, vale la regola matematica:

$$\ln(1 + x) \approx x$$

Qui:

$$x = \frac{G(V_{th} - E)}{I_0} \ll 1$$

Quindi:

$$t^* \approx \frac{C}{G} \cdot \frac{G(V_{th} - E)}{I_0} = \frac{C(V_{th} - E)}{I_0} = -C \frac{(E - V_{th})}{I_0}$$

Frequenza in funzione di $I_0 \rightarrow$ frequenza senza tempo refrattario:

$$f(I_0) \approx \frac{1}{t^*} = \frac{I_0}{C(V_{th} - E)}$$

→ La frequenza di scarica di un neurone Leaky Integrate-and-Fire dipende dalla corrente di stimolazione I_0 .

Trascurando il tempo refrattario, per correnti molto superiori alla rheobase la frequenza può essere approssimata come quella sopra.

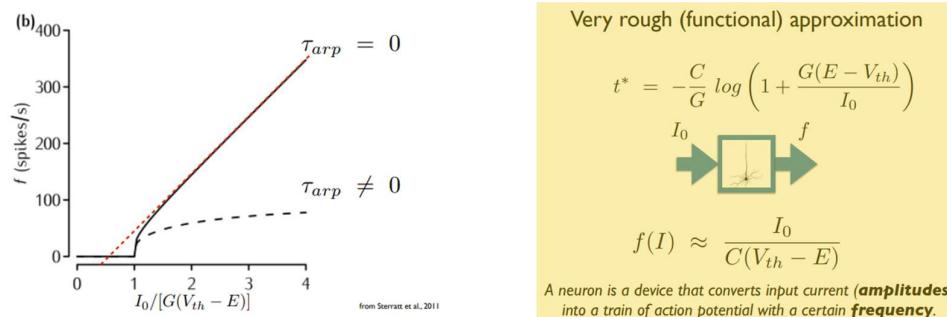
In questo regime, la relazione tra corrente e frequenza diventa praticamente lineare, formando la cosiddetta **curva f-I threshold-linear**: all'aumentare della corrente I_0 , la frequenza cresce linearmente e proporzionalmente.

- Per correnti appena sopra la rheobase, la curva f-I è **non lineare**, perché il logaritmo presente nell'equazione di t^* influenza in modo significativo il tempo necessario a raggiungere la soglia.

- Per correnti molto grandi, il logaritmo diventa piccolo ($\ln(1+x) \approx x$) e quindi il suo effetto diviene trascurabile, e il neurone spara **più velocemente e rapidamente in modo quasi proporzionale all'intensità della corrente**.
Per meglio dire, quando consideriamo delle correnti molto grandi, il tempo di integrazione t^* diventa molto piccolo e quindi il potenziale di membrana risale dalla condizione di reset alla soglia quasi istantaneamente. Il neurone raggiunge la soglia così in fretta che il contributo fisso del tempo refrattario diventa trascurabile rispetto alla dinamica complessiva.
→ “Then, the f-I curve is threshold-linear”: la relazione tra la frequenza di scarica f e la corrente di ingresso I_0 è **zero sotto una soglia** (non ci sono spike) e **diventa lineare sopra quella soglia** (esiste una soglia di corrente sotto la quale il neurone non spara, e superata quella soglia la frequenza cresce in modo approssimativamente lineare).
Questa soglia di corrente è la **rheobase**:

$$I_{\text{rheobase}} = G(V_{\text{th}} - E)$$

cioè la **corrente minima necessaria per far raggiungere la soglia** al potenziale di membrana.



Nell'asse delle ascisse del grafico:

$$\frac{I_0}{G(V_{\text{th}} - E)}$$

è semplicemente I_0 **normalizzata alla rheobase**. In pratica:

- Quando vale 1, siamo esattamente alla rheobase
- Quando vale <1, il neurone non spara
- Quando vale >1, il neurone spara

Quindi l'asse x non è una corrente assoluta, ma indica ‘quante volte sopra soglia sto stimolando il neurone’; in questo modo, rendiamo il grafico indipendente dai parametri specifici del neurone.

La retta con $\tau_{\text{arp}} = 0$ rappresenta il **caso ideale e puramente teorico**:

dopo ogni spike il neurone può immediatamente reintegrare e risparire. In questo caso l'unico limite alla frequenza è **quanto velocemente la corrente ricarica la membrana**. Per correnti grandi, il tempo t^* è inversamente proporzionale a I_0 , quindi:

$$f \propto I_0$$

Questa retta che sale “all'infinito” **non descrive un neurone reale**, ma mostra il comportamento matematico del modello **senza refrattarietà**.

La retta con $\tau_{\text{arp}} \neq 0$ invece è quella **fisicamente sensata**. Qui ogni spike è seguito da un tempo morto fisso in cui il neurone **non può sparare**, qualunque sia la corrente. Questo fa sì che:

- Per correnti appena sopra la soglia, la frequenza cresce lentamente
- Per correnti grandi, la frequenza cresce sempre meno (il tempo refrattario limita la velocità con cui i neuroni possono sparare, quindi la curva non sale più linearmente, ma si appiattisce vicino alla frequenza massima consentita dal refrattario).
- Alla fine, tende a saturare verso una frequenza massima
- ➔ Questo indica che il tempo refrattario limita la frequenza massima.

Approfondimento:

la relazione f-I lineare NON vale in generale, ma solo in un regime ideale in cui stiamo scegliendo di ignorare il tempo refrattario per capire un meccanismo specifico.

Immaginiamo che il tempo tra due spike sia fatto da due parti:

1. Il tempo che il neurone impiega a risalire dal reset alla soglia → t^*

2. Il tempo in cui il neurone è bloccato e non può sparare $\rightarrow \tau_{\text{arp}}$

Quindi **sempre**:

$$f = \frac{1}{t^* + \tau_{\text{arp}}}$$

Quando I_0 è piccola o moderata, t^* è grande: il neurone ci mette parecchio a ricaricarsi. In questo caso il refrattario conta poco rispetto a t^* , oppure è comunque confrontabile, e la curva f-I è **non lineare**.

Quando invece I_0 diventa molto grande, succede una cosa fondamentale:

la membrana si carica sempre più velocemente, quindi t^* diventa **molto piccolo**. Dal punto di vista matematico:

$$t^* \propto \frac{1}{I_0}$$

A questo punto hai due tempi:

- $t^* \rightarrow$ diventa sempre più piccolo aumentando I_0
- $\tau_{\text{arp}} \rightarrow$ è fisso, non dipende dalla corrente

Se stai studiando **la dipendenza della frequenza dalla corrente**, in questo regime il comportamento dominante è: "quanto velocemente la corrente riesce a portarmi alla soglia". Ed è qui che si dice "**trascuriamo il refrattario**": non perché non esista, ma perché **non dipende da I_0** e quindi **non spiega l'aumento della frequenza con la corrente**.

La linearità nasce da questo:

se raddoppi I_0 , dimezzi $t^* \rightarrow$ quindi raddoppi la frequenza:

$$f \approx \frac{1}{t^*} \propto I_0$$

⚠ Ma attenzione, questo è il punto cruciale che spesso nei testi è solo implicito:

nel neurone reale la frequenza NON può crescere all'infinito.

Quando t^* diventa molto più piccolo di τ_{arp} , allora è il refrattario a dominare e la frequenza **satura**:

$$f_{\max} \approx \frac{1}{\tau_{\text{arp}}}$$

Quindi:

- la **linearità f-I** è una **approssimazione teorica**, utile per capire il ruolo della corrente
- il **tempo refrattario mette un tetto massimo** alla frequenza
- il modello LIF separa volutamente queste due cose per studiarle una alla volta

ELETTRODIFFUSIONE E CONCENTRAZIONI IONICHE

Finora, nel modello Leaky Integrate-and-Fire, la membrana veniva semplificata con un unico "leak" generico, ma in realtà la membrana cellulare possiede diversi tipi di canali ionici, ciascuno con una propria permeabilità G_N e un potenziale di equilibrio E_N , determinato dalla distribuzione degli ioni.

La corrente totale, con più ioni, diventa:

$$i_{\text{tot}} = G_1 (V - E_1) + G_2 (V - E_2) + G_3 (V - E_3) + \dots + G_N (V - E_N)$$

con

- $G_N \rightarrow$ permeabilità del canale i -esimo
- $E_N \rightarrow$ potenziale di Nernst per quell'ione, cioè il valore di V per cui la corrente di quell'ione è zero

La corrente totale attraverso la membrana è quindi la somma di tutte le correnti ioniche, ognuna delle quali tende a spingere il potenziale di membrana verso il proprio potenziale di equilibrio.

Il potenziale di equilibrio per un singolo ione N è dato dalla **formula di Nernst** (che dipende solo dalle concentrazioni intracellulari ed extracellulari e dalla carica dello ione):

$$E_{\text{Nernst}} = V_{in} - V_{out} = \frac{R T}{z F} \ln \left(\frac{c_{out}}{c_{in}} \right)$$

Essendo che ognuna delle correnti ioniche tende a spingere il potenziale di membrana verso il proprio potenziale di equilibrio, il potenziale reale della membrana risulta così come una sorta di media ponderata di tutte queste correnti.

Se uno ione entra o esce in quantità significativa (attraverso canali o pompe), le sue concentrazioni locali cambiano:

- Questo cambia E_N secondo la formula di Nernst.

- A sua volta, il cambiamento di E_N modifica la corrente associata di quello ione.

È un **feedback dinamico**: la corrente influenza il potenziale, e il potenziale influenza la corrente tramite le concentrazioni.

Alcuni ioni (es. Ca^{2+}) non servono solo a generare corrente elettrica, ma agiscono anche come **secondi messaggeri** nelle cellule, rendendo la membrana non semplicemente un circuito resistivo-capacitivo, ma un sistema dinamico che integra segnali elettrici e chimici.

Concetto di CONSERVAZIONE DELLA MASSA

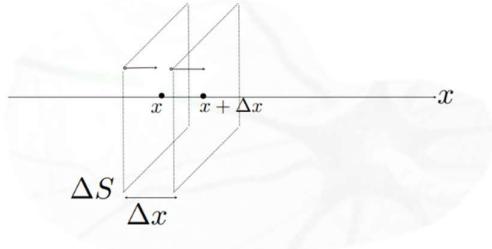
Se consideriamo **particelle cariche in soluzione acquosa** lungo una dimensione x , il numero di particelle in un piccolo volume **può cambiare solo perché entrano o escono** da quel volume.

Immagina un piccolo “cubetto” lungo Δx con superficie ΔS e spessore Δx .

- Concentrazione dello ione (es. Calcio) in funzione dello spazio x e del tempo $t \rightarrow c(x, t)$ [ioni/unità di volume].
- Flusso di ioni attraverso lo spazio, cioè quanti ioni passano per unità di area e unità di tempo $\rightarrow J(x, t)$ [ioni/unità di area/time].

Allora il **numero totale di ioni nel cubetto** al tempo t è:

$$c(x, t) \cdot (\Delta S \Delta x)$$



Dopo un piccolo intervallo Δt , il numero di ioni cambia in base al **flusso entrante e uscente** (conservazione della massa \rightarrow quantità finale = quantità iniziale + entrata – uscita).

$$\begin{aligned} c(x, t + \Delta t) (\Delta S \Delta x) &= \\ c(x, t) (\Delta S \Delta x) + J(x, t) \Delta t \Delta S - J(x + \Delta x, t) \Delta t \Delta S & \end{aligned}$$

- $J(x, t) \Delta t \Delta S \rightarrow$ ioni entrati dal lato sinistro
- $J(x + \Delta x, t) \Delta t \Delta S \rightarrow$ ioni usciti dal lato destro

Ogni termine è **moltiplicato per ΔS** perché stiamo contando il numero totale di particelle nel volume $\Delta V = \Delta S \Delta x$.

La concentrazione è definita come **numero di particelle diviso volume**:

$$c(x, t) = \frac{\text{numero particelle}}{\Delta S \Delta x}$$

Possiamo dividere tutta l'equazione per ΔS perché non ci interessano più le particelle totali, ma la concentrazione per unità di volume e questo rende l'equazione indipendente dalla geometria della sezione e più facile da manipolare: otteniamo quindi una forma più pulita, dove la variazione di concentrazione dipende solo dai flussi J lungo x .

$$\begin{aligned} c(x, t + \Delta t) (\Delta S \Delta x) &= c(x, t) (\Delta S \Delta x) + J(x, t) \Delta t \cancel{\Delta S} - J(x + \Delta x, t) \Delta t \cancel{\Delta S} \\ c(x, t + \Delta t) \Delta x - c(x, t) \Delta x &= J(x, t) \Delta t - J(x + \Delta x, t) \Delta t \end{aligned}$$

qui:

- Δx moltiplica i termini di concentrazione perché stiamo contando le particelle in un segmento di lunghezza Δx
- Δt moltiplica i termini di flusso perché stiamo contando quante particelle passano nell'intervallo di tempo Δt

Ora dividiamo entrambi i membri per $\Delta x \Delta t$:

$$\frac{(c(x, t + \Delta t) - c(x, t)) \Delta x}{\Delta x \Delta t} = \frac{(J(x, t) - J(x + \Delta x, t)) \Delta t}{\Delta x \Delta t}$$

- **Lato sinistro:** Δx si semplifica \rightarrow resta $1/\Delta t$

$$\frac{c(x, t + \Delta t) - c(x, t)}{\Delta t}$$

- **Lato destro:** Δt si semplifica \rightarrow resta $1/\Delta x$

$$-\frac{J(x + \Delta x, t) - J(x, t)}{\Delta x}$$

il risultato è la forma discreta in cui il lato sinistro mostra la variazione temporale mentre il lato destro mostra la variazione spaziale.

Poi si prende il limite $\Delta t \rightarrow 0, \Delta x \rightarrow 0$ per ottenere la derivata continua:

$$\frac{c(x, t + \Delta t) - c(x, t)}{\Delta t} = -\frac{J(x + \Delta x, t) - J(x, t)}{\Delta x}$$

↓
 $\Delta x \rightarrow 0$
 $\Delta t \rightarrow 0$

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = -\frac{\partial J(x, t)}{\partial x}$$

Il simbolo “ ∂ ”, si legge “**d parziale**” ed è usato per indicare **derivate parziali**.

Si usa quando una funzione dipende da **più variabili indipendenti**. Nel tuo caso, la concentrazione $c(x, t)$ dipende sia dallo **spazio** x sia dal **tempo** t . Quindi:

- $\frac{\partial c}{\partial t}$ è la variazione della concentrazione nel tempo, mantenendo fisso lo spazio x
- $\frac{\partial c}{\partial x}$ è la variazione della concentrazione nello spazio, mantenendo fisso il tempo t

Si tratta dell’equazione di continuità dell’elettrodiffusione (o diffusione di ioni in un campo elettrico) in un neurone o in un compartimento cellulare.

Abbiamo che:

- $c(x, t)$ è la **concentrazione dello ione** (per esempio Ca^{2+}) in funzione dello spazio x e del tempo t .
- $J(x, t)$ è il **flusso di ioni** attraverso lo spazio, cioè quanti ioni passano per unità di area e unità di tempo.
- La derivata $\frac{\partial c}{\partial t}$ indica come cambia la concentrazione nel tempo in un punto dello spazio.
- La derivata spaziale $-\frac{\partial J}{\partial x}$ indica che **un aumento del flusso verso un punto aumenta la concentrazione lì**, mentre un flusso che lascia il punto la diminuisce.

Quindi questa equazione descrive come la concentrazione di un certo ione cambia nel tempo e nello spazio a causa del movimento degli ioni stessi, sia per diffusione che per effetti elettrici. È la base per capire come, ad esempio, il calcio si muove all’interno di un dendrite o di un piccolo volume vicino alla membrana dopo uno spike (“*La concentrazione di calcio in un piccolo volume dentro il neurone aumenta se più calcio entra di quanto ne esce, e diminuisce se ne esce di più di quanto entra*”).

La variazione della concentrazione nel tempo = - differenza di flusso nello spazio, ovvero permette di capire **come le particelle si spostano lungo una dimensione e come questo influenza la concentrazione locale**.

Ovvero, la concentrazione in un punto dipende da quanti ioni entrano o escono da quel punto:

- Se il flusso $J(x, t)$ aumenta nello spazio verso destra, significa che **più particelle stanno lasciando quel punto rispetto a quante ne entrano**, quindi la concentrazione c **diminuisce** → per questo c’è il segno negativo.
- Se il flusso è uniforme (cioè non cambia nello spazio), allora **nessun cambiamento nella concentrazione locale** → $\partial J / \partial x = 0$.

Come avevamo visto nel corso di Segnali Elettrofisiologici, il flusso J è composto da due parti:

1. **Diffusione** → gli ioni si muovono spontaneamente dalle zone più concentrate a quelle meno concentrate
2. **Deriva** → gli ioni si muovono sotto l’effetto del campo elettrico

$$J = J_{\text{diff}} + J_{\text{drift}} \quad J = -D \frac{dc}{dx} - u c z F \frac{dV}{dx}$$

- Se il flusso a destra aumenta rispetto a sinistra, significa che più particelle stanno uscendo dal punto, quindi la concentrazione diminuisce = segno negativo.
- Se il flusso è uniforme (non cambia nello spazio), allora $\partial J / \partial x = 0$ = la concentrazione non cambia nel tempo.

In un **approccio compartmentale** (come quello usato nei modelli di neurone LIF), la membrana e il citoplasma vengono suddivisi in piccoli volumi o segmenti, ciascuno trattato come un **compartimento uniforme**. In questo contesto, l’equazione completa di elettrodiffusione, che descrive come le concentrazioni ioniche cambiano nello spazio e nel tempo, viene semplificata per modellare la variazione di concentrazione di un determinato ione c (tipicamente Ca^{2+}) all’interno di ciascun **compartimento/ piccolo volume** (ad esempio, un segmento di dendrite, qui indicato come vol).

Questo permette di tenere conto sia dei flussi di ioni attraverso canali e pompe, sia della diffusione locale, senza dover risolvere l’equazione completa nello spazio tridimensionale. In pratica, si aggiunge un nuovo termine all’equazione del neurone che rappresenta la dinamica del calcio nel piccolo volume considerato, introducendo così un livello di dettaglio maggiore rispetto al modello LIF tradizionale, pur mantenendo il modello semplice e computazionalmente gestibile.

La variazione della concentrazione ionica c ($\frac{dc}{dt}$), ad esempio del calcio Ca^{2+} , all'interno di un piccolo volume cellulare è determinata da due meccanismi principali:

- Entrata e uscita di ioni (J_k) attraverso la membrana** → ioni che attraversano la membrana a causa dell'attività dei canali (spesso canali calcio).

Il flusso di corrente ionica J_k (o I_k) è approssimato dalla legge di Ohm:

$$J_k \approx \frac{1}{z_k F} G_k (E_{Nernst,k} - V_m) \quad \text{---} \quad \text{Diagramma di un circuito elettrico con una cella galvanica (una pila) e un amperometro (ammeter) misurante il flusso di corrente} \quad \text{---} \quad \text{Diagramma di un circuito elettrico con una cella galvanica (una pila) e un amperometro (ammeter) misurante il flusso di corrente}$$

Questa formula **indica il flusso ionico (J_k) dello ione k attraverso la membrana** (es. Na^+ , K^+ , Ca^{2+}), che è proporzionale alla corrente ionica dello stesso ione (“quanti ioni k attraversano la membrana in un secondo”). Infatti, questa formula nasce dalla corrente ionica per uno ione k che è:

$$I_k = G_k (V_m - E_{Nernst,k})$$

dove

- G_k = conduttanza di quel canale
- V_m = potenziale di membrana
- $E_{Nernst,k}$ = potenziale di equilibrio dello ione

Se lo ione è in ingresso risulta negativo, se lo ione è in uscita risulta positivo (o viceversa a seconda della convenzione).

Per ottenere un flusso di particelle, occorre dividere la corrente per la carica dello ione (corrente / carica = numero di ioni per secondo (flusso)):

$$J_k = \frac{I_k}{z_k F}$$

dove

- z_k = valenza ionica ($Na^+ = 1$, $Ca^{2+} = 2$, $Cl^- = -1 \dots$)
- F = costante di Faraday

→ J_k è quindi solo la **corrente ionica convertita in numero di ioni che attraversano la membrana per secondo**.

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} &= - \frac{\partial J(x, t)}{\partial x} \\ &\downarrow \\ \frac{dc}{dt} &= \frac{J_k}{vol} + \dots \end{aligned}$$

In questo passaggio, non parliamo più di uno spazio ‘x’ ma parliamo di un singolo piccolo volume dentro la cellula (entra un certo numero di ioni (flusso J) e li divido per quanto è grande il volume per ottenere quanto cambia la concentrazione): più grande è il volume, meno aumenta la concentrazione (il termine ‘+’ indica che ci sono altri processi che possono modificare la concentrazione come reazioni chimiche, altre pompe ec...).

- Meccanismo di Buffering e Smaltimento ($\beta(c - c_{min})$) degli ioni** → rappresentano tutti quei processi che portano la concentrazione verso il livello basale c_{min} , come il legame degli ioni con proteine, il trasporto verso le pompe o il sequestro da parte di mitocondri e astrociti. Questo viene descritto dal termine $\beta(c - c_{min})$, dove β indica la velocità con cui la cellula ripristina la concentrazione normale.

Oltre al fatto che entra o esce Ca^{2+} ci sono:

- Pompe che lo rilasciano fuori
- Proteine che lo legano
- Mitocondri o astrociti che lo sequestrano

e tutte queste cose insieme vengono riassunte in:

$$-\beta(c - c_{min})$$

con

- c = concentrazione attuale
- c_{min} = valore fisiologico “di riposo” (livello basale)
- β = quanto velocemente la cellula pulisce/riporta tutto alla normalità = quanto velocemente la concentrazione si avvicina a c_{min}

La formula finale per la variazione di concentrazione combina quindi l'ingresso netto di ioni e la rimozione/legame, mostrando come la cellula integri dinamicamente il calcio o altri ioni, mantenendo un equilibrio tra flussi in entrata e meccanismi di smaltimento.

Se c'è una corrente di base ($J_k \neq 0$), il neurone continua ad integrare (accumulare o dissipare) il calcio in base alla differenza tra l'entrata e il meccanismo di smaltimento.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{J_k}{vol} - \beta (c - c_{min})$$

Riassumendo:

il punto di partenza più generale è **l'equazione di elettrodiffusione**:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = - \frac{\partial J(x, t)}{\partial x}$$

Che dice → La concentrazione in un punto cambia nel tempo perché il flusso di particelle cambia nello spazio: se da un lato entrano più ioni di quanti ne escono, la concentrazione aumenta; se succede il contrario, diminuisce.

Qui stiamo ancora ragionando in modo spaziale continuo (dipendenza da x).

Ora, passiamo a quanto avviene nell'approccio compartmentale LIF: invece di descrivere cosa succede punto per punto nello spazio, si prende un piccolo volume cellulare, in modo che non mi interessi più $\partial J / \partial x$, ma solo quanti ioni entrano o escono da quel volume totale.

Non scriviamo più una equazione "spaziale", ma una **equazione di bilancio**: dentro uno spazio di volume succedono due cose fondamentali

- Entrano ed escono ioni attraverso la membrana
- La cellula li rimuove o li lega (buffering, pompe, mitocondri...)

Quindi concettualmente abbiamo che la variazione di concentrazione nello spazio di volume che stiamo considerando è dovuta all'ingresso netto e allo smaltimento, ovvero:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{J_k}{vol} - \beta (c - c_{min})$$

dove otteniamo J_k/Vol per il seguente motivo:

fisicamente, quello che misuriamo nei neuroni non è il "numero di ioni", ma la corrente elettrica, che per lo ione k è data da:

$$I_k = G_k (V_m - E_{nernst, k})$$

Questa formula indica **quanto forte stiamo spingendo quello ione attraverso la membrana** ma la corrente elettrica è **carica per unità di tempo**, non numero di particelle.

Ogni ione porta con sé però una carica precisa:

- Carica di un singolo ione = $z_k * e$
- Per una mole di ioni = $z_k * F$

Quindi per poter passare da "quanta carica passa al secondo" a "quanti ioni passano al secondo" occorre dividere per la carica di ogni ione:

$$J_k = I_k / z_k * F$$

E sostituendo I_k dentro otteniamo:

$$J_k \approx \frac{1}{z_k F} G_k (E_{Nernst, k} - V_m)$$

QUANDO AVVIENE UNO SPIKE (termine aggiuntivo)

Fino a prima dello spike, il modello descrive la concentrazione ionica all'interno di un piccolo volume cellulare come una variabile che evolve in modo continuo nel tempo, per effetto di ingressi attraverso i canali, diffusione e meccanismi di smaltimento, ed è quindi descritta da un'equazione differenziale del tipo $\frac{dc}{dt}$ (variazione continua di concentrazione).

Quando però avviene uno spike, la situazione cambia qualitativamente: l'apertura dei canali voltaggio – dipendenti provoca un ingresso molto rapido e concentrato nel tempo di ioni, che sarebbe complicato e costoso descrivere nel dettaglio con la dinamica continua.

Per questo motivo il modello introduce un **termine discreto**, rappresentato come un incremento istantaneo della concentrazione, che riassume in un colpo solo l'effetto dello spike:

$$c \rightarrow c + \Delta$$

Questa idea è formalmente generale e potrebbe valere per qualunque ione, ma viene applicata soprattutto al Calcio perché, a differenza di Na^+ e K^+ , la sua concentrazione intracellulare varia in modo significativo durante gli spike ed è biologicamente rilevante come segnale.

Quindi questo permette di simulare la dinamica del calcio in **passi discreti**, aggiornando il valore della concentrazione in ogni intervallo di tempo senza usare direttamente le derivate continue.

La variazione Δ viene definita rispetto al livello basale c_{\min} come $\Delta = c - c_{\min}$, e successivamente la concentrazione tende a tornare al valore di riposo (c_{\min}) con un decadimento esponenziale caratterizzato dalla costante di tempo $\tau = 1/\beta$, che rappresenta l'efficienza dei meccanismi di smaltimento o buffering.

In questo modo, il modello combina sia i flussi continui dovuti ai canali e al buffering, sia i cambiamenti discreti indotti dagli spike, integrando la dinamica ionica in modo realistico e gestibile dal punto di vista computazionale.

→ questo significa aggiornare la concentrazione sommando il cambiamento calcolato nel piccolo passo di tempo.

Ovvero si vuole simulare o calcolare passo-passo (in modo discreto) senza usare la derivata continua, dove c viene aggiornato aggiungendo un piccolo incremento Δ determinato dalla differenza con c_{\min} .

FASE DI DECADIMENTO (DECAY)

La “fase di decadimento” descrive cosa succede alla concentrazione ionica (tipicamente Ca^+) dopo che lo spike è finito.

Durante lo spike la concentrazione è aumentata bruscamente perché i canali voltaggi-dipendenti si sono aperti; quando lo spike termina, però, questi canali si chiudono e non entra più calcio.

A questo punto rimangono attivi solo i meccanismi che riportano la cellula alla concentrazione minima, alla normalità.

Matematicamente, questo significa che il termine di ingresso $\frac{J_k}{vol}$ diventa nullo o trascurabile, e l'unica cosa che governa l'evoluzione di c è il termine $-\beta(c - c_{\min})$.

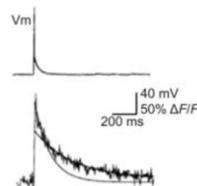
Questa equazione dice che la concentrazione tende spontaneamente a tornare al valore basale c_{\min} , e lo fa con una velocità proporzionale a quanto se ne discosta: se c è molto più grande di c_{\min} , il rientro è veloce; man mano che si avvicina a c_{\min} , il rientro rallenta.

Questo comportamento è tipico di un decadimento esponenziale ed è esattamente ciò che si osserva sperimentalmente dopo un potenziale d'azione: un picco di calcio seguito da una discesa graduale verso il livello di riposo.

Il segno dell'equazione lo rende chiaro anche intuitivamente:

- Se $c > c_{\min}$, allora $\frac{dc}{dt} < 0$ e la concentrazione diminuisce
- Se per qualche motivo $c < c_{\min}$, allora $\frac{dc}{dt} > 0$ e la concentrazione aumenta e viene riportata verso il basale.

In sostanza, questa fase modella il recupero della cellula dopo lo spike, senza più ingressi rapidi, ma solo con i meccanismi di “pulizia” che ristabiliscono l'equilibrio.



$$\frac{dc}{dt} \approx -\beta(c - c_{\min})$$

N.b.:

$\Delta = c - c_{\min}$ non è una dinamica, ma solo una definizione. Serve a misurare quanto la concentrazione attuale si discosta dal livello di riposo: se Δ è grande, vuol dire che lo spike ha fatto entrare molti ioni, se $\Delta=0$ allora siamo al livello basale.

Il termine $-\beta(c - c_{min})$ invece, è una legge di evoluzione temporale e dice come cambia la concentrazione nel tempo proprio in funzione di quanto sei lontano dal valore di riposo.

È il motore del decadimento: più grande è Δ , più forte è l'azione di pompe e buffering.

Il segno meno è fondamentale (!!), indica che il sistema tende sempre a ridurre la differenza, cioè a riportare il sistema verso l'equilibrio.

MODELLO INTEGRATE – AND – FIRE CON ‘ADATTAMENTO’ della frequenza dei picchi (spike-frequency adaptation)
Il modello di neurone **Integrate-and-Fire** (I&F) con **adattamento della frequenza di scarica** nasce per correggere un limite importante del LIF “classico”. Nel LIF semplice, se applichiamo una corrente costante, il neurone spara spike regolari e identici nel tempo, mentre nei neuroni reali spesso succede il contrario: all’inizio sparano molto velocemente, poi la frequenza diminuisce progressivamente, anche se la corrente resta la stessa → questo fenomeno si chiama “*spike-frequency adaptation*”.

Concettualmente, l’idea è che ogni spike rende il neurone un po’ meno eccitabile per un certo tempo. Biologicamente questo avviene perché durante l’attività ripetuta si attivano meccanismi lenti, come canali del K⁺ calcio-dipendenti o correnti adattative, che tendono a iperpolarizzare la membrana o ad aumentare la “perdita” (leak). Nel modello, invece di descrivere tutti questi canali nel dettaglio, si introduce **una corrente aggiuntiva di adattamento**, che rappresenta una corrente iperpolarizzante lenta.

è un’astrazione fondamentale nelle neuroscienze computazionali, che descrive come il potenziale di membrana di un neurone si **integra** nel tempo a causa delle correnti sinaptiche, finché non raggiunge una **soglia** (θ), causando un **potenziale d’azione** (o “spike”) e un successivo reset.

La slide presenta un’estensione di questo modello, arricchita da un **meccanismo di adattamento** (in inglese, *adaptation mechanism*), introdotto attraverso una **corrente dipendente dalla frequenza di spike** (I_{adapt}), un meccanismo cruciale perché permette al modello di catturare fenomeni biologici come la fatica del neurone, in cui la frequenza di scarica diminuisce nonostante uno stimolo costante.

Il risultato è molto intuitivo: all’inizio, quando l’adattamento è piccolo, il neurone raggiunge la soglia rapidamente e spara spesso; man mano che gli spike si accumulano, l’adattamento aumenta, il potenziale sale più lentamente verso la soglia e la frequenza di scarica diminuisce. Così il modello riesce a riprodurre un comportamento molto realistico senza perdere la semplicità computazionale dell’Integrate-and-Fire.

La **corrente di adattamento** I_{adapt} è definita dalla seguente equazione:

$$I_{adapt} = \bar{g}_{adapt} x (E - V)$$

Questa formula è una variazione della **legge di Ohm** per i canali ionici e descrive una corrente ionica, dove:

- \bar{g}_{adapt} è la *conduttanza massima* di adattamento, dice “quanto forte” può essere questa corrente se completamente attiva
- x è una *variabile di gating* o *attivazione*, compresa tra 0 e 1, che rappresenta quanto i canali di adattamento sono aperti in quel momento (conduttanza effettiva è $\bar{g}_{adapt} x$). Questa variabile non è fissa: aumenta quando avvengono gli spike e poi decade lentamente nel tempo.
- E è il potenziale di inversione della corrente (potenziale di equilibrio)
- V è il potenziale di membrana
- $(E - V)$ è la driving force: se il potenziale di membrana è lontano dal potenziale di equilibrio, la corrente è più forte. In genere E per l’adattamento è un potenziale molto negativo (tipicamente vicino a quello del K⁺), quindi il risultato è una corrente che tende a tirare V verso valori più negativi, opponendosi alla depolarizzazione.

Nel modello I&F con adattamento, la variabile x viene introdotta per rappresentare la concentrazione di calcio (o sodio) intracellulare, oppure, in modo ancora più preciso e astratto, come la variabile di gating di un canale del potassio calcio – dipendente: quando il neurone spara uno spike, il potenziale d’azione apre i canali del calcio voltaggio – dipendenti, provocando un ingresso massiccio di calcio all’interno della cellula.

Il calcio, accumulandosi all’interno della cellula, attiva i canali del K⁺ calcio – dipendenti e, l’apertura di questi canali genera una corrente di potassio uscente, che iperpolarizza la membrana e rende il neurone meno eccitabile → questa corrente è rappresentata nel modello dalla corrente di adattamento I_{adapt} .

L’equazione dx/dt (che decade quando non c’è uno spike e aumenta ad ogni spike) è la dinamica tipica di una sostanza intracellulare che viene pompata fuori (decadimento) e introdotta (aumento) ad ogni evento eccitatorio.

La variabile x (che modula la corrente) **non** è statica ma segue una sua dinamica temporale che imita il comportamento di una sostanza intracellulare e viene descritta da due condizioni:

1. **Sotto la soglia di scarica** $V < \theta$:

quando non ci sono spike, il calcio viene rimosso dallo spazio intracellulare, quindi x decade esponenzialmente verso zero secondo l'equazione:

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{x}{\tau_{adapt}} \quad \text{below threshold, if } V < \theta$$

si tratta di una equazione di rilassamento esponenziale per cui, in assenza di spike e quindi quando il neurone smette di scaricare, la variabile x decade verso zero con una costante di tempo τ_{adapt} e l'effetto di adattamento svanisce gradualmente.

2. Durante uno spike:

al contrario, ogni volta che avviene uno spike, x aumenta istantaneamente di una quantità fissa Δ_{adapt} : questo aumento discreto rappresenta l'ingresso rapido di calcio durante il potenziale d'azione.

Più spike avvengono in poco tempo, più il valore della variabile x aumenta.

$$x \rightarrow x + \Delta_{adapt} \quad \text{during a "spike"}$$

Un'approssimazione equivalente è quindi che la corrente di adattamento può essere data da:

$$I_{adapt} \approx -\bar{g}_{adapt} x \quad \text{approx. equivalent}$$

Si tratta di una linearizzazione matematica della formula della corrente di adattamento, che rimuove la dipendenza dal potenziale di membrana ($E - V$), in modo da rendere il modello più trattabile.

In molte simulazioni o analisi matematiche, per semplificare i calcoli, si assume che $E - V$ sia quasi costante e negativo: in media, durante la fase di adattamento, V non si allontana enormemente da un certo valore vicino alla soglia o al potenziale di riposo. Così facendo, questo termine si può "inglobare" all'interno della conduttanza.

Ovvero: nel modello Integrate-and-Fire con adattamento, la corrente di adattamento $I_{adapt} = \bar{g}_{adapt}x(E - V)$ dipende sia dalla variabile x (che rappresenta calcio o l'attivazione dei canali) sia dal potenziale di membrana V . Il punto importante è che V **cambia molto rapidamente durante uno spike**, salendo e scendendo in pochi millisecondi, mentre x **evolve lentamente**, aumentando un po' ad ogni spike e poi decadendo gradualmente. Per questo, quando calcoliamo la corrente di adattamento, possiamo assumere che la parte $(E - V)$ sia **quasi costante**, perché le variazioni rapidissime di V sono molto più veloci rispetto al cambiamento di x . Così facendo, possiamo semplificare l'equazione e scrivere $I_{adapt} \approx -\bar{g}_{adapt}x$, mantenendo comunque il comportamento biologico: più spike ci sono, più aumenta l'adattamento, rallentando la frequenza di scarica.

Si tratta di un passo di semplificazione matematica per facilitare l'analisi del modello, rendendolo più gestibile analiticamente a scapito di una minore accuratezza biologica.

→ E' importante chiarire il punto sul "feedback". Il meccanismo è **attivato positivamente dagli spike**: più spike ci sono, più x cresce, e quindi più forte diventa I_{adapt} . In questo senso si parla di dipendenza positiva dall'attività. Tuttavia, **l'effetto della corrente sul neurone è negativo**, perché l'iperpolarizzazione riduce la probabilità di scaricare altri spike. Quindi: attivazione legata positivamente alla frequenza di scarica, ma effetto finale di **feedback negativo sulla dinamica del neurone**. È proprio questo equilibrio che produce l'adattamento della frequenza di scarica osservato nei neuroni reali.

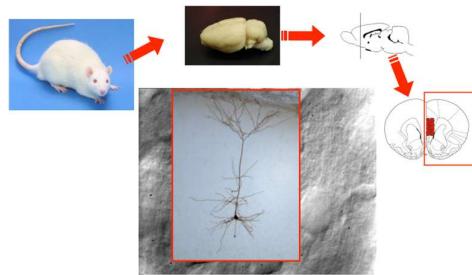
IL I&F È UN BUON MODELLO?

Il modello Integrate-and-Fire è considerato un **buon compromesso tra semplicità e realismo** nella neuroscienza computazionale. Come in fisica, anche nei modelli neuronali si applica il principio del "**rasoio di Occam**": tra più modelli che spiegano lo stesso fenomeno, si preferisce quello con meno ipotesi e parametri. Avere troppi dettagli può rendere il modello più preciso su un set di dati specifico, ma lo rende anche più difficile da interpretare e meno generalizzabile. La semplicità è particolarmente importante nei modelli neurali perché:

- **Riduce il rischio di overfitting** = modelli complessi che includono decine di canali ionici diversi hanno troppi parametri: si può sempre far sì che un modello complesso si adatti perfettamente ad un singolo set di dati sperimentali, ma spesso fallisce nel prevedere il comportamento del neurone in condizioni diverse (fenomeno di overfitting).
- **Aumenta la chiarezza concettuale** = i modelli semplici offrono una maggiore comprensione concettuale perché isolano meccanismi essenziali e ci indicano quali sono le proprietà fisiche che dominano la risposta del neurone (es. la costante di tempo di membrana) senza annullare l'informazione nei dettagli dei singoli canali ionici.

- **Aumenta la velocità di simulazione** = consentono quindi di simulare intere reti neurali con milioni di neuroni in tempi ragionevoli, risultando così computazionalmente economici.

Il percorso sperimentale che collega dati biologici a modelli semplificati è tipico della neurofisiologia: si parte da un organismo modello, come un topo o un ratto, da cui viene isolato e mantenuto in vita un piccolo pezzo di tessuto cerebrale (slice di corteccia). In questo tessuto si identifica un neurone di interesse, ad esempio un neurone piramidale, e si applica la tecnica del patch-clamp per *iniettare correnti continue* (DC) di diversa intensità. Registrando la risposta del neurone in termini di frequenza di scarica si ottiene la **curva “frequency vs. DC current”**, che rappresenta la **relazione tra corrente in ingresso e frequenza di spike**. Questi dati sperimentali forniscono la base per costruire modelli come l'Integrate-and-Fire, che catturano in modo semplificato il comportamento essenziale del neurone senza entrare nei dettagli di ogni singolo canale ionico.



DIVERSITÀ DELLE PROPRIETÀ ELETTROFISIOLOGICHE NELLA NEOCORTECCIA

Quando si parla di *“Cellular electrophysiology of neocortex: diversity of input-output transfer properties”* si intende che neuroni diversi della neocorteccia trasformano lo stesso input (corrente sinaptica o DC) in output (frequenza di spike) in modi diversi.

L'elettrofisiologia cellulare studia proprio questa relazione ingresso–uscita (*input–output*), cioè come una corrente iniettata si traduce in una certa dinamica di potenziale di membrana e in una certa frequenza di scarica. Non tutti i neuroni rispondono allo stesso modo: alcuni iniziano a sparare subito, altri dopo un ritardo; alcuni aumentano la frequenza in modo quasi lineare, altri mostrano adattamento; alcuni saturano presto, altri no.

Il punto chiave è che **la neocorteccia non è fatta di neuroni “tutti uguali”**, ma di una grande varietà di tipi cellulari (piramidali, interneuroni inibitori, fast-spiking, regular-spiking, bursting...). Questa diversità si riflette direttamente nelle **curve frequenza–corrente (f–I)**: a parità di corrente iniettata, neuroni diversi producono output molto diversi. Ed è proprio questo che i modelli cercano di catturare: non tanto ogni canale ionico nel dettaglio, ma **le proprietà funzionali globali di trasferimento**, cioè “dato un input, che tipo di output produce questo neurone?”.

La relazione frequenza – corrente può essere scritta tramite una generica funzione di trasferimento del neurone:

$$F = \Phi(i)$$

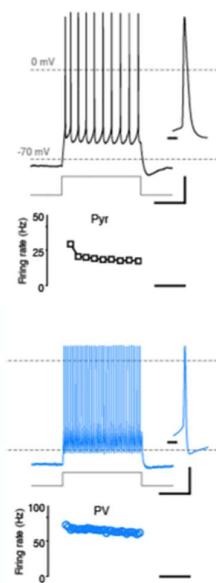
Dove F è la **frequenza di scarica** (il numero di spike al secondo) e i è l'**intensità della corrente iniettata** (l'input). La funzione Φ è unica per ogni diverso neurone e la sua forma dipende dal tipo di neurone e dalle sue proprietà elettrofisiologiche.

Quanto stiamo dicendo significa che neuroni diversi implementano funzioni di trasferimento diverse, cioè trasformano la stessa corrente in ingresso in treni di spike molto differenti nel tempo.

Nel **neurone piramidale** (grafico nero/bianco), quando iniettiamo una corrente costante, all'inizio il neurone risponde con una frequenza di scarica elevata, ma poi la frequenza diminuisce progressivamente nel tempo e si stabilizza ad un valore più basso: questo fenomeno si chiama '**adattamento della frequenza di spike**'.

Dal punto di vista fisiologico, ogni spike apre i canali del calcio voltaggio-dipendenti; il calcio entra, si accumula e attiva i canali del potassio calcio-dipendenti, che iperpolarizzano la membrana e rendono più difficile generare nuovi spike. Poiché in questi neuroni il calcio viene estruso relativamente in fretta (costante di tempo breve), l'adattamento è presente e poi scompare una volta terminata la stimolazione.

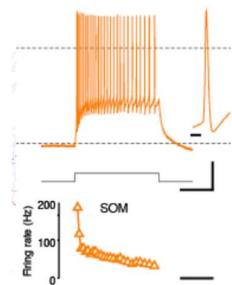
In questi neuroni adattivi, l'intervallo inter-spike (ISI) aumenta gradualmente nel tempo e ciò significa che il tempo tra il primo e il secondo spike è più breve del tempo tra il decimo e l'undicesimo: questo aumento graduale e progressivo dell'ISI è l'adattamento.



Il **neurone inibitorio fast-spiking** (FS) (*grafico blu*) invece, si comporta in modo completamente diverso: a parità di corrente iniettata, la sua frequenza di scarica è molto più alta e soprattutto rimane costante nel tempo, infatti non mostra praticamente adattamento.

Questo significa che la curva F-I ha una pendenza (guadagno) molto più ripida: questo significa che anche piccoli aumenti di corrente producono grandi aumenti di frequenza.

Dal punto di vista temporale, gli ISI restano uguali dall'inizio alla fine dell'inezione di corrente, segno che i meccanismi di adattamento (come le correnti K⁺ calcio-dipendenti) sono assenti o molto deboli. Funzionalmente, questi neuroni sono progettati per rispondere in modo rapido, preciso e sostenuto, tipico del ruolo inibitorio nel circuito corticale.



I **neuroni** indicati come **SOM**, degli **inibitori dendritici** (*grafico arancione*), presentano invece una situazione intermedia: all'inizio presenta una frequenza altissima, quasi come quella del neurone blu (questo perché questo tipo di neuroni sono specializzati a segnalare con forza l'inizio di un evento) e, subito dopo, rallenta bruscamente e si stabilizza su un ritmo molto più basso e costante, mostrando adattamento.

CURVA FREQUENZA-CORRENTE PER UN NEURONE PIRAMIDALE: I&F SONO SUFFICIENTEMENTE ACCURATI!!

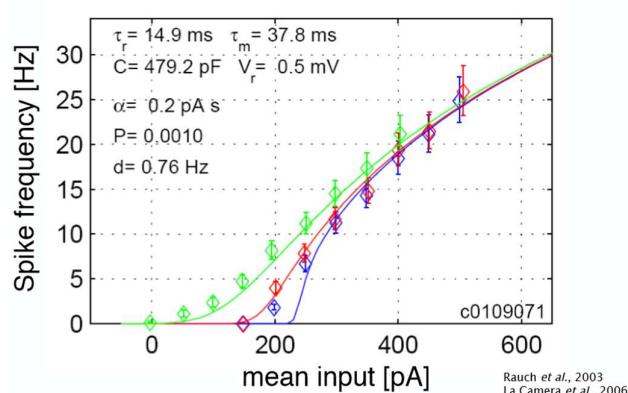
Il modello Integrate-and-Fire (I&F), nonostante le sue semplificazioni matematiche, è ‘sufficientemente accurato’ per descrivere il comportamento reale di un neurone piramidale della corteccia, anche in condizioni complesse.

Il grafico sottostante mostra una sovrapposizione tra i dati sperimentali (punti a rombo) e le predizioni teoriche del modello (linee continue), evidenziando un fitting (adattamento) quasi perfetto.

L'esperimento non si è limitato a iniettare una corrente continua costante (DC), ma ha utilizzato una **corrente variabile nel tempo** (‘rumorosa’), descritta come un **processo stocastico con distribuzione gaussiana**, simulando così una condizione fisiologica realistica (nel cervello, un neurone non riceve mai un segnale perfettamente pulito, ma è bombardato da migliaia di input sinaptici che creano un rumore di fondo). La codifica dei colori nel grafico dipende dall'intensità di queste fluttuazioni (deviazione standard, spesso indicata con σ) e osservando il grafico, si nota come la presenza di queste fluttuazioni (il rumore) cambia radicalmente la forma della curva di risposta del neurone, fenomeno noto come **linearizzazione tramite rumore**.

- **Curva blu (fluttuazioni minime)** → qui il segnale risulta essere quasi pulito; infatti, le fluttuazioni sono molto piccole e quindi la corrente iniettata è quasi costante. Questo rappresenta il comportamento ‘deterministico’ del neurone. Questo neurone si comporta come un ‘interruttore rigido’: non spara affatto (0Hz) finché la corrente media non supera una certa soglia alta (circa 200-250 pA), chiamata *rheobase*. Una volta superata la soglia, la frequenza sale rapidamente (comportamento non lineare).
- **Curva verde (fluttuazioni grandi)** → qui il segnale risulta essere molto rumoroso indicando una condizione patologica più realistica, dove il neurone è bombardato da migliaia di input sinaptici che creano un sottofondo di rumore costante. Qui il neurone comincia a sparare a frequenze basse anche quando la corrente media è molto bassa (vicino allo zero o sotto la soglia della curva blu). Questo accade perché, grazie alle ‘grandi fluttuazioni’, anche se la media è bassa, ci sono momenti casuali in cui il picco del rumore è abbastanza alto da far superare la soglia al potenziale di membrana, generando uno spike (questo effetto ‘ammorbidisce’ la curva, facendola diventare una sigmoide liscia).
- **Curva rossa (situazione intermedia)**.

Frequency vs current curve
for a pyramidal neuron: I&F are accurate enough!!



Rauch et al., 2003
La Camera et al., 2006

DIFFERENZA TRA 'IN VITRO' E 'IN VIVO'

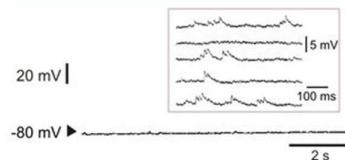
Fino ad ora abbiamo ragionato su neuroni, correnti e modelli spesso in un contesto idealizzato, come fossero oggetti isolati stimolati con correnti precise, in condizioni controllate.

Questo è realistico solo in vitro, cioè in esperimenti su campioni di fette di cervello, perché si ha un drastico cambiamento tra lo studiare un neurone isolato in una fettina di tessuto (in vitro) e un neurone intatto e attivo (in vivo).

- “il silenzio della fetta” (**in vitro**) → quando si prepara una fetta di tessuto cerebrale per un esperimento (tecnica standard per l’elettrofisiologica classica), si sta letteralmente tagliando a fette la rete neuronale.

Recidendo gli assoni, si disconnettono i neuroni dalla maggior parte dei loro input (sia locali che da aree distanti) e il risultato è un silenzio quasi assoluto: il neurone non riceve quasi più input sinaptici e il potenziale di membrana resta immobile vicino al suo valore di riposo (es. -70mV) e non spara spontaneamente.

Questa condizione è perfetta per studiare le proprietà intrinseche del neurone (canali ionici, costanti di tempo, soglia ecc.) perché è un sistema "pulito", privo di rumore. Tuttavia, è una situazione artificiale: il neurone è "annoiato", non sta ricevendo informazioni e non sta lavorando come in un cervello vero.

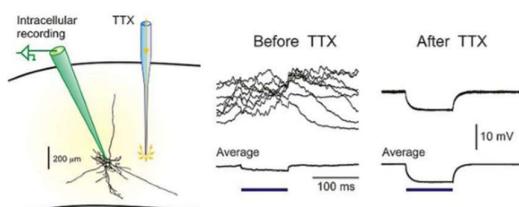


- “il caos del cervello sveglio” (**in vivo**) → nel cervello in vivo, invece, la situazione è opposta: il neurone è immerso in una rete attiva e viene bombardato continuamente da migliaia di sinapsi eccitatorie ed inibitorie. Anche senza stimoli esterni, il potenziale di membrana oscilla in modo irregolare e il neurone spara potenziali d’azione spontanei. La membrana non è più piatta, ma fluttua continuamente per la somma casuale degli input sinaptici: la traccia in alto (a 20mV) è sporca, piena di attività frenetica e la linea di base (a -60mV) non è piatta come nella fetta ma risulta essere rumorosa, oscilla continuamente. Queste sono le **fluttuazioni random del potenziale di membrana**.



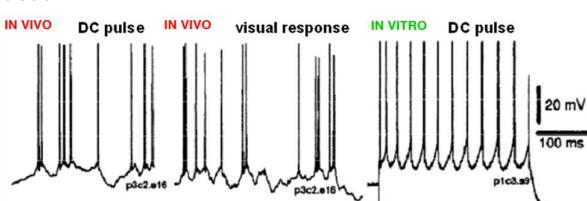
La prova del TTX: per dimostrare che questo ‘rumore’ non è un artefatto tecnico ma un fenomeno biologico, gli scienziati usano la tetrodotossina (TTX), che blocca i canali del Sodio e quindi gli spike, ma le fluttuazioni restano e continuano ad essere visibili.

Nel grafico centrale ("Before TTX" vs "After TTX"), vediamo che anche spegnendo gli spike, il "tremolio" della membrana rimane. In conclusione, quel tremolio è causato da migliaia di sinapsi eccitatorie e inibitorie che scaricano continuamente sul neurone.



Possiamo mettere a confronto due grafici e osservare i due diversi comportamenti: in vitro, se iniettiamo un corrente costante il neurone risponde in modo regolare come un metronomo e mostra spike regolari, identici ed equispaziati (comportamento deterministico).

In vivo, la stessa corrente si somma al rumore di fondo: la risposta risulta essere irregolare in quanto a volte la membrana è già vicina alla soglia, a volte è lontana. Il risultato di questo è una scarica irregolare, in quanto il neurone si ritrova ad integrare continuamente migliaia di segnali casuali.



Perché questo approccio? Poiché la maggior parte degli esperimenti vengono fatti sulle fette (*in vitro*, dove non c'è rumore naturale), se vogliamo usare quei dati per capire come funziona il cervello vero (*in vivo*), dobbiamo **"reiniettare artificialmente" il rumore gaussiano** nei modelli o negli esperimenti.

Per questo nei modelli I&F si aggiunge una corrente stocastica (gaussiana): quella "corrente con fluttuazioni gaussiane" menzionata prima nella validazione del modello I&F serve proprio a **simulare al computer il bombardamento sinaptico** che abbiamo perso tagliando la fetta. Solo aggiungendo quel rumore matematico (o iniettandolo sperimentalmente nella fetta) possiamo vedere come il neurone calcola e trasforma le informazioni nel cervello reale. Il modello I&F è "accurate enough" proprio perché, quando gli aggiungiamo questo rumore, replica fedelmente l'irregolarità e la linearizzazione che vediamo nell'animale sveglio.

Nel cervello *in vivo* arrivano al neurone **migliaia di spike sinaptici al secondo**, tutti piccoli, tutti casuali (spike pre sinaptici, dei suoi input). Simularli uno per uno sarebbe impossibile. L'idea geniale è questa: invece di seguire ogni singola sinapsi, descriviamo il loro effetto totale con due sole quantità statistiche, come si fa per il rumore in fisica: la **media μ** e la **deviazione standard σ** .

- La **media μ** rappresenta l'effetto cumulativo di tantissimi input che si sommano. Ogni spike sinaptico fa un piccolo "saltino" J nel potenziale. Se ne arrivano λ al secondo e ciascuno dura per un tempo τ , allora il neurone non fa più su e giù attorno a -70 mV, ma si sposta stabilmente verso l'alto.

$$\mu = J\lambda\tau$$

dove:

- J è l'efficacia sinaptica, ovvero l'ampiezza di un singolo potenziale post-sinaptico (quanto 'pesa' un singolo input); possiamo immaginarlo come l'altezza del 'saltino' che fa il potenziale quando arriva un singolo spike.
- λ (lambda) è la frequenza totale degli input, ovvero quanti spike al secondo arrivano al neurone da tutte le sinapsi collegate (es. 1000 input al secondo).
- τ (tau) è la costante di tempo (del decadimento sinaptico o della membrana) ed indica quanto a lungo dura l'effetto di un singolo input prima di svanire.

Fisicamente la media rappresenta la **depolarizzazione media costante** (la componente DC) del potenziale o della corrente, prodotta dal bombardamento sinaptico: tanti piccoli eventi che si sovrappongono creano una depolarizzazione costante (è per questo che *in vivo* i neuroni stanno spesso a -60/-55 mV invece che a -70mV: sono immersi in una pioggia continua di input eccitatori).

- La **deviazione standard σ** descrive invece le **fluttuazioni attorno alla media** (il 'rumore'/componente AC). Gli spike arrivano a caso: a volte capitano tutti insieme e si ha quindi un salto improvviso verso l'alto; altre volte non se ne verifica nessuno per un istante e sia ha quindi una caduta verso il basso. Questo è il "tremolio" del potenziale di membrana che si vede *in vivo*.

$$\sigma = J\sqrt{\lambda\tau/2}$$

- **σ basso** = la linea è un po' tremolante ma resta vicina al valore medio.
- **σ alto** = la linea fa sbalzi enormi e imprevedibili verso l'alto e poi verso il basso attorno alla media.

Perché compare la radice quadrata? In statistica, quando sommi eventi casuali indipendenti, la varianza (il quadrato del rumore) cresce linearmente/proportionalmente con il numero di eventi (λ). Poiché σ è la deviazione standard (non la varianza), ovvero la radice della varianza, questa viene aggiunta.

Perché $\tau/2$? questo fattore nasce dal fatto che ogni input non è un impulso istantaneo, ma un esponenziale che sale e poi decade. La media si accumula pienamente perché gli effetti si sommano nel tempo, mentre le fluttuazioni invece si cancellano tra loro: un input verso l'alto e uno verso il basso si compensano. Per questo, il rumore cresce meno della media e matematicamente questo viene fuori come $\tau/2$.

La **costante di tempo τ** rappresenta la **memoria elettrica del neurone**, ovvero quanto tempo impiega il potenziale a tornare a riposo dopo aver ricevuto un input.

- **τ piccolo = memoria corta** → Ogni input svanisce in fretta e il voltaggio che era salito a seguito di un impulso scende a zero prima che arrivi il prossimo; quindi, gli impulsi fanno fatica a sommarsi temporalmente e le fluttuazioni risultano rapide ma di ampiezza contenuta (piccole).

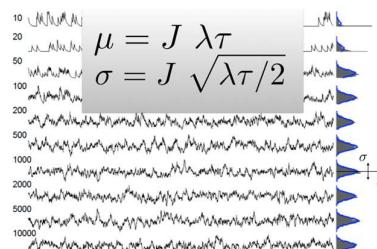
- τ grande = memoria lunga → il neurone "ricorda" a lungo gli input e questi si sommano; quindi, il voltaggio resta alto più a lungo e, se nel frattempo arriva un altro impulso, questo si somma al precedente. Si ottengono così delle grandi fluttuazioni lente

Infine, qui entra il gioco il **teorema del limite centrale** → quando sommi tantissimi eventi casuali piccoli ed indipendenti (migliaia di sinapsi), il risultato totale non dipende più dai dettagli di ciascuna sinapsi ma tende sempre automaticamente ad una **gaussiana** (una **distribuzione normale**), anche se i singoli eventi non lo sono.

La parte destra della slide mostra degli istogrammi blu che diventano sempre più simili a una campana.

- Pochi input (in alto) = gli eventi sono separati e l'istogramma è asimmetrico, non è una gaussiana
- Molti input (in basso) = quando λ diventa molto grande (migliaia di input al secondo, come in vivo), succede che la somma di tantissimi piccoli eventi casuali diventa una distribuzione normale (gaussiana) (Teorema del limite centrale).

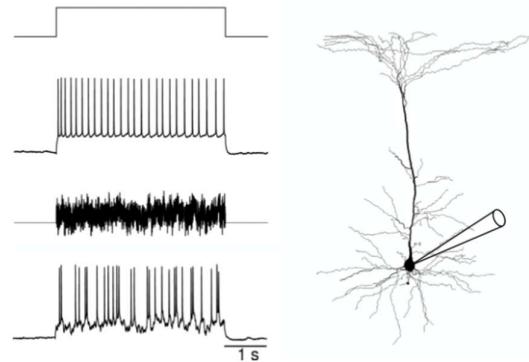
Queste formule ci dicono che, nel cervello sveglio (in vivo), non serve simulare miliardo per miliardo ogni singolo neurotrasmettore. Poiché gli input sono così tanti (λ alto), possiamo sostituirli matematicamente con un unico oggetto molto più semplice da gestire: una corrente media (μ) con l'aggiunta di un rumore gaussiano (σ).



RESTAURARE ATTIVITA' "IN VIVO"

Quando si studia un neurone in vitro (es. una fetta di cervello), questo è spesso 'silenzioso' perché è stato disconnesso dalla rete neurale che normalmente lo bombarda di segnali. Al contrario, *in vivo*, i neuroni sono immersi in un "mare" di attività sinaptica caotica e continua.

L'immagine mostra un esperimento di *patch-clamp* (lo schema del neurone piramidale con la pipetta). Per simulare la condizione naturale, i ricercatori iniettano una corrente fluttuante (il tracciato nero rumoroso al centro) che imita il bombardamento sinaptico di migliaia di altri neuroni. Iniettando questo "rumore colorato", il neurone inizia a produrre treni di potenziali d'azione (spike) che assomigliano molto all'attività naturale (tracciato in basso), diversamente dalla risposta stereotipata che si avrebbe con un semplice gradino di corrente costante (tracciato in alto).



MODELLO MATEMATICO 'LEAK INTEGRATE-AND-FIRE'

A questo punto, dopo aver stabilito il protocollo sperimentale visto qui sopra, occorre un modello teorico per descriverlo: ovvero, il modello **LIF (Leaky Integrate-and-Fire)** che tratta la membrana del neurone come un circuito RC (Resistenza-Capacità) per cui la membrana integra la corrente in ingresso accumulando carica ("Integrate") ma allo stesso tempo ha delle perdite a causa delle correnti di fuga ("Leaky"). Quando il voltaggio/potenziale raggiunge e supera una soglia, il neurone "spara" generando uno Spike (Fire) e poi si resetta.

Questo modello è piuttosto semplice ma cattura bene la dinamica di base della membrana: la novità cruciale è che, in questo regime realistico, la frequenza di scarica del neurone non dipende solo dalla corrente media μ ma dipende anche dalla varianza σ del rumore e dalla costante di tempo τ della membrana. In altre parole, la funzione di trasferimento diventa:

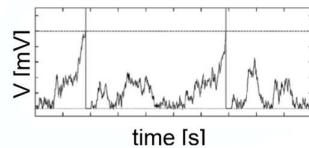
$$r_0 = f(\mu, \sigma, \tau)$$

Questo ha un significato biologico profondo: se il potenziale medio è sotto la soglia, senza rumore il neurone non sparerebbe mai. Ma in presenza di fluttuazioni, alcune oscillazioni casuali possono spingerlo temporaneamente sopra soglia e generare uno spike.

Aumentando σ , aumentano queste occasioni favorevoli, e quindi aumenta la frequenza di scarica anche a μ costante → ovvero, anche se la corrente media che arriva al neurone rimane la stessa, se il rumore aumenta, il neurone ha più occasioni favorevoli che lo fanno arrivare alla soglia per generare gli spike.

Il neurone, quindi, non risponde solo all'intensità media dell'input, ma anche alla sua variabilità: il rumore non è qualcosa da eliminare ma è parte integrante del codice neurale.

→ Questo è cruciale: il modello riconosce che il *rumore* non è un disturbo, ma un parametro che modula attivamente la risposta del neurone.



$$r_0 = f(\mu, \sigma, \tau)$$

LINEARIZZAZIONE TRAMITE RUMORE

Quando il rumore sinaptico è basso, la risposta del neurone alla corrente è molto rigida: finché la corrente media si trova sotto soglia, il neurone resta completamente spento. Appena super la soglia però, la frequenza di scarica aumenta bruscamente.

Questo è il motivo per cui la curva frequenza-corrente ha una forma sigmoidea ripida: si comporta come un interruttore, prima a zero e poi improvvisamente alta.

Quando invece il rumore è alto, la situazione cambia radicalmente perché il potenziale di membrana non sta fermo, ma oscilla continuamente attorno al valore medio. Questo significa che anche se la corrente media è un po' sotto soglia, ogni tanto le fluttuazioni casuali portano la membrana sopra soglia, facendo partire qualche spike.

Allo stesso modo, anche sopra soglia, il rumore introduce variabilità ed il risultato è che la transizione tra neurone silenzioso e neurone attivo non è più brusca, ma graduale: la curva frequenza-corrente diventa più dolce, quasi lineare.

Osservando il grafico qui in basso, possiamo notare che:

- La curva blu (basso rumore) ha una forma sigmoidea ripida: il neurone è spento fino ad una certa soglia, poi si accende bruscamente.
- La curva verde (alto rumore) è più dolce e lineare

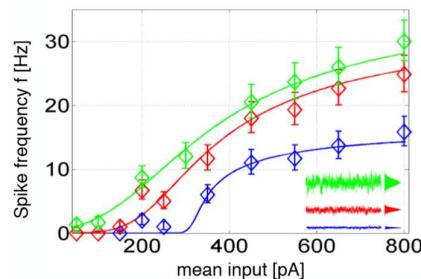
Questo è ciò che si intende con "il rumore linearizza la risposta del neurone": in pratica, il rumore trasforma il neurone da un interruttore rigido ad un regolatore continuo in modo che, invece di passare di colpo da zero a cento, il neurone inizia ad aumentare la sua frequenza poco alla volta man mano che cresce la corrente. Questo fenomeno è noto come **modulazione del guadagno** → il rumore non cambia solo il livello di attività, ma cambia proprio quanto il neurone è sensibile agli input.

Si tratta di un punto cruciale: nel cervello reale i neuroni lavorano sempre in condizioni rumorose; quindi, questa curva "dolce" non è un artefatto, ma il regime fisiologico normale.

Gli esperimenti mostrano che, quando si inietta rumore in vitro, i **dati sperimentali coincidono con le previsioni del modello Leaky Integrate-and-Fire**. Questo dimostra che, pur essendo semplice, il modello cattura correttamente come il rumore modula il comportamento del neurone.

→ Il rumore non è un disturbo da eliminare, ma un **meccanismo funzionale** che rende la risposta neuronale più lineare, più flessibile e più adatta a codificare informazioni in modo continuo.

Senza rumore, il neurone risulterebbe essere un pessimo calcolatore.



Sintesi dell'argomentazione:

- I neuroni *in vivo* operano in un regime rumoroso e fluttuante.
- Possiamo replicare questo regime *in vitro* iniettando correnti stocastiche.

- Il modello **Leaky Integrate-and-Fire**, sebbene semplice, è sufficientemente potente da catturare la statistica di risposta (frequenza media e distribuzione del voltaggio) in queste condizioni.
- La validazione sperimentale (confronto linee-punti) dimostra che il modello predice correttamente come il **rumore modula il guadagno** del neurone, rendendolo uno strumento affidabile per studiare la computazione neurale senza dover simulare ogni singolo canale ionico.

IL SUCCESSO PARZIALE: ‘RATE’ vs ‘TIMING’

Se prima abbiamo celebrato il successo del modello **Leaky Integrate-and-Fire (LIF)** nel predire la frequenza media di scarica (il “numero” di spike), ora ne analizziamo impietosamente i limiti temporali.

Dato un certo input, infatti, il modello LIF è in grado di predire correttamente quanti spike al secondo fa il neurone, ma il problema nasce quando si cambia la domanda: se invece di chiedere “*quanti spike fa?*” chiedessimo “*esattamente quando parte ogni spike?*”, il LIF fallisce.

Il modello LIF è eccellente nel replicare la curva **f-I** (frequenza-corrente) e descrive molto bene la dinamica sotto soglia, cioè quando il potenziale è lontano dalla soglia. In quella regione, il neurone reale e il LIF si comportano in modo simile: il voltaggio sale gradualmente in risposta alla corrente ma, appena ci si avvicina alla soglia, le strade si separano e il modello semplificato non riesce più a coincidere con il neurone biologico.

Il grafico mostra chiaramente questo errore: viene sovrapposta la traccia di un modello biofisico realistico con la traccia di un modello LIF e da queste si osserva che la linea tratteggiata (LIF) genera lo spike prima.

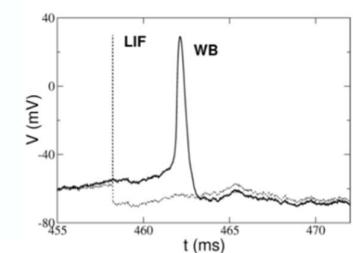
Nel LIF, la soglia è un numero fisso e artificiale: il voltaggio cresce in modo regolare e prevedibile finché tocca quel valore, e in quell’istante scatta lo spike. Si tratta di un meccanismo puramente matematico, non c’è una dinamica interna dello spike (sotto soglia tutto è passivo, sopra soglia avviene un reset istantaneo).

Nel neurone vero, invece, la soglia non è un muro rigido ma, quando il potenziale si avvicina alla soglia, iniziano ad aprirsi gradualmente i canali del sodio voltaggio-dipendenti.

L’ingresso di sodio fa salire ulteriormente il potenziale, che apre ancora più canali del sodio, che fanno entrare ancora più sodio. Questo crea un **feedback positivo**: più il voltaggio sale, più viene spinto a salire ancora: si tratta di una vera e propria forza attrattiva verso lo spike.

Questa fase di innesco è continua e non istantanea. Il neurone reale non “tocca un numero e scatta”, ma entra in una dinamica attiva che accelera progressivamente verso l’esplosione del potenziale d’azione.

The LIF fails...



$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) + I_{syn}(t)$$

L’equazione mostrata descrive l’evoluzione del potenziale sottosoglia nel modello LIF: essendo una **equazione lineare**, il voltaggio cresce in modo prevedibile fino a toccare la soglia matematica ‘rigida’ e ci mostra esattamente perché il modello fallisce nel timing, proprio perché non c’è scritta in essa.

Nella equazione compare solo la corrente di perdita, che è una forza di richiamo verso il potenziale di riposo: più il voltaggio sale, più il leak lo tira indietro. Non esiste alcune termine che rappresenti la spinta attiva del sodio vero lo spike, quindi il voltaggio nel LIF sale in modo troppo semplice e lineare.

Il termine chiave è $-gL(V - VL)$ che rappresenta la corrente di ‘leak’ (perdita) e, matematicamente, è una forza di richiamo lineare: più il voltaggio V sale e si allontana da quello di riposo (VL), più questo termine diventa negativo e grande (più cerchi di spingere la membrana verso la soglia, più lei resiste e cerca di tornare indietro, senza che ci sia nulla nell’equazione che ‘aiuti’ il voltaggio a salire).

Il risultato è che il LIF raggiunge la sua soglia matematica troppo presto rispetto al neurone reale, anticipando lo spike (non sbaglia il numero totale di spike, ma sbaglia il momento preciso in cui avvengono): nel modello non ci sono canali del sodio né feedback positivo, ma la membrana sale verso la soglia solo per effetto della corrente iniettata, contrastata dal leak lineare. Non si osserva quindi alcun rallentamento causato dalla necessità di aprire progressivamente i canali e di conseguenza il voltaggio cresce regolarmente e linearmente verso la soglia (nel LIF lo spike parte prima perché il modello non aspetta la dinamica reale di attivazione del sodio, mentre il neurone biologico ha bisogno di un attimo in più per attivare la catena dei canali sodio e far esplodere il potenziale).

➔ Il LIF è ottimo per descrivere la statistica della scarica (frequenze medie), ma è povero per descrivere la dinamica fine dello spike, perché manca completamente la fisica dell’enneso del potenziale d’azione.

Per correggere questo errore di timing senza tornare a modelli complessi (tipo Hodgkin-Huxley), sarà necessario introdurre nel modello matematico un termine che simuli questo innesco esplosivo.

ESTENDENDO IL LIF MODEL - EIF (EXPONENTIAL INTEGRATE-AND-FIRE)

Per correggere questo errore senza usare modelli complessi come Hodgkin-Huxley, si introduce il modello Exponential Integrate-and-Fire (EIF).

In questo modello esteso si aggiunge all'equazione del LIF un termine che dipende dal voltaggio stesso e che cresce esponenzialmente quando il potenziale si avvicina alla soglia. In questo modo il modello non aspetta più di toccare una soglia rigida ma presenta una sua **dinamica interna di innescos** ed inizia ad accelerare da solo: in termini fisici, questo nuovo termine matematico simula l'apertura dei canali del sodio nei neuroni reali.

L'equazione dell'EIF contiene ancora il termine di perdita (leak), che tende a riportare il potenziale al valore di riposo, e la corrente di input sinaptica, ma in più compare un termine esponenziale.

Questo termine rappresenta matematicamente l'apertura dei canali del sodio: quando il voltaggio è basso, l'esponenziale è quasi nullo e il neurone si comporta come un normale LIF. Ma quando il voltaggio si avvicina ad una soglia "morbida", questo termine cresce rapidamente e inizia a dominare l'equazione.

Fisicamente è una competizione tra due forze: da una parte il leak che frena la depolarizzazione e dall'altra il termine esponenziale, che la accelera. Lontano dalla soglia vince il leak, quindi il neurone integra lentamente. Vicino alla soglia invece, il termine esponenziale esplode e prende il controllo, producendo una salita rapidissima del potenziale.

Il parametro che controlla tutto questo è la pendenza dell'esponenziale:

- se questa pendenza tende a zero, l'esponenziale scompare e il modello torna a essere un LIF con soglia rigida
- se invece ha un valore realistico di pochi millivolt, l'innescos di spike diventa progressivo e curvo, come nei neuroni veri. In questo caso la soglia non è più un muro matematico, ma una zona dinamica di instabilità.
- ➔ Il modello EIF trasforma l'equazione da lineare ad una equazione non lineare: quando il modello "sente" che si sta avvicinando allo spike, accelera spontaneamente. Questo permette quindi di risolvere il problema del 'timing' del modello LIF e replicare la forma realistica del potenziale d'azione.

L'equazione non lineare è:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) + \psi(V) + I_{syn}(t)$$

- Il termine di capacità $C \frac{dV}{dt}$ → rappresenta la variazione del voltaggio nel tempo ed è la velocità con cui cambia il potenziale di membrana.
- Il termine di Leak (freno) $-g_L(V - V_L)$ → è lo stesso del LIF ed è la forza elastica che cerca di ripostare il neurone a riposo (V_L). Si tratta di un termine negativo, quindi si oppone all'eccitazione.
- $I_{syn}(t)$ è la corrente di input che arriva dalle sinapsi o dall'elettrodo.
- Il termine esponenziale (acceleratore) $\psi(V)$ → è il termine che introduce la non – linearità.

Nel modello EIF, questo termine è uguale a:

$$\psi(V) = g_L \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right)$$

dove:

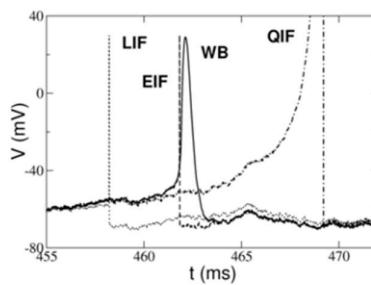
- V è il voltaggio attuale (variabile)
- V_T è la 'soglia morbida' (parametro), quindi il punto attorno al quale l'esponenziale inizia a 'vincere' sul termine di leak lineare.
- Δ_T è il parametro di pendenza, mi indica la 'velocità di salita' della curva dello spike (quanto è 'affilata' la curva dello spike)
 - se $\Delta_T \rightarrow 0$ il modello torna a essere un LIF con soglia rigida
 - se Δ_T realistico (es. qualche mV) allora l'innescos dello spike è morbido e curvo, proprio come nei neuroni veri.

L'equazione descrive una competizione tra due forze:

- Lontano dalla soglia $V \ll V_T$ → il termine esponenziale è piccolissimo (quasi zero) e l'equazione è dominata dal termine lineare (leak) quindi il neurone si comporta come un semplice LIF.
- Vicino alla soglia $V \sim V_T$ → il termine esponenziale cresce improvvisamente e ad un certo punto diventa più forte del termine di leak.
- Superata la soglia $V > V_T$ → appena il voltaggio V supera la soglia anche di poco, l'argomento dell'esponenziale diventa positivo e, a causa della natura dell'esponenziale stesso, basta un piccolo aumento di V per avere un gigantesco aumento della corrente.

Ovvero, se V supera V_T di poche unità di Δ_T (che è un valore piccolo, es. 1-2 mV), il termine \exp non cresce linearmente, ma esplode → il voltaggio schizza verso l'alto.

Nel modello EIF quindi, una volta che V supera V_T , il neurone non può più tornare indietro in quanto la ‘forza’ attrattiva dello spike (feedback positivo) è diventata così grande che, anche se togliessi l’input esterno (I_{syn}), il neurone sparerebbe comunque.



Approfondimento:

Il Modello QIF (Quadratic Integrate-and-Fire):

La formula chiave è:

$$\psi(V) = \frac{g_L}{2\Delta_T} (V - V_T)^2 + g_L(V - V_L) - I_T$$

- Cos’è:** È un’alternativa al modello Esponenziale (EIF). Invece di usare una funzione esponenziale (e^x) per descrivere l’enneso dello spike, usa una funzione **quadratica** (una parabola, $(V - V_T)^2$).
- Perché esiste:** Matematicamente, la parabola è l’approssimazione più semplice per descrivere un sistema che passa da “riposo” a “sparo” (tecnicamente è la forma normale di una **biforcazione nodo-sella**).
- Differenza:** Mentre l’EIF (esponenziale) è più accurato nel fittare i dati dei neuroni corticali reali (come visto nel grafico in alto), il QIF è molto amato dai teorici perché è più facile da analizzare matematicamente, pur mantenendo la capacità di generare spike con un timing realistico.

3. La “Famiglia” Generale

La formula centrale cerchiata in blu:

$$C \frac{dV}{dt} = -g_L(V - V_L) + \psi(V) + I_{syn}(t)$$

Questa è la formula “madre” o generalizzata. Ci dice che **tutti** questi modelli (LIF, EIF, QIF) sono in realtà la stessa cosa, cambia solo il termine $\psi(V)$:

- Se $\psi(V) = 0 \rightarrow$ Ottieni il **LIF** classico (lineare, serve la soglia rigida).
- Se $\psi(V) \propto e^V \rightarrow$ Ottieni l’**EIF** (esponenziale, innesco ripido).
- Se $\psi(V) \propto V^2 \rightarrow$ Ottieni il **QIF** (quadratico, innesco più dolce).

In sintesi, la slide ti sta mostrando una “famiglia” di modelli: il concetto logico è sempre aggiungere un termine non-lineare $\psi(V)$ per creare il feedback positivo, ma la forma matematica esatta di questo termine (esponenziale o quadratica) può variare a seconda della convenienza matematica o della

CONFRONTO TRA MODELLI

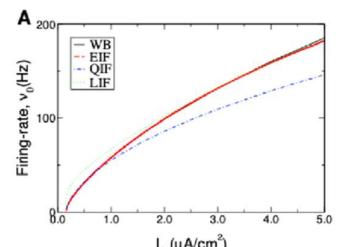
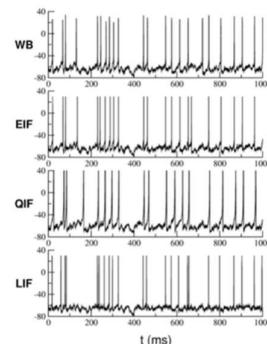
La linea nera solida (WB) rappresenta il modello biofisico complesso, che consideriamo la realtà.

Possiamo osservare che il modello LIF si distacca molto dalla linea nera, sottostimando la frequenza di sparo, soprattutto ad alte frequenze.

Gli altri modelli invece si sovrappongono quasi perfettamente alla linea nera, confermando che l’aggiunta del termine esponenziale non serve solo a correggere il *timing* del singolo spike, ma rende il modello capace di replicare fedelmente la frequenza di risposta del neurone vero su tutto il range di input.

La seguente formula ci dice che la **frequenza di sparo (F)** non dipende solo dall’intensità media dello stimolo (μ), ma è una funzione tra variabili:

- μ (media) → quanta corrente arriva
- σ (varianza) → quanto è forte il ‘rumore’ o le fluttuazioni sinaptiche: più rumore c’è, più la curva si ‘sdraia’ e diventa lineare.
- τ (correlazione) → quanto velocemente cambia il rumore.



$$F = \Phi(\mu, \sigma, \tau)$$

FIRING RATE MODELS

Modelli semplificati di reti: ipotesi del campo medio

Finora con LIF ed EIF eravamo “dentro” un singolo neurone e guardavamo la salita del voltaggio, la soglia, il singolo spike e il singolo canale ionico: era microscopia, quindi ogni singolo neurone come una particella singola.

Il problema è che un cervello vero ha miliardi di neuroni e trilioni di sinapsi. Simularli uno per uno è come fare la meteorologia seguendo il moto di ogni molecola d'aria. Non solo è impossibile computazionalmente, ma è anche concettualmente inutile perché ci interessa l'attività media.

Qui entra l'ipotesi di **"Campo medio"** (**mean-field**): si tratta di un approccio statistico in cui, invece di descrivere ogni singolo neurone, descriviamo il comportamento medio di una popolazione di neuroni simili.

Nasce così il concetto di neurone medio e passiamo dall'osservare la dinamica dei singoli spike ad osservare la dinamica delle frequenze (ci chiediamo *"quale è la frequenza media di attivazione di un gruppo di 10.000 neuroni?"*).

Abbiamo visto i modelli cinetici per i recettori chimici dove i recettori sulla membrana post-sinaptica possono essere solo in due stati, Chiuso (C) o Aperto (O), la reazione chimica è reversibile e la frazione di canali aperti $O(t)$ segue un'equazione differenziale non lineare:



- Per aprire la porta ($C \rightarrow O$) serve il neurotrasmettore (T). La velocità di apertura dipende dalla concentrazione $[T]$ e dalla costante α .
- Per chiudere la porta ($O \rightarrow C$), il canale si rilassa spontaneamente. La velocità di chiusura dipende solo dalla costante β .

E la variazione nel tempo dei canali aperti è data dalla somma di quelli che si aprono meno quelli che si chiudono:

$$\frac{dO}{dt} = \alpha[T](1 - O) - \beta O$$

(Dove abbiamo sostituito C con $1 - O$ per la conservazione della massa)

Guardiamo la costante di tempo τ_o :

$$\tau_o = \frac{1}{\alpha T(t) + \beta}$$

- **Durante lo spike** ($T \neq 0$) → quando arriva il neurotrasmettore, T diventa un numero grande e di conseguenza anche il numeratore. Di conseguenza, τ_o diventa piccolissimo. Il sistema risulta essere velocissimo e i canali si aprono di scatto, motivo per cui il fronte di salita degli spike è quasi verticale.
- **Dopo lo spike** ($T = 0$) → il neurotrasmettore viene ricaptato e scompare dallo spazio sinaptico; quindi, la costante di tempo τ_o diventa $\tau_o = 1/\beta$.
' β ' è un valore piccolo (tasso di chiusura naturale) quindi τ_o diventa grande a dimostrare che i canali si chiudono con calma, esponenzialmente (la 'coda' lenta della corrente).

Una volta calcolato quanti canali sono aperti ($O(t)$), da questa frazione possiamo calcolare la corrente sinaptica che entra nel neurone e che dipende anche dal voltaggio del neurone ricevente (V_m):

$$I_{syn} = \bar{g}_{syn} O(t)(E_{syn} - V_m)$$

dove \bar{g}_{syn} è la conduttanza massima (tutti i canali aperti).

Il problema: Come detto prima, questo è perfetto per un singolo neurone, ma in una rete enorme non possiamo simulare miliardi di equazioni differenziali come quella vista sopra per ogni sinapsi.

Qui quindi succede la stessa cosa che è già successa passando da Hodgkin-Huxley a LIF: rinunciamo al dettaglio microscopico per ottenere una descrizione macroscopica semplice (vogliamo ignorare il singolo neurone per studiare la popolazione).

→ L'idea è che se prendiamo una popolazione di neuroni simili (es. tutti eccitatori piramidali), possiamo descriverli con un unico "comportamento medio" rappresentativo (il "neurone medio"). Nel Firing Rate model, la curva f-I (frequenza-corrente) diventa la "legge di stato", dicendoci come l'input medio viene convertito in **frequenza media di scarica**.

Qui arriva il passaggio successivo importante: nel modello microscopico la concentrazione di neurotrasmettore $[T]$ viene sostituita da una somma di impulsi di Dirac (sommatoria di delta di Dirac), uno per ogni spike presinaptico, formalizzando che ogni spike è un evento istantaneo (un impulso δ che colpisce i recettori al tempo t_k).

Ma se un neurone riceve migliaia di spike da migliaia di neuroni, questa somma diventa un rumore densissimo e a quel punto, per il teorema della media, quello che conta non è più il singolo impulso ma la **densità media di impulsi** nel tempo, ovvero il **firing rate**.

$$\frac{dO}{dt} = -\beta O + \alpha T_{max}(1 - O) \sum_k \delta(t - t_k)$$

Questa equazione dei recettori però non è lineare per colpa del termine di saturazione $1 - O$ che indica: se molti canali sono già aperti, ce ne sono pochi disponibili (effetto di occupazione).

Ma matematicamente, questo termine rende l'equazione complicata perché se ogni sinapsi è non lineare, non è possibile sommare facilmente i contributi di migliaia di neuroni e la rete diventa intrattabile.

Per costruire dei modelli di popolazione servono quindi delle equazioni lineari e per questo si fa un'approssimazione di campo medio: si assume che in media la frazione di canali aperti sia piccola, ovvero consideriamo che ci siano sempre molti recettori liberi e che la sinapsi non sia quasi mai satura (biologicamente non è sempre vero, ma statisticamente spesso è accettabile per attività moderate).

Quindi eliminiamo il termine di saturazione ed otteniamo una equazione lineare in modo che la risposta sinaptica a tanti input si possa sommare:

$$\frac{dO}{dt} \approx -\beta O + \alpha T_{max} \sum_k \delta(t - t_k)$$

SEMPLIFICAZIONE: “SOMMATORE DI CORRENTE”

Fino ad ora abbiamo descritto la sinapsi in modo fisicamente realistico: i canali si aprono, cambia la conduttanza $g(t)$, e la corrente che entra dipende anche dal voltaggio del neurone che riceve:

$$(V_m): I_{syn} = g(t) * (V_m - E), \text{ dove:}$$

- $g(t)$ è la conduttanza (quanto sono aperti i canali)
- $(V_m - E)$ è la forza motrice (driving force)

Questo è corretto dal punto di vista biologico ma matematicamente scomodo nelle grandi reti, perché il voltaggio V_m del neurone ricevente cambia continuamente, soprattutto durante gli spike.

Quindi ogni sinapsi dipende dallo stato istantaneo del neurone, che dipende da tutte le altre sinapsi... diventa complicato.

Introduciamo per questo una semplificazione concettuale in modo da poter studiare le popolazioni di neuroni: supponiamo che il neurone ricevente sia “rigido”, ovvero che il suo voltaggio sia costante e non influenzi la sinapsi, quindi smettiamo di trattare la sinapsi come una conduttanza dipendente dal voltaggio e la trasformiamo in un generatore di corrente ideale che inietta carica indipendentemente dal voltaggio di membrana (non importa quindi se il neurone ricevente è a riposo, se sta facendo uno spike, o se è iperpolarizzato. La sinapsi inietterà sempre la stessa quantità di corrente per ogni canale aperto).

$$I_{syn} \approx \bar{I} \cdot O(t)$$

Dove $\bar{I} = \bar{g}_{syn}(E_{syn} - < V_m >)$. Invece di usare il $V_m(t)$ istantaneo, usiamo un valore medio $< V_m >$ (es. il potenziale di riposo).

$$\bar{I} = \bar{g}_{syn} (E_{syn} - < V_m >)$$

Concettualmente,

- In una sinapsi reale (conductance-based), la corrente scorre solo se è presente un “dislivello”. Se il neurone ha voltaggio alto, la corrente smette di entrare o rallenta.
- In una sinapsi semplificata (Current-driven), la corrente che entra nel neurone è una ‘quantità fissa’ e indipendente dal voltaggio (anche se questo è alto, la sinapsi continua a spingere la stessa quantità di corrente).

A questo punto la corrente sinaptica diventa una dinamica semplice: la corrente sale quando arrivano spike e poi decade esponenzialmente perché i canali si chiudono; quindi, qui entra in gioco β che è la velocità con cui la corrente sinaptica si spegne.

Inoltre, l'equazione differenziale viene riscritta introducendo un nuovo termine fondamentale **W (‘weight’/peso)**, che indica quanto è forte la sinapsi (se W è alto, ogni spike genera molta corrente):

$$W = \bar{g}\alpha T_{max}$$

Biologicamente W si occupa di comprendere tutto: numero di recettori, probabilità di rilascio, dimensione della sinapsi. Di conseguenza, uno spike non è più una cascata biochimica ma un impulso istantaneo che aggiunge W alla corrente.

$$\frac{dI_{syn}}{dt} \approx -\beta I_{syn} + W \sum_k \delta(t - t_k)$$



Input sinaptico TOTALE (current-driven)

Un neurone riceve input sinaptici da migliaia di altri neuroni, ciascuno dei quali genera una propria corrente post-sinaptica. Descrivere separatamente la dinamica di ogni singola sinapsi richiederebbe la risoluzione simultanea di un enorme numero di equazioni differenziali, una per ciascun contributo sinaptico, rendendo il problema computazionalmente intrattabile. Tuttavia, introducendo l'approssimazione current-driven e assumendo una dinamica sinaptica lineare, è possibile applicare il **principio di sovrapposizione**: poiché la derivata temporale è una operazione lineare, la variazione nel tempo della somma delle correnti è uguale alla somma delle variazioni temporali delle singole correnti.

$$C \frac{dV}{dt} = \dots + I_{syn_1} + I_{syn_2} + I_{syn_3}$$

$$\frac{dI_{syn_1}}{dt} \approx -\beta I_{syn_1} + W_1 \sum_{k_1} \delta(t - t_{k_1})$$

$$\frac{dI_{syn_2}}{dt} \approx -\beta I_{syn_2} + W_2 \sum_{k_2} \delta(t - t_{k_2})$$

$$\frac{dI_{syn_3}}{dt} \approx -\beta I_{syn_3} + W_3 \sum_{k_3} \delta(t - t_{k_3})$$

Questo consente di sostituire l'insieme delle correnti sinaptiche individuali con un'unica variabile macroscopica, la corrente sinaptica totale, che rappresenta l'effetto complessivo della rete sul neurone post-sinaptico.

In questo modo, tutti gli input sinaptici vengono integrati in un'unica equazione differenziale per la corrente totale, che cresce in seguito all'arrivo degli spike presinaptici e decade nel tempo secondo una costante di chiusura comune. Tale riduzione di dimensionalità permette di passare dalla descrizione microscopica delle singole sinapsi a una descrizione compatta ed efficiente dell'attività sinaptica globale, prerequisito fondamentale per la modellazione di grandi reti neurali.

$$\frac{d(I_{tot})}{dt} \approx -\beta(I_{tot}) + \sum_{m=1}^N W_m \sum_{k_m} \delta(t - t_{km})$$

- A sinistra abbiamo la variazione della corrente totale
- Al centro $-\beta(I_{tot})$ rappresenta il decadimento naturale: poiché tutti i canali si chiudono con lo stesso tasso β , possiamo fattorizzarlo e rappresentare che tutta la corrente decade insieme con lo stesso tasso.
- A destra ($\sum \sum$) sommiamo tutti gli spike (k) provenienti da tutti i neuroni presinaptici (m), ognuno moltiplicato per il suo peso specifico W_m .

Questo comporta che:

- Una volta che la corrente è entrata nel neurone, non importa più da che neurone è arrivato, ma gli ioni si mescolano e matematicamente si sommano le correnti come se fossero un unico flusso.
- In questo modo non dobbiamo più simulare 10.000 sinapsi singolarmente ma simuliamo una sola variabile (I_{tot}) che viene 'bombardata' da impulsi (spike) pesati provenienti da tutta la rete.
- Nel peso (W) è dove risiede la memoria e l'apprendimento: la plasticità sinaptica, e quindi cambiare il parametro T_{max} significa semplicemente cambiare il valore numerico W in questa equazione.

Quindi questa è una descrizione microscopica della corrente sinaptica totale, in cui essa è data dalla somma dei contributi di migliaia di spike individuali provenienti da tutti i neuroni presinaptici, e rappresenta l'andamento istante per istante della corrente dominato da impulsi discreti e irregolari.

Tuttavia, quando il numero di input è molto grande, come avviene nelle reti corticali reali, questa descrizione diventa complessa e, per questo, si introduce una descrizione statistica di tipo mean-field, in cui non si considera più il valore istantaneo della corrente, ma il suo valore medio nel tempo.

"MEAN FIELD" APPROXIMATION: i neuroni sono tra loro indistinguibili e condividono lo stesso input sinaptico medio.

Qui non stiamo più guardando un singolo neurone che riceve 3 input (come nella slide precedente), ma un neurone i che è immerso in una rete enorme e riceve input da una popolazione di neuroni j .

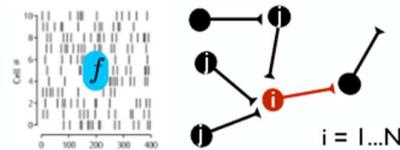
Viene introdotto una nuova variabile che è la **Matrice di Connessione (C_{ij})**: in una rete di 10.000 neuroni, il neurone i non è collegato a tutti gli altri, per cui questa variabile è un termine binario (0 o 1) per cui

- Se $C_{ij} = 1$ il neurone j è collegato a i
- Se $C_{ij} = 0$ allora non c'è connessione

→ in questo modo la sommatoria può correre su tutti i neuroni j della rete, ma contano solo quelli connessi.

Per poter semplificare, occorre tenere in considerazione delle ipotesi fondamentali (condizioni necessarie):

- Parametri identici → tutti i neuroni sono uguali e non ci sono neuroni 'speciali' (hanno tutte la stessa capacità e la stessa resistenza).
- Independent firing → i neuroni non sparano tutti insieme sincronizzati ma sono indipendenti l'uno dall'altro
- Poissoniano/Asincrono → gli spike arrivano a caso, ma con una frequenza media costante f



Questa prima equazione, uguale a quella vista prima, descrive come varia la corrente sinaptica che entra nel neurone i -esimo:

$$\frac{dI_{syn\ i}}{dt} \approx -\beta I_{syn\ i} + \sum_j C_{ij} W_{ij} \sum_{k_j} \delta(t - t_{k_j})$$

Ora applichiamo la media temporale all'equazione, in modo da non guardare più un singolo spike istante per istante (che sono eventi casuali e disordinati) ma guardiamo il comportamento medio della popolazione:

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn} \rangle \approx -\beta \langle I_{syn} \rangle + \langle C_{ij} W_{ij} \sum_{k_j} \delta(t - t_{k_j}) \rangle$$

$\langle I_{syn} \rangle$ non è più la corrente fluttuante di un istante specifico, ma la corrente media costante che ci aspettiamo di trovare. Il termine di input medio, ovvero la somma degli impulsi $\sum \delta$, poiché la media temporale di una sequenza di spike è la frequenza media di scarica del neurone presinaptico, questo termine si trasforma in una **frequenza continua f** (numero di spike al secondo).

MEAN FIELD MODEL

Con questa ultima formulazione matematica arriviamo al culmine del processo di semplificazione per ottenere il **Modello di Campo Medio**: l'espressione originale (una somma complicata di matrici e spike) viene sostituita dal prodotto di quattro numeri medi, in modo da ottenere una nuova equazione che descrive la dinamica liscia e deterministica della corrente sinaptica media e in modo da passare ad una descrizione continua a livello di popolazione, che costituisce la base dei firing rate models.

$$\langle C_{ij} \rangle \langle W_{ij} \rangle \langle \sum_{k_j} \delta(t - t_{k_j}) \rangle = c w f$$

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn} \rangle \approx -\beta \langle I_{syn} \rangle + N c w f$$

- $\langle C_{ij} \rangle \rightarrow c$ (**probabilità di connessione**) : invece di sapere esattamente chi è connesso con chi (la matrice piena di 0 e 1) usiamo un solo numero c compreso tra 0 e 1 che rappresenta la **densità media delle connessioni** (es. ogni neurone è connesso al 10% degli altri).
- $\langle W_{ij} \rangle \rightarrow w$ (**peso medio**) : invece di avere sinapsi forti o deboli, assumiamo che tutte abbiano una **forza media w** .
- $\langle \sum \delta \rangle \rightarrow f$ (**frequenza media**) : sostituiamo gli spike individuali (impulsi nel tempo) con un tasso di sparo continuo f (Hz), ovvero "quanto spesso" sparano.
- N è il **numero totale di neuroni** nella rete presinaptica

Quello che facciamo in questo approccio è anche **ignorare il contributo di varianza** della corrente e consideriamo solo il suo valore medio: non solo smettiamo di seguire i singoli spike, ma ignoriamo anche le fluttuazioni casuali della corrente sinaptica. In altre parole, trattiamo l'input sinaptico come un flusso medio liscio e deterministico, invece che come una sequenza irregolare e rumorosa di impulsi.

Tuttavia, avevamo visto che nel neurone reale la frequenza di scarica non dipende solo dall'intensità media della corrente, ma anche da quanto essa fluttua: infatti, nelle curve f - I (frequenza – corrente) il rumore (σ) cambiava la forma della curva, rendendola più dolce e permettendo al neurone di sparare anche con input medi – deboli.

Formalmente, la relazione corretta sarebbe:

$$F = \Phi(\mu, \sigma, \tau)$$

- μ (media) = intensità media della corrente
- σ (varianza) = quanto è rumorosa la corrente
- τ (costante di tempo) = quanto velocemente la membrana integra la corrente sinaptica.

Ovvero, la frequenza di scarica F dipende sia dalla media (μ) sia dalla varianza (σ) dell'input, che sono grandezze indipendenti, mentre τ rappresenta la costante di tempo della membrana e determina quanto velocemente il neurone integra la corrente sinaptica nel tempo, cioè quanto filtra le variazioni rapide.

Se nel nostro modello matematico ignorassimo la varianza (ponendo $\sigma = 0$ o costante), la curva f - I diventerebbe fissa e "cieca" alle fluttuazioni veloci, mostrando solo la risposta media del neurone. In questo caso, il neurone percepisce solo il valore medio della corrente, senza rispondere agli impulsi casuali e rapidi che nella realtà possono modulare significativamente la frequenza di scarica, soprattutto quando τ è piccola.

Se invece volessimo considerare entrambe le variabili, dovremmo scrivere due equazioni differenziali accoppiate: una per l'evoluzione della corrente media e una per la sua varianza, rendendo il modello molto complesso e difficile da risolvere.

Per semplificare, si assume quindi che la varianza sia costante o trascurabile rispetto alla media, riducendo la funzione di trasferimento a una dipendenza solo dalla corrente media. Questa approssimazione è ragionevole in reti molto dense o quando τ è sufficientemente grande, perché la membrana filtra naturalmente le fluttuazioni rapide, e il neurone "vede" un input quasi costante nel tempo, permettendo di usare modelli di firing rate più semplici senza perdere eccessivamente accuratezza.

Ignorando quindi il contributo della varianza, assumiamo che σ sia costante o trascurabile. In questo modo, la funzione di trasferimento del neurone dipende solo dalla corrente media sinaptica, e possiamo scriverla semplicemente come:

$$f = F(I_{syn})$$

(dove I_{syn} è la media $\langle I_{syn} \rangle$).

Riassumendo abbiamo:

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn} \rangle \approx -\beta \langle I_{syn} \rangle + N c w f$$

$$f = F(I_{syn})$$

Reti FEED-FORWARD vs RECURRENT

Questa semplificazione è particolarmente comoda nelle reti feed-forward ("solo in avanti"), dove ogni neurone riceve input da neuroni esterni e non ci sono loop di retroazione. In questo caso, la frequenza degli spike in arrivo è un dato noto e la corrente media che arriva al neurone può essere calcolata direttamente senza problemi: il modello è "lineare" e facile da risolvere.

La situazione cambia completamente nelle reti ricorrenti. Qui, i neuroni si eccitano a vicenda creando circuiti chiusi: la frequenza di scarica della popolazione determina la corrente sinaptica che, a sua volta, influenza di nuovo la frequenza di scarica tramite la curva $F(I_{syn})$. In altre parole, la frequenza che il neurone produce dipende dalla corrente che essa stessa genera. Matematicamente questo porta a un'equazione circolare o di autoconsistenza, in cui bisogna trovare un valore di frequenza stabile che si autosostenga: la frequenza in uscita deve coincidere con quella che la rete genera come input.

Trovare la soluzione della rete significa quindi individuare un punto fisso della relazione $F = F(I_{syn}(F))$, cioè uno stato della popolazione che rimane costante nel tempo.

Tutto questo significa che la frequenza di scarica di un neurone, in questo tipo di rete, dipende dalla corrente sinaptica che riceve, ma questa corrente è a sua volta generata dagli stessi neuroni della rete, quindi dalla stessa frequenza che stiamo cercando di calcolare. Matematicamente otteniamo allora una equazione circolare: la frequenza di uscita deve essere coerente con la frequenza che genera la corrente sinaptica (ovvero trovare un punto fisso nella relazione appena citata).

Trovare questo punto fisso richiede metodi iterativi o analisi di stabilità, non basta applicare direttamente la funzione come nel caso feed-forward.

RATE MODELS [large population]: MODELLI di FREQUENZA DI SCARICA

Nei "rate models" non descriviamo più il singolo spike, ma il comportamento medio di grandi popolazioni di neuroni.

L'idea centrale è che ogni neurone trasformi la corrente sinaptica totale in ingresso in una frequenza di scarica in uscita attraverso una **funzione di trasferimento F** , detta anche "**funzione di attivazione**" o "**guadagno**".

Formalmente, questo significa che la frequenza di scarica del neurone i -esimo, f_i , è data da

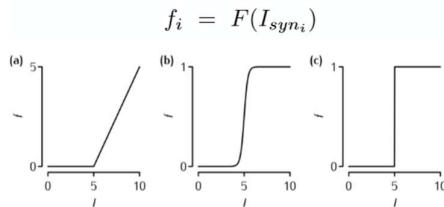
$$f_i = F(I_{syn_i})$$

dove I_{syn} rappresenta la corrente sinaptica totale che entra in quel neurone.

Tutta la complessità biofisica del neurone (canali ionici, soglia, refrattarietà, rumore, integrazione temporale) viene "compressa" dentro questa funzione F , che descrive come l'input medio viene convertito in output medio.

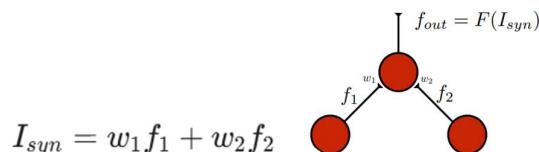
A seconda del realismo che vogliamo, F può avere forme diverse:

- a) una **funzione Threshold linear** è una versione semplificata in cui il neurone resta silenzioso sotto una certa soglia di corrente e, una volta superata, la frequenza cresce linearmente.
- b) La **funzione sigmoide** è più realistica dal punto di vista biologico, perché introduce una soglia morbida e una saturazione: il neurone non si accende di colpo, ma aumenta gradualmente la frequenza e poi si stabilizza a un valore massimo.
- c) La **funzione a gradino** è invece un'idealizzazione estrema, in cui il neurone è binario: o spento o completamente attivo. È poco realistica, ma matematicamente molto comoda.



Rate models per CIRCUITO CORTICALE FEED-FORWARD

Questo formalismo diventa particolarmente chiaro se consideriamo un circuito corticale feed-forward, cioè una rete senza loop, in cui l'informazione scorre solo in avanti dai neuroni di input (f_1, f_2) a quelli di output. In questo caso, la **corrente sinaptica totale che entra nel neurone di uscita** è semplicemente la **somma pesata** delle frequenze dei neuroni presinaptici: ogni connessione ha un peso w che rappresenta la forza della sinapsi. Quindi il neurone postsinaptico calcola prima una combinazione lineare degli input e poi applica la sua funzione di trasferimento F per produrre l'output f_{out} .



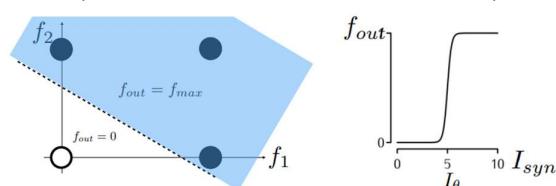
Nel caso più semplice, se usiamo una funzione a soglia, il neurone di uscita (f_{out}) decide se attivarsi in base ad una soglia (I_θ):

- Se $I_{syn} < I_\theta \rightarrow f_{out} = 0$ allora il neurone resta silenzioso
- Se $I_{syn} > I_\theta \rightarrow f_{out} = f_{max}$ il neurone spara alla frequenza massima

Geometricamente, questo significa che esiste un confine di decisione nello spazio degli input: da una parte il neurone è inattivo, dall'altra è attivo. Questo è esattamente il principio del Percettrone: il neurone funziona come un classificatore lineare che separa gli input in due categorie (attivo/inattivo).

L'immagine con il piano azzurro è una rappresentazione dello 'spazio degli input': la linea tratteggiata rappresenta il confine di decisione.

Il percettrone "puro" è a gradino, ma in neuroscienza si usa quasi sempre la sigmoide come versione realistica e matematicamente più utile del percettrone (si tratta di una evoluzione del modello).



Rate models per CIRCUITO CORTICALE RICORRENTE (Recurrent)

Nel caso di una rete corticale ricorrente la situazione diventa molto più complessa rispetto al circuito feed-forward, perché l'attività non scorre più in una sola direzione, ma entra in un **sistema con feedback** (loop): i neuroni influenzano sé stessi indirettamente attraverso la rete, creando dei **loop dinamici**.

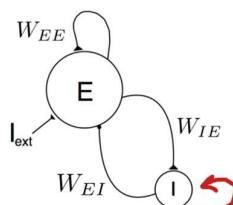
Tipicamente si considerano due grandi popolazioni: una Eccitatoria (E), formata ad esempio dai neuroni piramidali, e una Inibitoria (I), formata da interneuroni.

Le popolazioni sono collegate tra loro tramite **pesi sinaptici medi**: la popolazione eccitatoria può eccitare sé stessa con un feedback positivo (W_{EE}), l'inibitoria può inibire la popolazione eccitatoria (W_{EI}) e viceversa esistono connessioni eccitatorie verso la popolazione degli inibitori (W_{IE}).

A questi contributi si somma anche un input esterno (I_{ext}) proveniente da altre aree corticali o dal talamo.

In questo modo, la corrente sinaptica che entra in una popolazione non dipende solo da stimoli esterni, ma anche dall'attività della popolazione stessa: il sistema diventa ricorrente.

- W_{EE} : la popolazione E eccita sé stessa (feedback positivo)
- W_{EI} e W_{IE} : interazione tra eccitazione e inibizione
- I_{ext} : input esterno (da talamo o altre aree)
- la freccia rossa curva indica il 'loop' ricorrente (auto inibizione)



n.b. nel grafico il rettangolo rappresenta una sinapsi 'eccitatoria' mentre il pallino indica una sinapsi 'inibitoria'.

Le equazioni differenziali correlate hanno termini con un significato fisico preciso e descrivono come cambia la corrente sinaptica nel tempo:

1° equazione

Si tratta dell'equazione che descrive l'evoluzione temporale della corrente sinaptica media nella popolazione eccitatoria: questa indica quanto rapidamente cambia la corrente.

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn E} \rangle \approx -\beta_E \langle I_{syn E} \rangle + N_E c_{EE} w_{EE} f_E - N_I c_{EI} w_{EI} f_I + I_{ext}$$

- $\frac{d}{dt}$ → indica la velocità di cambiamento: se è 0, allora il sistema è in equilibrio
- $-\beta \langle I_{syn E} \rangle$ → indica il termine di decadimento naturale (leak): senza input (non arrivano spike), la corrente (sinaptica) tende a tornare a zero e il termine β indica quanto velocemente.
- $+N_E c_{EE} w_{EE} f_E$ → feedback **eccitatorio** in cui ogni neurone riceve spike dalla propria popolazione
 - N è il numero di neuroni (numerosità)
 - c è la probabilità di connessione
 - w è il peso sinaptico medio (efficacia sinaptica)
 - f_E è l'attività della popolazione stessa (ricorsione) (frequenza presinaptica)
- $-N_I c_{EI} w_{EI} f_I$ → feedback **inibitorio** (il cuore della ricorsione): la inibizione riduce l'attività della popolazione E (quindi serve segno meno).

2° equazione

Questa seconda equazione è analoga a quella sopra ma in riferimento alla popolazione inibitoria.

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn I} \rangle \approx -\beta_I \langle I_{syn I} \rangle + N_E c_{IE} w_{IE} f_E$$

N.B. nell'equazione viene tralasciato il feedback (loop) eccitatorio.

Per studiare la dinamica in forma compatta, si introducono alcune semplificazioni matematiche: vediamo i passaggi per ottenere la **"forma standard"** usata nei sistemi dinamici rimuovendo l'inibizione e l'input esterno.

$$\frac{d}{dt} \langle I_{syn} \rangle \approx -\beta \langle I_{syn} \rangle + N c w f$$

Si definisce la costante di tempo sinaptica $\tau = 1/\beta$ che rappresenta quanto rapidamente la corrente decade e quindi il tempo che impiega il sistema a raggiungere una condizione di equilibrio.

Ora, moltiplicando entrambi i membri dell'equazione per questa costante, l'equazione assume una forma standard dei sistemi dinamici (poiché $\tau = 1/\beta$ allora $\tau\beta = 1$):

$$\tau \frac{d}{dt} \langle I_{syn} \rangle \approx -\tau\beta \langle I_{syn} \rangle + \tau(Ncwf)$$

Inoltre, si rinomina:

- la corrente media $\langle I_{syn} \rangle$ con h che sta per field (campo) e
- la frequenza di scarica del neurone f con E che indica l'attività media della popolazione eccitatoria, ottenendo così:

$$\tau \dot{h} = -h + (\tau Ncw)E$$

dove \dot{h} è la derivata rispetto al tempo, ovvero $\frac{dh}{dt}$ (= la velocità con cui cambia la corrente h).

Infine, definiamo il termine J come ‘Peso efficace’, che non rappresenta più la singola sinapsi e non è solo il ‘peso sinaptico (w)’ ma l’effetto collettivo dell’intera popolazione su se stessa, ovvero è il **peso sinaptico integrato nel tempo e nella popolazione; quindi, la forza totale e aggregata** che l’intera popolazione esercita su sé stessa.

$$J = N \cdot c \cdot w \cdot \frac{1}{\beta} = Ncw\tau$$

Infatti, il peso efficace J è il risultato di una singola sinapsi (w), moltiplicata per quante sinapsi ci sono ($N * c$), per quanto a lungo ciascuna rimane attiva ($1/\beta$).

EQUAZIONE DIFFERENZIALE

L'**equazione differenziale ordinaria che descrive come cambia lo stato del sistema nel tempo** risulta essere:

$$\tau \dot{h} = -h + JE + I_{ext}$$

[dove:

- $h(t)$: variabile di stato, rappresenta la corrente sinaptica totale media che entra nei neuroni della popolazione
- τ : è la costante di tempo della membrana / decadenza sinaptica (τ grande indica che il sistema reagisce lentamente).
- \dot{h} derivata rispetto al tempo (vedi sopra).
- $-h$: il termine di leak, ovvero di decadimento. Dice che se non c’è l’input ($I_{ext} = 0$ e $E = 0$), la corrente h decadrà esponenzialmente verso zero e il sistema tende a tornare a riposo.
- JE : termine ricorrente, in quanto la corrente non dipende solo dall’esterno ma anche dall’attività precedente della popolazione stessa (E) moltiplicata per la forza di connessione (J) (è un feedback positivo).
- I_{ext} : input esterno, la corrente che arriva da fuori.]

Questa equazione descrive una dinamica non lineare con retroazione, capace di generare stati stabili, instabili, oscillazioni e transizioni improvvise. È il motivo per cui le reti ricorrenti sono molto più potenti, ma anche molto più difficili da analizzare, rispetto ai circuiti feed-forward.

LA FUNZIONE DI TRASFERIMENTO

Finora abbiamo costruito un’equazione differenziale che descrive come evolve nel tempo la corrente sinaptica media della popolazione, indicata con $h(t)$.

Questa equazione ci dice come la rete accumula e perde input sinaptico, ma da sola non basta: sapere quanta corrente circola non è ancora sapere cosa fa la rete. Quello che vogliamo davvero prevedere è l’output funzionale, cioè la frequenza media di scarica della popolazione, che abbiamo chiamato $E(t)$.

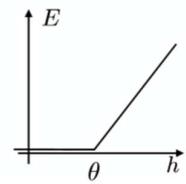
Serve quindi un secondo ingrediente fondamentale: una legge che trasformi la corrente h in attività neuronale E . Questa legge è la funzione di trasferimento, o funzione di attivazione, che formalizza matematicamente la curva f-I vista per il singolo neurone, ma ora applicata a un’intera popolazione (la funzione di trasferimento è la regola matematica che trasforma $h(t)$ in $E(t)$).

$$E = [\alpha(h - \theta)]_+$$

Nel modello più semplice si assume una relazione lineare con soglia:

dove:

- E è il **tasso di scarica medio** (firing rate), misurato in Hz (impulsi al secondo)
- θ è la **soglia di attivazione** (rheobase). Finché la corrente h è inferiore a θ , i neuroni non sparano e l'attività resta nulla.
- α è il **guadagno del sistema**, rappresenta la pendenza della retta nel grafico, ovvero quanto rapidamente cresce la frequenza di scarica quando la corrente aumenta. Un alto α significa che una piccola corrente extra produce un grande aumento di frequenza.
- [...] + **rettificazione lineare**, le parentesi quadre con il + indicano la funzione "Linear rectified": si tratta di una funzione matematica che agisce come un 'filtro'. Questa azzera qualsiasi valore negativo e lascia passare invariato qualsiasi valore positivo.



[il grafico visualizza la relazione ingresso-uscita (curva f-I = frequency-current) e si vede chiaramente che la linea è piatta fino al raggiungimento della soglia, dove dopo sale linearmente].

$$\begin{array}{ll} [x]_+ = x & \text{for } x > 0 \\ [x]_+ = 0 & \text{for } x < 0 \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{queste spiegano la rettificazione:} \\ \bullet \quad \text{Se il contenuto } h - \theta \text{ è positivo } (>0), \text{ il risultato è il valore stesso} \\ \bullet \quad \text{Se il contenuto } h - \theta \text{ è negativo } (<0), \text{ il risultato è 0.} \end{array}$$

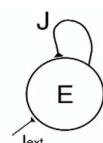
→ questo perché i neuroni non possono avere una frequenza di scarica negativa: o sono silenti (0Hz) o sparano (>0Hz).

In questo modo, l'intera popolazione viene trattata come **un'unica unità computazionale**: invece di seguire milioni di neuroni, descriviamo il **comportamento collettivo** con due variabili continue, $h(t)$ ed $E(t)$, collegate da una funzione di trasferimento che riassume la fisiologia media dei neuroni. È esattamente il cuore dell'approccio mean-field: comprimere la complessità microscopica in una legge ingresso-uscita macroscopica.

→ Usando la **Teoria del campo medio** (mean-field) trattiamo l'intera popolazione come un'unica unità che ha un livello medio di attività.

Cosa impariamo sulle reti ricorrenti utilizzando i RATE MODELS (mean-field)?

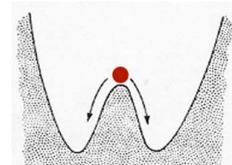
Stiamo ora usando i rate models per capire cosa succede quando una popolazione di neuroni è connessa ricorrentemente, cioè quando l'attività della popolazione rientra su sé stessa. Lo schema a fianco rappresenta la semplificazione di una popolazione di neuroni eccitatori E descritta non più come singoli neuroni, ma come un'unica variabile media: la frequenza di scarica $E(t)$.



Questa popolazione riceve uno stimolo esterno, per esempio sensoriale, ma riceve anche il proprio output attraverso una **connessione ricorrente** (loop) di forza J . In altre parole, quello che la popolazione spara ritorna indietro come input. Se J è positivo, la popolazione si auto-eccita.

Questa singola modifica, l'aggiunta del loop ricorrente, cambia profondamente il comportamento della rete rispetto a una rete feed-forward. In una rete senza feedback, l'uscita è una semplice trasformazione dell'ingresso. Se l'ingresso aumenta, l'uscita aumenta proporzionalmente, e quando l'ingresso sparisce, l'attività torna al livello di riposo. In una rete ricorrente, invece, l'ingresso iniziale non serve solo ad attivare la popolazione, ma innesca un processo interno: l'attività generata viene reiniettata nella rete e si rinforza da sola. Questo produce tre effetti fondamentali:

- **Amplificazione della risposta steady-state** → senza ricorrenza, l'uscita dipende solo dall'ingresso, ma con la ricorrenza (J) il segnale di ingresso innesca l'attività, che viene poi rinforzata dal loop di feedback. Il risultato finale (stato stazionario) è molto più alto rispetto all'input originale in quanto la rete agisce come un amplificatore naturale.
In altre parole, il feedback positivo fa sì che una piccola corrente esterna produca una risposta finale molto più grande, perché la rete si auto-sostiene (matematicamente questo emergerà al denominatore: più J è grande, più il denominatore di avvicina a zero e più la risposta cresce).
- **Rallentamento dei tempi di reazione** → poiché la rete deve aspettare che il segnale 'giri' nel loop di feedback per costruire la sua attività completa, ovvero prima di stabilizzarsi, impiega più tempo per raggiungere il livello finale (steady-state) rispetto a una rete senza feedback.
- **Alterazione degli equilibri** → un forte ricorrenza può cambiare la geometria del sistema (numero e natura degli stati di equilibrio): invece di avere un solo stato di riposo, la rete potrebbe sviluppare bistabilità. Questo significa che, anche in assenza di stimolo esterno, la popolazione può rimanere stabilmente in uno stato a bassa attività o in uno stato ad alta attività, a seconda della storia precedente (il feedback trasforma l'attività in memoria).



Approfondimento: lo stato di riposo indica il livello di attività dei neuroni quando non c'è uno stimolo esterno (steady state) e, quando si verifica una sufficiente ricorrenza, il sistema può sviluppare una bistabilità, ovvero la rete può stare stabilmente in due stati diversi.

Quando siamo nel caso senza feedback, non importa quanto sia forte lo stimolo iniziale, una volta rimosso la rete torna sempre allo stesso stato di riposo (bassa attività).

Nel caso di presenza di feedback (ricorrenza), l'attività dei neuroni diventa auto-sostenuta e la rete può avere due stati stabili anche quando l'input sparisce: uno stato a bassa attività e uno stato ad alta attività (quale stato rimane dipende dallo stimolo iniziale, perché il feedback poi mantiene la rete nello stato scelto).

AMPLIFICAZIONE dovuta all'eccitazione ricorrente (positive feedback)

Ora vediamo come tutto quello appena visto emerge dalle equazioni, partendo dall'equazione media della corrente sinaptica della popolazione eccitatoria. Se sostituiamo alla equazione differenziale il termine $E = \alpha(h - \theta)$ otteniamo (con $h > \theta$) la forma estesa: questa equazione ci dice che la corrente tende a decadere da sola, ma viene sostenuta dall'attività della popolazione stessa tramite il termine Jh , oltre all'input esterno.

$$\tau \dot{h} = -h + J\alpha(h - \theta) + I_{ext}$$

Ora vogliamo isolare la variabile h per capire come il sistema evolve, quindi estendiamo il termine tra parentesi:

$$\tau \dot{h} = -h + (J\alpha h - J\alpha \theta) + I_{ext}$$

e raggruppiamo tutti i termini che contengono h . Abbiamo un $-h$ ed un $+J\alpha h$:

$$\tau \dot{h} = \underbrace{(-1 + J\alpha)h}_{\text{Termini con } h} + \underbrace{I_{ext} - J\alpha \theta}_{\text{Termini costanti}}$$

Per convenzione, nelle equazioni differenziali lineari, si preferisce mantenere il coefficiente di h negativo per evidenziare il decadimento.

Quindi raccogliamo un segno “meno” e scriviamo $(1 - J\alpha)$:

$$\tau \dot{h} = -(1 - J\alpha)h + (I_{ext} - J\alpha \theta)$$

Questa equazione indica come evolve nel tempo la corrente sinaptica media h della popolazione quando i neuroni sono collegati tra loro in modo ricorrente.

Qui appare già il cuore della ricorrenza: il coefficiente di h non è più semplicemente -1, ma $-(1 - J\alpha)$. Il feedback modifica la forza del decadimento.

Quindi il punto chiave è il termine $(1 - J\alpha)$, che misura l'equilibrio tra:

- Perdite della membrana (che spengono l'attività)
- Feedback eccitatorio della rete (che la rinforza)

A seconda di $J\alpha$ succede questo:

- **$J\alpha < 1 \rightarrow$ rete stabile**
L'attività si spegne da sola se manca input esterno.
- **$J\alpha = 1 \rightarrow$ attività persistente**
La rete mantiene l'attività anche senza input (memoria).
- **$J\alpha > 1 \rightarrow$ rete instabile**
L'attività si auto-amplifica senza controllo (patologico, es. epilessia).

Il termine $-J\alpha\theta$ rappresenta l'effetto della soglia del neurone che agisce come un freno: più alta è la soglia, più corrente serve per mantenere la rete attiva; quindi, rende la rete più stabile e meno soggetta a spari spontanei.

→ Questa equazione dice che l'attività cerebrale dipende non solo dagli stimoli esterni, ma anche da quanto fortemente i neuroni si eccitano tra loro.

L'equilibrio tra feedback e perdite determina se la rete si spegne, mantiene memoria o diventa instabile.

STATO STAZIONARIO h_∞

Quando calcoliamo lo stato stazionario (steady state) h_∞ , stiamo cercando il punto in cui la corrente media nella popolazione non cambia più nel tempo, ovvero $\dot{h} = 0$.

Prendiamo quindi l'equazione appena ricavata e poniamo $h = 0$:

$$0 = -(1 - J\alpha)h_\infty + (I_{ext} - J\alpha\theta)$$

Portiamo il termine con h a sinistra:

$$(1 - J\alpha)h_\infty = I_{ext} - J\alpha\theta$$

Dividiamo tutto per $(1 - J\alpha)$ per isolare h_∞ :

$$h_{\infty} = \frac{I_{ext} - J\alpha\theta}{1 - J\alpha}$$

Al numeratore troviamo l'input esterno mentre il denominatore $1 - J\alpha$ rappresenta l'effetto della ricorrenza.

- Se $J\alpha$ è piccolo, il denominatore è vicino a 1 e h_{∞} è simile all'input esterno: poca amplificazione.
- Se invece $J\alpha$ si avvicina a 1, il denominatore diventa piccolo e quindi h_{∞} diventa molto grande: l'input esterno viene amplificato dal feedback della rete.

Quindi $J\alpha$ misura quanto forte il feedback ricorrente amplifica l'attività della popolazione.

n.b. in quel $(1 - J\alpha)$ al denominatore, se J (feedback) è positivo, il denominatore diventa piccolo (<1) e quindi il risultato h_{∞} diventa grande → ecco l'*amplificazione!*

COSTANTE DI TEMPO EFFETTIVA τ_h

Per trovare la vera velocità del sistema, dobbiamo riportare l'equazione differenziale alla sua "forma canonica". La forma canonica di un sistema del primo ordine è:

$$\tau \dot{h} = -(1 - J\alpha)h + \text{Costanti} \rightarrow \tau \dot{h} = -(1 - J\alpha)h + (I_{ext} - J\alpha\theta)$$

Per avere $-h$ 'pulito' a destra, dobbiamo dividere tutta l'equazione per il coefficiente $(1 - J\alpha)$:

$$\frac{\tau}{1 - J\alpha} \dot{h} = -h + \frac{\text{Costanti}}{1 - J\alpha}$$

Confrontando questa equazione con la forma canonica, il termine che moltiplica la derivata \dot{h} è la nostra nuova costante di tempo effettiva:

$$\tau_h = \frac{\tau}{1 - J\alpha}$$

Se $1 - J\alpha$ è piccolo, τ_h diventa molto grande, quindi il sistema reagisce più lentamente: il feedback forte non solo amplifica, ma rallenta la dinamica, perché la rete impiega più tempo a raggiungere lo stato stazionario.

In breve, $J\alpha$ amplifica l'output e contemporaneamente allunga la costante di tempo del sistema, rendendo la rete più potente ma anche più lenta nel rispondere.

DERIVATA RISPETTO AL TEMPO \dot{h}

L'equazione della derivata rispetto al tempo ci dice quanto velocemente il potenziale medio della popolazione (o la corrente media h) si avvicina al suo stato stazionario h_{∞} .

Per ottenerla:

$$\underbrace{\frac{\tau}{1 - J\alpha}}_{\tau_h} \cdot \dot{h} = -h + \underbrace{\frac{I_{ext} - J\alpha\theta}{1 - J\alpha}}_{h_{\infty}}$$

Sostituendo i simboli che abbiamo appena definito, l'equazione diventa molto più pulita:

$$\tau_h \cdot \dot{h} = -h + h_{\infty}$$

Ora, vogliamo isolare la **velocità di variazione** (\dot{h}), cioè vogliamo sapere quanto velocemente sta cambiando il potenziale in questo istante.

Riordiniamo i termini a destra e dividiamo tutto per τ_h :

$$\tau_h \cdot \dot{h} = h_{\infty} - h \rightarrow \dot{h} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h}$$

- \dot{h} è la **velocità di cambiamento della corrente media** (velocità con cui il potenziale sta crescendo o diminuendo).
 - $h_{\infty} - h$ è la distanza dal punto finale: h_{∞} è il punto di arrivo e h è dove il sistema si trova adesso; La loro differenza indica 'la distanza' che manca e più siamo lontani dallo stato stazionario, più velocemente il sistema vuole avvicinarsi.
 - τ_h indica la **costante di tempo** effettiva, più è grande e più indica che la velocità h diventa piccola (più è lenta la risposta).
- Questa ultima formula di \dot{h} ci sta dicendo → La velocità con cui mi muovo è proporzionale a quanto mi manca per arrivare, ma viene ridotta dalla mia costante di tempo.

Poiché il feedback ricorrente aumenta la costante di tempo τ_h , il sistema diventa più lento nel reagire.

ECCITAZIONE RICORRENTE (feedback positivo)

Quando parliamo di eccitazione ricorrente (feedback positivo), ci riferiamo a connessioni interne della popolazione di neuroni eccitatori che fanno sì che l'output della rete rientri come input nella stessa popolazione.

Matematicamente, questo è rappresentato dal termine $J E$ nella formula (già vista):

$$\tau \dot{h} = -h + J E + I_{ext}$$

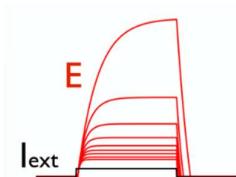
dove ricordiamo che:

- h è la corrente sinaptica media
- E è il tasso di scarica medio della popolazione
- I_{ext} è l'input esterno
- J misura l'intensità del feedback \rightarrow qui, $J > 0$ significa che la rete si auto-eccita: ovvero, una maggiore attività genera ancora più attività.

$$h_\infty = \frac{I_{ext} - J \alpha \theta}{1 - J\alpha}$$

$$\tau_h = \frac{\tau}{1 - J\alpha}$$

L'effetto di questo feedback sui grafici si osserva chiaramente:



nel primo grafico viene rappresentata l'**Amplificazione**, quindi per lo stesso input esterno rappresentato dal gradino nero, l'uscita della rete aumenta con il valore di J (le curve più basse hanno poco feedback e un valore J basso, le curve più alte hanno un feedback alto e un alto valore di J). Questo significa che l'eccitazione ricorrente amplifica il segnale e quindi il loop interno rinforza la risposta della rete rispetto all'input iniziale.

Nel secondo grafico viene rappresentato il **Rallentamento**, dove le curve sono state normalizzate in altezza (stirate per avere tutta la stessa altezza) per confrontare la velocità e la forma di salita.



Qui si vede che curve con forte feedback non sono spigolose, ma arrotondate; quindi, impiegano più tempo a raggiungere lo stato stazionario (steady state).

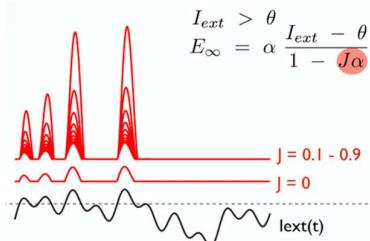
Questo effetto deriva dall'aumento della costante di tempo effettiva τ_h a causa del feedback: il sistema diventa più lento nel reagire, introducendo un'inerzia maggiore.

- Questo ci permette di osservare che più una rete si auto eccita da sola (J alto), più diventa sensibile (si ottiene amplificazione) ma anche più lenta (si osserva inerzia).

Infine, osservando la risposta di una rete ricorrente e non ricorrente ad un **input variabile nel tempo**, la linea nera rappresenta l'input esterno reale I_{ext} e la linea tratteggiata la soglia θ .

- La rete senza feedback ($J = 0$) segue l'input solo quando supera la soglia, producendo una uscita debole (l'uscita è infatti quasi una copia diretta della parte dell'input che supera la soglia).
- La rete con feedback ($J = 0.1 - 0.9$) risponde negli stessi momenti con picchi molto più alti: il termine $1/(1 - J\alpha)$ agisce come **fattore di guadagno**, moltiplicando la differenza $I_{ext} - \theta$ e amplificando i picchi (infatti se J è alto (vicino a 1) allora stiamo moltiplicando i picchi del tracciato per un numero grande, ottenendo conseguenza un output (i picchi restituiti) molto grande).

[il termine $I_{ext} - \theta$ è la parte dell'input sopra la soglia (quando si verificano i picchi nel tracciato)].



ECCITAZIONE RICORRENTE

ESEMPIO REALE E BIOLOGICO – Integrazione temporale

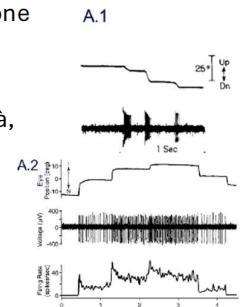
Vediamo un esempio di come il cervello utilizza questi meccanismi di ‘feedback’ per svolgere una funzione matematica precisa: *l’integrazione temporale*, attraverso il **sistema oculomotore** (il movimento degli occhi).

Per muovere l’occhio (Saccade) ci sono neuroni nel tronco encefalico che danno un comando di velocità, un ‘Burst’ (scarica improvvisa e breve di impulsi) in modo che fornisca una spinta rapida e forte per vincere l’inerzia e l’attrito (grafico A.1: c’è un picco di attività neurale in basso che dura poco, giusto il tempo dello scatto dell’occhio, poi torna a zero).

Per tenere invece l’occhio fermo (Fissazione) nella nuova posizione, considerando che una volta spostato l’occhio quest’ultimo tenderebbe ad essere riportato al centro dai muscoli oculari che sono elasticci, serve una forza costante. I neuroni devono per questo sparare continuamente (attività tonica) (grafico A.2: il tasso di scarica nel grafico in basso ‘firing rate’ sale quando l’occhio si muove, ma poi non scende e rimane alto ad un nuovo livello costante. Questo indica che ha ‘memorizzato’ la nuova posizione).

Come si passa da un segnale breve (velocità) ad un segnale costante (posizione)? In matematica, per ottenere la posizione dalla velocità, occorre fare l’integrale nel tempo:

$$\text{Posizione}(t) = \int \text{Velocità}(t) dt$$



Il cervello deve quindi funzionare come un integratore neurale e deve prendere quel “burst” breve, sommarlo e mantenere il risultato in memoria.

Come si ricollega al feedback J che abbiamo visto prima? Il feedback positivo rallenta il decadimento (τ diventa grande) e, se il feedback risulta calibrato perfettamente (il sistema è bilanciato), allora il decadimento diventa nullo. La rete ha una “memoria perfetta”: riceve un input (burst), sale di livello e resta lì indefinitivamente invece di tornare a zero.

Questa capacità di **trasformare un input transitorio in una risposta sostenuta** è esattamente ciò che chiamiamo **Integrazione**.

INTEGRAZIONE TEMPORALE TRAMITE ECCITAZIONE RICORRENTE (ovvero feedback positivo regolato finemente)

Qui non parliamo più solo di amplificare un segnale, ma di creare una vera memoria dinamica nel cervello.

Partendo dalla equazione a noi ormai familiare che descrive la rete ricorrente (popolazione ricorrente):

$$\tau \dot{h} = -(1 - J\alpha)h + I_{ext} - J\alpha\theta$$

Questa equazione contiene già tutta la fisica del problema: Il termine $-(1 - J\alpha)h$ rappresenta il “leak” (la perdita) effettivo del sistema.

Nei neuroni reali esiste sempre una perdita naturale: se non arriva input, la membrana tende a rilassarsi verso il riposo. Nei modelli senza ricorrenza questo significa che qualunque attività prima o poi scompare. Questo è un problema enorme se vogliamo descrivere funzioni come la memoria di lavoro o il mantenimento di una decisione: il cervello deve poter mantenere uno stato attivo anche in assenza di stimolo.

Qui entra in gioco l’**eccitazione ricorrente**: per poter mantenere una stabilità (come la posizione dell’occhio) occorre introdurre una condizione specifica e rigorosa per cui l’auto-eccitazione deve compensare esattamente la perdita neurale [se il neurone perda 1 unità di energia per via del leak, il feedback deve ridarne esattamente 1, ne di più (altrimenti esplode), ne di meno (altrimenti si spegne)].

Il termine $J\alpha$ misura quanto fortemente la popolazione si auto-eccita (**forza complessiva del loop di feedback positivo**): J ci dice quanto forte è il feedback sinaptico della popolazione su se stessa, mentre α dice quanto i neuroni sono sensibili alla corrente in ingresso (pendenza della curva f-I).

Il coefficiente del termine di perdita è un numero che decide tutto:

$$1 - J\alpha$$

- Se $J\alpha < 1 \rightarrow$ il coefficiente è positivo e il termine $-(1 - J\alpha)h$ è una forza che riporta sempre h verso zero (rete dimentica)
- Se $J\alpha > 1 \rightarrow$ il coefficiente diventa negativo e il termine diventa instabile, quindi l’attività cresce senza controllo (esplosione)
- Se $J\alpha = 1 \rightarrow$ il coefficiente diventa 0 e il termine di leak scompare.

Ed è esattamente questa la condizione critica introdotta: $J\alpha = 1$, che significa che la perdita neurale viene compensata esattamente dal feedback positivo. Se il neurone perde 1 unità di attività per il leak, la rete gliene restituisce 1 tramite la ricorrenza.

Si tratta di un bilanciamento finissimo: il "motore" (feedback eccitatorio) e il "freno" (leak) hanno la stessa forza.

Sostituendo $J\alpha = 1$ nella equazione iniziale abbiamo che il termine contenente h scompare:

$$(1 - J\alpha) = (1 - 1) = 0$$

$$\tau_h \dot{h} = -(1 - 1)h + (I_{ext} - \theta)$$

$$\tau \dot{h} = I_{ext} - \theta$$

→ Questo è il passaggio concettuale cruciale: la dinamica non dipende più dallo stato attuale h , non c'è più alcuna forza che spinge il sistema a tornare a zero.

Dopo aver trovare la nuova equazione nel caso critico $J\alpha = 1$, si osserva un cambiamento concettuale fondamentale nella dinamica del sistema.

L'evoluzione temporale dello stato h non dipende più dal suo valore attuale, poiché scompare il termine proporzionale ad h responsabile del richiamo verso zero.

Di conseguenza, la rete perde il meccanismo di "dimenticanza": non esiste più una forza che riporti spontaneamente l'attività a riposo.

In questa condizione, la velocità di variazione dell'attività neurale (\dot{h}) è determinata esclusivamente dall'input esterno istantaneo. Questo input non fissa direttamente il valore di h , ma ne controlla il tasso di variazione nel tempo.

Per definizione matematica, lo stato $h(t)$ si ottiene integrando la sua derivata temporale: h rappresenta quindi l'accumulo nel tempo delle differenze tra input e soglia.

Integrando l'equazione dinamica possiamo trovare quanto velocemente cambia h in questa condizione (si tratta di una velocità):

$$h(t) = h(0) + \int_0^t (I_{ext}(t') - \theta) dt'$$

che mostra esplicitamente come l'attività corrente dipenda dalla storia passata degli input → per sapere la posizione di h al tempo t , devo sommare tutte le velocità passate (valore attuale = valore iniziale + somma di tutto ciò che è successo prima).

Se l'input esterno torna uguale alla soglia $I_{ext} = \theta$, allora $\dot{h}=0$ (smette di cambiare) e l'integrandi si annulla.

In questo caso $h(t)$ non torna a zero ma **rimane costante**: la rete "congela" l'ultimo valore raggiunto e lo mantiene nel tempo, realizzando una forma di **memoria continua** fino all'arrivo di un nuovo stimolo (memorizza l'ultimo valore raggiunto!).

N.B.: NON è vero che $h=0$ nella precedente equazione trovata, ma E' VERO che h non è più forzata a tornare a zero (- h sparisce, quindi non abbiamo più la spinta che riporta il sistema alla condizione di equilibrio).

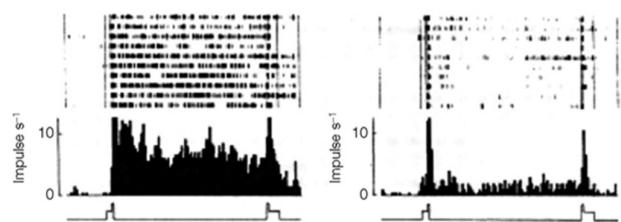
N.B.2: l'integrazione serve a ricostruire la variabile h partendo dalla sua velocità di cambiamento → l'integrale non ci dice "quanto vale h " ma dice "quanto velocemente h sta cambiando in questo istante", si tratta di una informazione locale/istantanea.

ATTIVITA' PERSISTENTE (effetto dell'integrazione temporale)

ESEMPIO BIOLOGICO

Questa immagine mostra registrazioni reali da neuroni della **corteccia infero-temporale** (una zona legata alla memoria visiva) di un primate: il compito è che una scimmia vede un'immagine ("sample"), poi c'è un periodo di buio ("delay"), poi ne vede un'altra e deve dire se è uguale alla prima. Per farlo, deve **mantenere in memoria** la prima immagine durante il buio.

- Il grafico a sinistra (memoria attiva) mostra la barra orizzontale al di sotto che indica quando l'immagine è presente, poi si può vedere dall'istogramma nero che quando appare l'immagine, il neurone impazzisce. Il punto cruciale: quando l'immagine sparisce, l'attività non torna a zero ma rimane alta, sostenuta.
- Il grafico a destra (nessuna memoria) mostra il caso in cui lo stimolo non ha innescato la memoria (magari era un'immagine che al neurone non piaceva) e infatti, appena tolto lo stimolo, l'attività crolla.



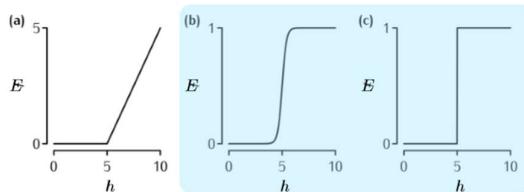
ATTIVITA' PERSISTENTE

L'attività persistente stabile (memoria robusta), cioè la capacità della rete di mantenere memoria a lungo termine senza decadere, è possibile solo i neuroni presentano una saturazione nella curva f-I, ossia un limite massimo alla frequenza di scarica.

Nella teoria matematica ideale abbiamo finora utilizzato funzioni lineari (grafico a): più corrente sinaptica entra, più la frequenza di output cresce all'infinito. Questo va bene per costruire modelli concettuali e capire fenomeni come amplificazione o integrazione temporale, ma non è realistico dal punto di vista biologico. Nei neuroni reali, esiste un **limite fisiologico di scarica** imposto dal **periodo refrattario**, quindi la frequenza non può crescere indefinitamente.

Quando introduciamo la saturazione nella funzione di trasferimento, il feedback ricorrente JE continua a rinforzare l'attività, ma ora non può più farla crescere all'infinito.

Questo crea un **punto di equilibrio alto e stabile**, che permette alla rete di mantenere l'attività anche dopo che lo stimolo iniziale è cessato. In pratica, il feedback positivo e la saturazione lavorano insieme: il feedback mantiene l'attività, la saturazione impedisce che esploda.

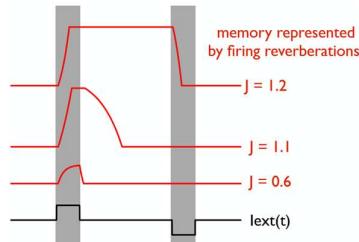


I grafici qui sotto spiegano bene questo concetto e possiamo vedere cosa succede alla memoria quando introduciamo questa saturazione e variamo la forza del feedback (J).

Il grafico nero in basso è l'input che si compone di: un impulso positivo (accensione), un periodo di silenzio (memoria) ed un impulso negativo (spegnimento/reset).

Guardiamo le risposte (linee rosse):

- **Feedback debole** ($J = 0.6$): quando lo stimolo scompare, la rete non riesce a mantenere l'attività; la frequenza cade rapidamente a zero, quindi non c'è memoria.
- **Feedback forte** ($J = 1.2$): la rete entra in uno **stato bistabile**. L'impulso iniziale fa salire l'attività e, quando l'input scompare, la frequenza rimane alta e stabile grazie al feedback auto-sostenuto, mentre la saturazione impedisce la crescita illimitata. Solo un input negativo (inibitorio o reset) può riportare la rete allo stato di riposo.



In sintesi, **l'attività persistente emerge dalla combinazione di feedback ricorrente sufficientemente forte e dalla saturazione biologica della curva f-I**: la rete riesce a "congelare" l'ultimo stato raggiunto e mantenerlo finché non riceve un nuovo segnale che modifichi l'attività.

ANALISI DEI PUNTI DI EQUILIBRIO (stati stazionari o punti fissi)

Con l'introduzione della saturazione nella funzione di trasferimento, l'equazione dinamica della rete non è più lineare e non si può risolvere con una semplice formula algebrica.

Per capire dove l'attività della rete si stabilizzerà, ossia individuare i punti di equilibrio o stati stazionari, si utilizza un approccio grafico:

si parte dall'equazione dinamica generale della rete dove abbiamo visto che \dot{h} (la derivata di h), rappresenta la velocità con cui l'attività della popolazione cambia nel tempo.

I punti di equilibrio poi si trovano imponendo che questa velocità sia nulla, ovvero ($\dot{h}_{ss} = 0$).

Questo valore non rappresenta l'attività in un istante qualsiasi, ma il livello che h assume quando la rete si stabilizza e smette di variare.

$$\tau \dot{h} = -h + JE(h) + I_{ext}$$

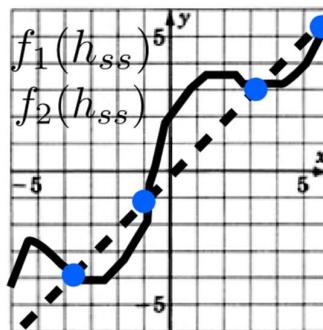
Spostando i termini otteniamo

$$h_{ss} = JE(h_{ss}) + I_{ext}$$

Ma ci troviamo così davanti ad un problema: l'equazione è implicita, perché l'incognita h_{ss} compare sia a sinistra (come derivata da azzerare) sia a destra (dentro la funzione non lineare $E(h_{ss})$).

Non è quindi possibile risolverla direttamente con metodi algebrici e, per procedere, occorre dividere l'equazione in due funzioni separate da rappresentare sullo stesso grafico:

- **Funzione 1:** $f1(h_{ss}) = h_{ss}$ → questa è la bisettrice del primo e terzo quadrante, una retta dritta a 45 gradi che passa per l'origine e rappresenta il termine di "leak" o decadimento naturale, che tende a riportare l'attività verso zero.
- **Funzione 2:** $f2(h_{ss}) = JE + I_{ext}$ → questa è la curva di risposta della rete (quella che satura), moltiplicata per il feedback J e traslata dall'input esterno I_{ext} . Graficamente ha una forma a "S" (gradino smussato), grazie alla saturazione, e rappresenta la 'spinta' positiva che mantiene o aumenta l'attività della rete.



I punti in cui le due curve si **intersecano** corrispondono ai **punti di equilibrio**.

In presenza di saturazione, possiamo osservare **3 punti distinti**, che illustrano chiaramente la **bistabilità** della rete:

- Punto in basso → è lo stato di **riposo** (spento), in cui la rete non ha attività significativa.
- Punto in alto → è lo stato di **memoria o saturazione** (acceso), in cui la rete mantiene un'attività stabile alta, corrispondente ad un valore di output auto-sostenuto.
- Punto centrale → è il **punto di equilibrio instabile** (simile ad una pallina in equilibrio sulla cima di una collina), che funge da spartiacque. La distanza di questo punto dagli altri due indica quanto è difficile per la rete passare dallo stato basso a quello alto e viceversa: un input sufficiente deve superare questa soglia critica per cambiare stato.

Se non ci fosse la saturazione nella funzione di trasferimento e questa crescesse indefinitamente, non si potrebbe mai avere tre punti di equilibrio: al massimo ne avremmo due, e la rete non potrebbe mantenere una memoria stabile senza che l'attività esplodesse. La saturazione è quindi essenziale per creare **stati stabili multipli** e permettere alla rete di implementare memorie persistenti con feedback ricorrente.

Utilizziamo il metodo grafico appena visto per confrontare diversi scenari possibili e definire la **condizione matematica esatta** affinché la memoria (attività persistente) possa esistere:

FALLIMENTO DELLA MEMORIA (FEEDBACK DEBOLE) – assenza di input esterno ($I_{ext} = 0$)

Nel caso di fallimento della memoria, consideriamo assenza di input esterno, quindi $I_{ext} = 0$.

Qui siamo nel caso in cui il feedback non è abbastanza potente e infatti, in questa situazione, la dinamica della rete dipende solo dal confronto tra due forze interne: il decadimento naturale (leak) che tende a spegnere l'attività ed il feedback ricorrente che tende a riaccenderla.

Graficamente, la retta del leak $f1(h) = h$ e la curva della rete $f2(h) = JE(h)$ si incontrano in un solo punto, quello in basso, vicino allo zero: questo significa che qualunque sia lo stato iniziale della rete, l'unico equilibrio possibile è lo stato spento.

Anche se la rete viene temporaneamente attivata, una volta tolto lo stimolo tornerà sempre a zero.

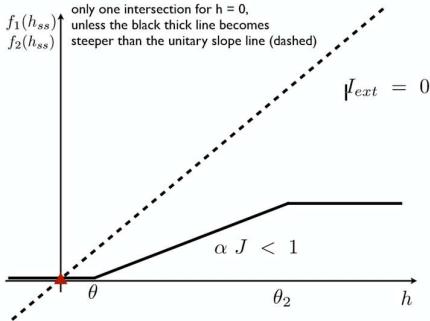
Qui non esiste memoria perché il sistema non ha uno stato alto stabile in cui potersi fermare.

Matematicamente questo accade quando

$$\alpha J < 1$$

cioè quando il prodotto tra la sensibilità dei neuroni (α) e la forza del feedback (J) è minore di 1.

Questo significa che il feedback complessivo è **più debole del leak**: ogni ciclo di ricorrenza restituisce meno attività di quanta se ne perda per decadimento. La rete, quindi, non riesce a sostenersi da sola. È una rete ricorrente dal punto di vista anatomico, ma **dinamicamente si comporta come una rete passiva**, senza memoria.



IL SUCCESSO DELLA MEMORIA (FEEDBACK FORTE) – assenza di input esterno ($I_{ext} = 0$)

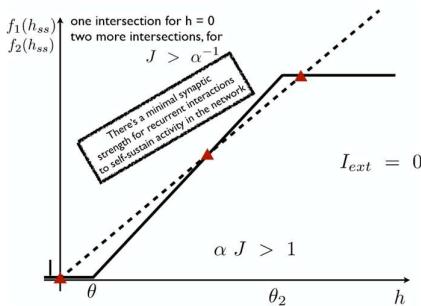
Nel caso di **successo della memoria**, siamo ancora senza input esterno ($I_{ext} = 0$), quindi la rete non viene “spinta” dall'esterno. Tuttavia, ora la forza del feedback è sufficientemente alta da cambiare radicalmente la geometria del sistema. Graficamente, la curva $f_2(h) = JE(h)$ diventa molto ripida nella regione centrale: questo la costringe a tagliare la retta del leak tre volte. Nascono così **tre punti di equilibrio**: uno basso (spento), uno alto (acceso, stato di memoria) e uno intermedio instabile che separa i due bacini di attrazione.

Questo è il cuore della bistabilità: se la rete parte sotto il punto instabile, cadrà nello stato basso; se parte sopra, verrà attratta verso lo stato alto e vi resterà anche senza input. La memoria, quindi, non è mantenuta da uno stimolo continuo, ma dalla **dinamica interna della rete**.

La condizione matematica è

$$\alpha J > 1 \text{ ovvero } J > \alpha^{-1}$$

Qui il feedback è **più forte del leak**. Ogni giro nel circuito ricorrente restituisce più attività di quanta se ne perda. Per questo la rete è in grado di autosostenersi. La saturazione impedisce che l'attività esploda all'infinito e la stabilizza in uno stato alto sicuro.



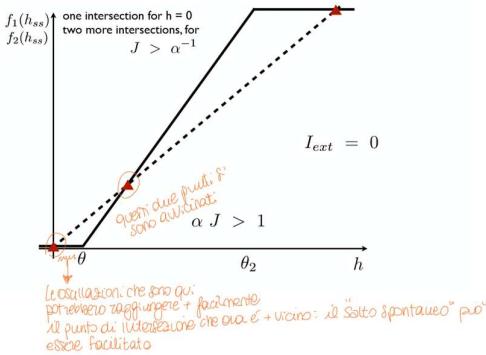
AUMENTANDO LA FORZA DELLE CONNESSIONI

Quando aumentiamo ulteriormente la forza delle connessioni ricorrenti, la differenza chiave rispetto al caso precedente non è più solo la presenza della bistabilità, ma **quanto è inclinata la curva di feedback**, cioè quanto vale il prodotto αJ . Questa quantità rappresenta il guadagno complessivo del circuito ricorrente: dice di quanto l'attività della rete viene ri-amplificata a ogni giro nel loop. Anche qui vale sempre la condizione fondamentale $\alpha J > 1$, necessaria perché il feedback possa battere il leak e rendere possibile la memoria. Tuttavia, se aumentiamo ancora J , la curva nera $f_2(h) = JE(h)$ diventa **molto più ripida**: questo significa che per ogni piccolissimo aumento dell'attività h , la rete produce una risposta interna molto più grande rispetto al caso precedente. In termini fisici, la popolazione neuronale è diventata ipersensibile: basta una variazione minima e il feedback interno reagisce in modo sproporzionato.

Questa maggiore pendenza ha una conseguenza dinamica cruciale sulla posizione dei punti di equilibrio. In particolare, il punto di equilibrio instabile (quello centrale, che separa stato spento e stato acceso) si sposta sempre più vicino a $h = 0$. Geometricamente, la curva nera incrocia la retta del leak molto presto. Questo significa che la “collina” che separa lo stato basso dallo stato alto diventa **più bassa**: basta una fluttuazione piccola dell'attività, o un rumore minimo vicino alla soglia, per superare il punto instabile e far scattare la rete nello stato alto. In altre parole, aumentando J , la memoria diventa più facile da innescare, ma anche più delicata, perché il sistema può accendersi spontaneamente senza un vero stimolo esterno.

→ Quindi non cambia solo il fatto che esista la bistabilità, ma cambia la **robustezza della dinamica**: con feedback moderato la rete ha due stati stabili ben separati; con feedback molto forte, la barriera tra spento e acceso si assottiglia e

la rete diventa estremamente eccitabile. Questo spiega perché il cervello deve regolare finemente J : troppo poco feedback e non c'è memoria, troppo feedback e il sistema diventa instabile.



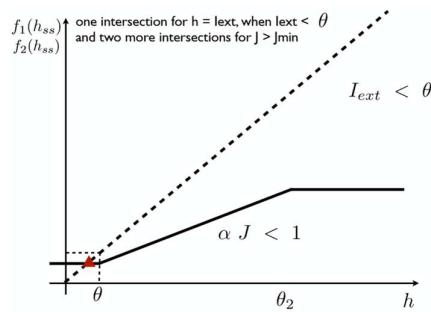
STIMOLO DEBOLE ($I_{ext} < \theta$)

Nel caso di **stimolo debole**, è presente un input esterno I_{ext} , ma la sua ampiezza è inferiore alla soglia θ , quindi da solo non è sufficiente a far attivare realmente i neuroni. Dal punto di vista matematico, l'input entra comunque nell'equazione dinamica e questo si traduce graficamente in una **traslazione verso l'alto della curva di feedback** $f_2(h) = JE(h) + I_{ext}$. Non stiamo cambiando la forma della curva, ma la stiamo semplicemente sollevando di una quantità pari a I_{ext} .

Poiché però il feedback interno è debole ($\alpha J < 1$), la curva sollevata continua a intersecare la retta del leak in un solo punto. Questo punto di equilibrio non è più esattamente in $h = 0$, ma si sposta leggermente a destra e verso l'alto: la rete non resta completamente silente, ma raggiunge un piccolo livello di attività stazionaria pari circa all'input ricevuto. In pratica, la popolazione neuronale “sente” che qualcosa sta arrivando e il potenziale medio aumenta un po', ma non scatta alcun meccanismo di auto-sostenimento.

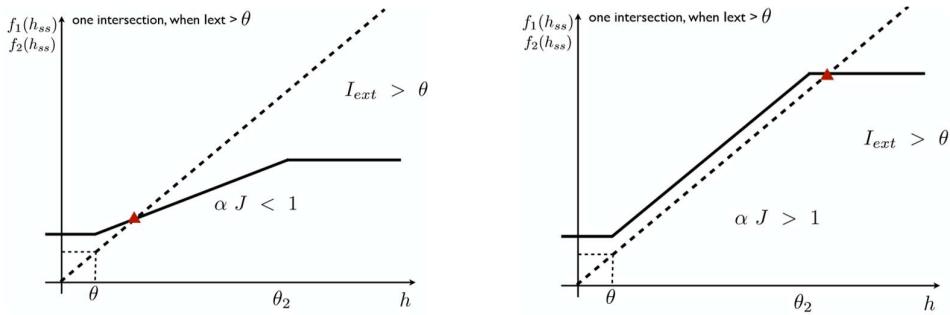
Fisicamente questo significa che la rete si comporta in modo **passivo**: l'attività riflette semplicemente l'ingresso, senza amplificarlo. Se l'input vale 5, anche l'attività si stabilizza attorno a 5, perché il feedback non è abbastanza forte da rinforzare il segnale. Appena lo stimolo esterno scompare, il punto di equilibrio torna a zero e la rete si spegne. Non c'è memoria, non c'è bistabilità, solo una risposta proporzionale e transitoria allo stimolo.

→ Questo caso è importante perché mostra che la sola presenza di ricorrenza non basta: finché $\alpha J < 1$, la dinamica della rete è dominata dal leak. L'input può spostare temporaneamente l'attività, ma il sistema resta fondamentalmente un integratore povero, incapace di mantenere informazioni in assenza di stimolo.



STIMOLO MAGGIORE DI TETA ($I_{ext} > \theta$)

Nel caso di uno stimolo esterno costante maggiore della soglia ($I_{ext} > \theta$), il grafico mostra un solo punto di intersezione, e questo non è in contraddizione con la teoria della bistabilità, ma ne è una conseguenza diretta. Infatti, l'equazione dinamica della rete ricorrente è $\dot{h} = -h + JE(h) + I_{ext}$: il termine I_{ext} non cambia la struttura interna della rete, ma trasla verso l'alto la curva $JE(h)$. Questa traslazione rompe la simmetria che, in assenza di input ($I_{ext} = 0$), permetteva alla curva sigmoidale di intersecare la retta del leak in tre punti. Per questo motivo, quando è presente uno stimolo esterno, nel grafico compare un solo punto di equilibrio: l'input forza il sistema in una posizione determinata, “mascherando” temporaneamente la bistabilità intrinseca della rete. Tuttavia, la capacità di memoria non dipende dalla presenza dell'input, ma dalla struttura interna della rete, che è determinata dalla condizione $\alpha J > 1$. Per valutare se la rete è realmente capace di sostenere un'attività persistente autonoma, è quindi necessario studiare il sistema in assenza di stimolo esterno. Quando $I_{ext} \neq 0$, l'equilibrio osservato rappresenta lo stato imposto dall'input; quando I_{ext} viene rimosso, riemerge la dinamica interna della rete, che può essere monostabile o bistabile a seconda della forza del feedback ricorrente.

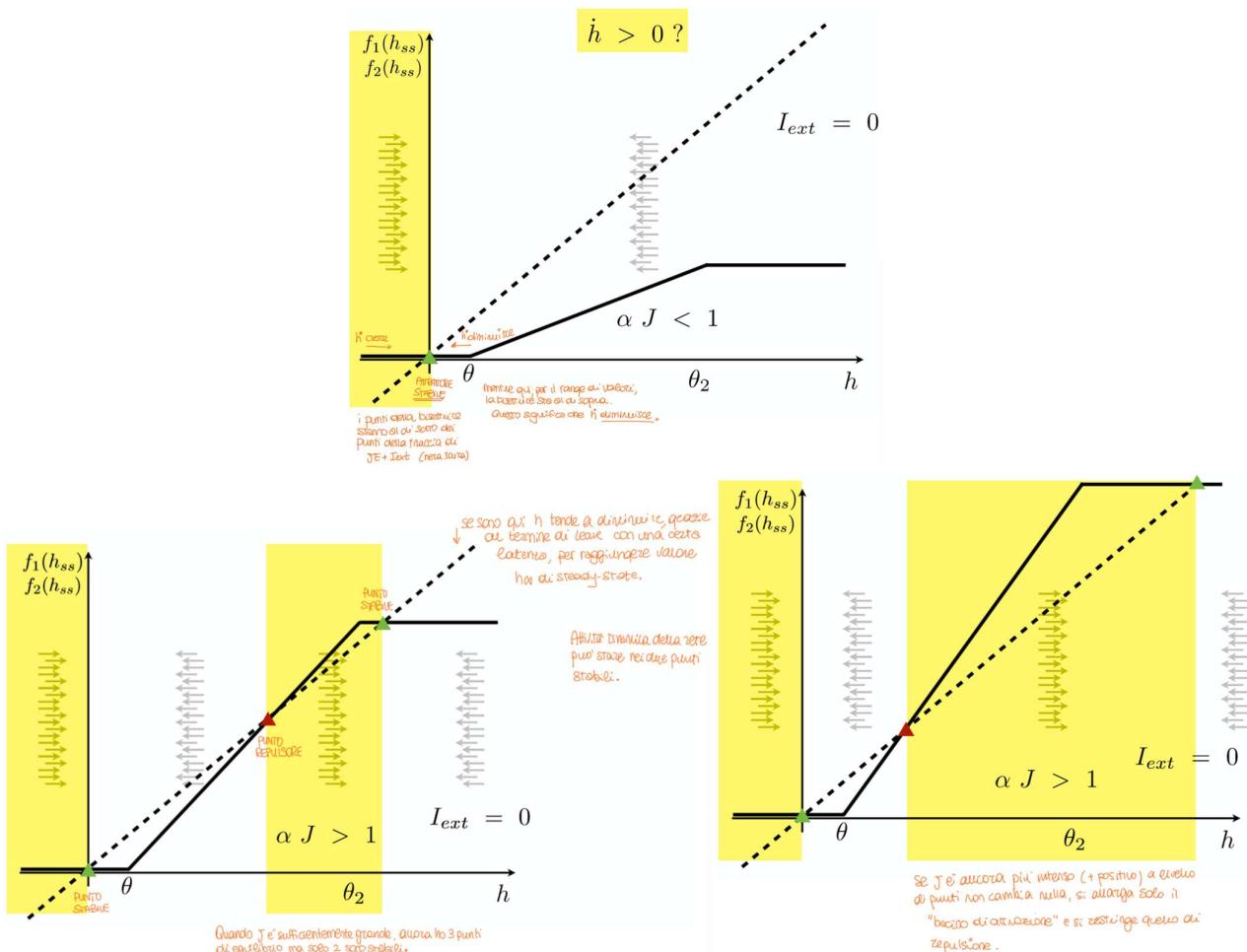


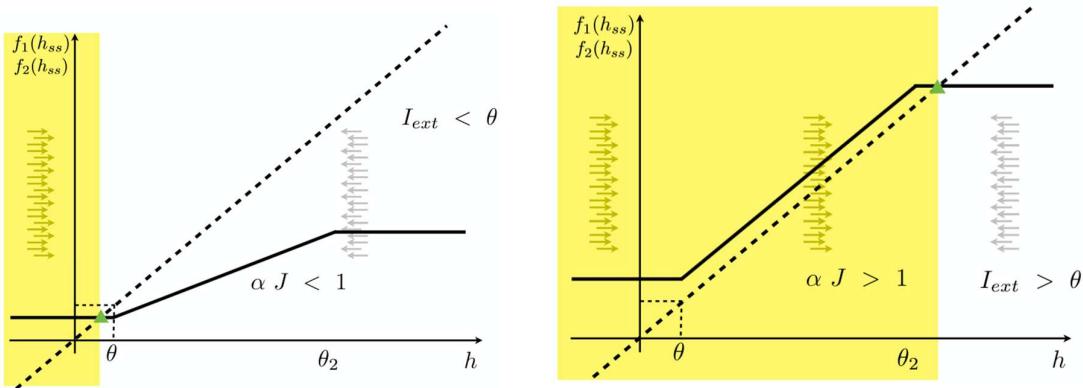
ANALISI DELLA STABILITÀ DELL'EQUILIBRIO

Per stabilire se un punto di equilibrio è stabile o instabile dobbiamo chiederci cosa succede al sistema quando viene leggermente perturbato. In termini matematici, questo equivale a studiare il segno della derivata temporale \dot{h} : se $\dot{h} > 0$, l'attività cresce nel tempo, mentre se $\dot{h} < 0$, l'attività diminuisce. Un punto di equilibrio è stabile se, dopo una piccola deviazione, la dinamica riporta spontaneamente il sistema verso quel punto; è instabile se, al contrario, una piccola perturbazione viene amplificata e il sistema si allontana da esso.

Graficamente, questo criterio si interpreta confrontando la posizione relativa della retta del leak $f_1(h) = h$ e della curva di feedback $f_2(h) = JE(h) + I_{ext}$. In un certo valore di h , se la curva nera $JE(h) + I_{ext}$ si trova al di sopra della bisettrice, allora $\dot{h} > 0$ e l'attività tende ad aumentare; se invece si trova al di sotto, allora $\dot{h} < 0$ e l'attività tende a diminuire.

Un punto di intersezione è stabile quando, spostandosi leggermente a destra o a sinistra, la dinamica spinge di nuovo verso l'intersezione: a sinistra vale $\dot{h} > 0$ (si risale), a destra vale $\dot{h} < 0$ (si riscende). Al contrario, un punto di equilibrio è instabile quando accade l'opposto: una piccola perturbazione produce una dinamica che allontana il sistema dal punto stesso, come una pallina posta sulla cima di una collina.

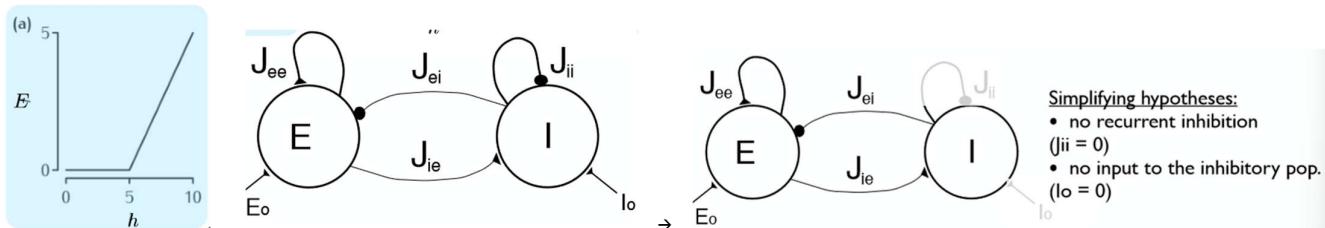




ATTIVITA' PERSISTENTE CON 2 POPOLAZIONI DI NEURONI ECCITATORI e INIBITORI (no "saturating f-I" curve is necessary...) Nei modelli più semplici di reti neurali ricorrenti, l'emergere di una "memoria" (cioè un'attività che rimane alta anche dopo che lo stimolo è sparito), veniva spiegato facendo affidamento sulla **saturazione** della curva di risposta f-I. In questi modelli, l'attività del neurone cresceva fino a raggiungere un limite massimo imposto dalla sigmoide, che impediva un'ulteriore crescita e stabilizzava il sistema.

Tuttavia, questo meccanismo è poco realistico dal punto di vista fisiologico. Nella realtà, infatti, i neuroni raramente mantengono un ricordo sparando costantemente alla loro frequenza massima; al contrario, operano spesso in un regime approssimativamente lineare. Sorge quindi una domanda fondamentale: **come può esistere un punto stabile di alta attività (memoria) se la funzione di trasferimento non ha un "tetto" che ne limiti la crescita?**
La soluzione è introdurre un **freno attivo**, rappresentato da una popolazione di neuroni inibitori. Quando l'attività eccitatoria cresce oltre una certa soglia, l'inibizione viene reclutata e sopprime l'eccesso di eccitazione. Il **bilanciamento dinamico tra eccitazione e inibizione** permette così la formazione di un punto fisso stabile di attività persistente a frequenze fisiologiche, senza ricorrere alla saturazione.

Consideriamo quindi una funzione di trasferimento **threshold-linear**, che in assenza di inibizione potrebbe crescere indefinitamente, e una rete composta da una popolazione eccitatoria (E) e una inibitoria (I). Per semplificazione strutturale, rimuoviamo l'input esterno alla popolazione inibitoria e l'inibizione ricorrente su di essa. Otteniamo così due equazioni differenziali che descrivono la dinamica delle correnti sinaptiche medie h_e e h_i .



$$\tau_e \dot{h}_e = -h_e + J_{ee} E - J_{ei} I + E_0$$

$$\tau_i \dot{h}_i = -h_i + J_{ie} E$$

$$E = [\alpha_e (h_e - \theta_e)]_+ \text{ and } I = [\alpha_i (h_i - \theta_i)]_+$$

FUNZIONE DI TRASFERIMENTO
Threshold-Linear
(sotto la soglia, θ è 0, dopo cresce linearmente).
FUNZIONE DI TRASFERIMENTO
per l'inibitore

Vogliamo ora ridurre la dimensionalità del sistema e studiare il comportamento osservando solo la popolazione eccitatoria, trattando l'inibizione come una risposta automatica all'attività eccitatoria. Per individuare i punti fissi (ovvero dove l'attività è costante e si ha memoria), poniamo le derivate temporali uguali a zero. Dalla seconda equazione si ricava un'espressione di h_i in funzione di h_e , che, inserita nella funzione di trasferimento dell'inibitore (I), porta a esprimere l'attività inibitoria come funzione diretta dell'eccitazione:

$$\begin{aligned} \dot{h}_e &= 0 \quad \text{e} \quad \dot{h}_i = 0 \\ (\tau_i \dot{h}_i = -h_i + J_{ie}E) \rightarrow h_i &= J_{ie}E \\ I = [\alpha_i(h_i - \theta_i)]_+ \rightarrow I(E) &= [\alpha_i(J_{ie}E - \theta_i)]_+ \end{aligned}$$

→ Questo significa che l'attività inibitoria I (inibizione) ora non è più una variabile indipendente, ma dipende direttamente da quanta attività eccitatoria E è presente. Se E è bassa, allora I è zero. Se E supera una certa soglia, allora attività inibitoria cresce linearmente.

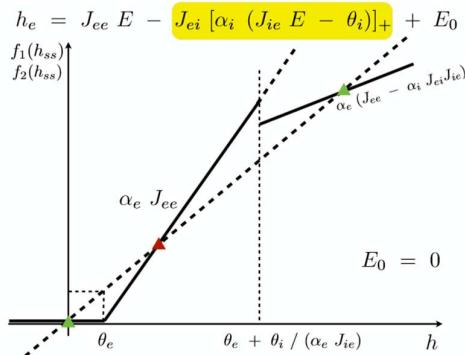
Sostituendo questa espressione $I(E)$ nell'equazione di equilibrio per h_e , otteniamo una relazione che descrive la corrente totale in ingresso alla popolazione eccitatoria come somma di tre contributi fondamentali:

- il termine eccitatorio ricorrente $J_{ee}E$, che tende a far crescere indefinitamente l'attività (essendo la funzione di trasferimento lineare, questa sarebbe una retta che cresce all'infinito).
- il termine inibitorio, con segno negativo, che si attiva solo oltre soglia e sottrae corrente;
- l'input eccitatorio esterno E_0 .

$$\begin{aligned} h_e &= J_{ee}E - J_{ei}I + E_0 \\ h_e &= J_{ee}E - J_{ei}[\underbrace{\alpha_i(J_{ie}E - \theta_i)}_{\text{Termine Inibitorio}}]_+ + E_0 \end{aligned}$$

Dal punto di vista grafico, la relazione risultante mostra inizialmente un andamento lineare crescente, come se l'inibizione non fosse presente. Tuttavia, non appena l'attività eccitatoria supera la soglia di reclutamento degli inibitori, la curva "piega": l'effetto dell'inibizione riduce la pendenza e trasla la funzione verso il basso (dal termine costante θ_i).

È proprio questa deviazione dalla crescita lineare indefinita che rende possibile la presenza di **tre punti di equilibrio**: uno a bassa attività, uno instabile intermedio e uno stabile ad alta attività. In questo modo, la doppia popolazione eccitatoria–inibitoria è in grado di sostenere un'attività persistente selettiva senza richiedere una saturazione della funzione di trasferimento, dimostrando che la memoria può emergere da un bilanciamento dinamico E–I a livelli di attività fisiologici.



'OSCILLAZIONI' CON 2 POPOLAZIONI DI NEURONI ECCITATORI e INIBITORI

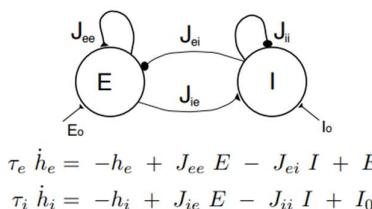
Finora abbiamo visto che una rete ricorrente può sostenere un'attività persistente (memoria di lavoro) grazie a un punto di equilibrio stabile. Tuttavia, la stessa architettura di rete formata da neuroni eccitatori (E) e inibitori (I), se analizzata come sistema dinamico a due variabili, è anche in grado di generare oscillazioni.

La differenza fondamentale è che una singola equazione differenziale (una sola variabile di stato) può descrivere solo dinamiche di tipo attrattivo o repulsivo, ma non può produrre oscillazioni. Quando invece il sistema è descritto da due equazioni differenziali accoppiate, una per la popolazione eccitatoria (h_e) ed una per quella inibitoria (h_i), emergono dinamiche temporali più ricche.

In particolare, quando sia i neuroni eccitatori sia quelli inibitori operano sopra la propria soglia di attivazione, l'attività delle due popolazioni si influenza reciprocamente nel tempo: l'attività eccitatoria attiva l'inibizione, l'inibizione sopprime l'eccitazione, la riduzione dell'eccitazione disattiva l'inibizione e l'eccitazione può nuovamente crescere. Questo meccanismo di "inseguimento" reciproco porta naturalmente a oscillazioni.

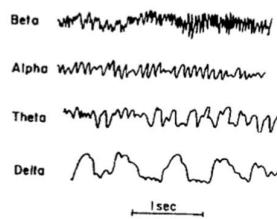
Queste oscillazioni non richiedono necessariamente una curva f-I saturante, ma emergono dalla dinamica temporale dell'interazione eccitazione–inibizione e rappresentano il meccanismo di base alla base dei ritmi neurali osservati

sperimentalmente, come le onde alpha, beta e gamma registrate nell'EEG (che sono proprio la manifestazione fisica di milioni di neuroni che fanno questo gioco di "inseguimento" tra eccitatori ed inibitori).



$$E = [\alpha_e (h_e - \theta_e)]_+ \text{ and } I = [\alpha_i (h_i - \theta_i)]_+$$

First EEG recorded by Hans Berger, circa 1928.



RETTIFICA

In matematica pura, una sinusoide ideale oscilla simmetricamente attorno allo zero assumendo sia valori positivi sia negativi (es. da +1 a -1).

In un sistema biologico questo *non è possibile*, perché un **neurone non può avere una frequenza di scarica negativa**: sotto una certa soglia semplicemente non spara.

Questo è il motivo per cui nei modelli neurali si introduce il cosiddetto *clipping* (o rettifica), che deriva direttamente dalla funzione di trasferimento utilizzata nelle slide, del tipo

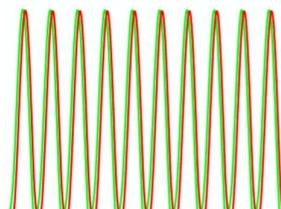
$$E = [\alpha_e (h_e - \theta_e)]_+$$

dove il simbolo “+” indica che, se l’argomento è negativo, l’output viene forzato a zero. In altre parole, tutto ciò che sta sottosoglia viene “tagliato”.

Dal punto di vista grafico, questo effetto è visibile nelle onde verde e rossa: la parte inferiore dell’oscillazione non è liscia e simmetrica come la parte superiore, ma si appiattisce sullo zero. Questo accade perché, quando l’inibizione spinge la corrente sinaptica media h_e o h_i al di sotto della rheobase (cioè la corrente minima necessaria per generare attività, indicata anche con θ), l’attività della popolazione eccitatoria o inibitoria non diventa negativa, ma **si spegne istantaneamente**.

Questa rettifica introduce due conseguenze fondamentali:

- Da un lato, il sistema è **globalmente non lineare**, perché la presenza del clipping rende la relazione input–output una retta “spezzata” (non una retta unica) e l’oscillazione risultante non è una sinusoide perfetta.
- Dall’altro lato, il sistema può essere considerato **localmente lineare** quando h_e e h_i sono positivi, cioè quando entrambe le popolazioni sono sopra soglia (parte alta dell’onda): in questo regime il neurone si comporta in modo approssimativamente lineare, per cui un raddoppio dell’input produce un raddoppio dell’output.



TUTTI I SISTEMI FISICI HANNO INERZIA

Finora abbiamo descritto l’attività media della popolazione neuronale (il firing rate E) come una funzione diretta e istantanea della corrente sinaptica totale h , scrivendo semplicemente

$$E(t) = F(h(t))$$

Questa relazione implica che, se l’input $h(t)$ cambia valore, anche l’output $E(t)$ cambia nello stesso identico istante, seguendo immediatamente la curva di trasferimento F , senza alcun ritardo temporale.

Il problema è che questa istantanéità non è fisicamente realistica. Un neurone non è un interruttore ideale: il potenziale di membrana non reagisce all’istante, ma ha bisogno di un tempo finito per integrare l’input sinaptico prima di generare uno spike. Questo ritardo è una conseguenza diretta delle proprietà elettriche della membrana neuronale, che si comporta come un circuito con resistenza e capacità (RC), introducendo quindi una vera e propria inerzia dinamica.

La descrizione statica $E = F(h)$ rimane valida solo in un regime quasi-statico, cioè quando l'input $h(t)$ varia lentamente nel tempo. In questo caso il neurone ha abbastanza tempo per adattarsi e l'uscita può essere considerata, a ogni istante, in equilibrio con l'ingresso.

Quando invece l'input varia rapidamente, la dinamica interna del neurone non riesce a "stare al passo" con il cambiamento dell'ingresso.

Di conseguenza, l'attività reale della popolazione neuronale evolve più lentamente rispetto a quanto previsto dalla relazione statica: l'output non segue più istantaneamente $h(t)$, ma lo filtra nel tempo. In questo regime, quindi, **l'equazione statica non è più sufficiente a descrivere il fenomeno** ed è necessario introdurre una descrizione dinamica che tenga conto dei tempi caratteristici del sistema.

FENOMENO DI "OSCILLAZIONE SPARSA" – paradosso delle neuroscienze

Qui emerge un apparente paradosso osservando la differenza tra il comportamento della popolazione neuronale nel suo insieme e quello dei singoli neuroni. A livello macroscopico, misurando il segnale medio della rete (LFP o EEG), si osservano oscillazioni molto rapide, che possono arrivare a frequenze elevate come 40 Hz (gamma) fino a 200 Hz (ripples). Al contrario, se guardiamo il singolo neurone, notiamo che esso spara lentamente, in modo irregolare e con lunghi intervalli di silenzio dovuti ai limiti fisiologici come il periodo refrattario e i tempi di recupero.

Il paradosso è quindi il seguente: **come può una rete oscillare centinaia di volte al secondo se i neuroni che la compongono non possono fisicamente sparare così velocemente?** La soluzione non sta nella velocità del singolo neurone, ma nell'organizzazione collettiva della rete.

Il concetto chiave è quello di **alternanza**: possiamo pensare a un coro che deve sostenere una nota continua per un tempo lunghissimo: nessun cantante potrebbe farlo da solo senza fermarsi a respirare. Tuttavia, se i cantanti si alternano, mentre uno canta gli altri riposano, il pubblico percepisce una nota continua e stabile. Allo stesso modo, nella rete neurale, i neuroni non sparano tutti insieme a ogni ciclo dell'oscillazione, ma si alternano nel contribuire all'attività collettiva.

Un elettrodo che misura l'LFP o l'EEG "sente" il risultato medio di questa alternanza e registra un'oscillazione regolare e veloce. Se invece osservassimo solo un singolo neurone, il suo firing apparirebbe rumoroso e apparentemente non ritmico. Il ritmo emerge solo a livello di popolazione (LFP).



DINAMICA NEURONALE INTRINSECA

Questo fenomeno si collega direttamente a un aspetto che finora avevamo trascurato: **la dinamica neuronale non è istantanea**, ma possiede una propria inerzia temporale. Usare una relazione statica del tipo $E = F(h)$ equivale a dire che il neurone ha una larghezza di banda infinita, cioè che può seguire qualunque variazione dell'input, anche infinitamente veloce. Nella realtà, però, la membrana neuronale si comporta come un condensatore: si carica e si scarica con un tempo finito, quindi il neurone non può rispondere immediatamente a variazioni rapide dell'input.

Per capire davvero come un neurone risponde nel tempo, non basta più applicare un input costante. È necessario stimolare il sistema con input che variano nel tempo. In pratica, invece di fornire una corrente fissa, si utilizza una corrente oscillante, tipicamente una sinusoide, immersa nel rumore di fondo. Questo approccio riflette una situazione più realistica, in cui il neurone non lavora nel silenzio assoluto ma riceve continuamente fluttuazioni sinaptiche.

Matematicamente, la corrente di input diventa una funzione del tempo, ad esempio $I(t) = I_0 + I_1 \sin(2\pi ft)$.

Se il sistema si trova in un regime lineare (o linearizzato attorno a un punto di lavoro stabile), anche l'output, cioè il firing rate $r(t)$, oscillatorà alla stessa frequenza dell'input:

$$r(t) = r_0 + r_1 \sin(2\pi ft + \phi)$$

ma con tre caratteristiche fondamentali:

- una componente media r_0 , che rappresenta il firing rate di base;
- un'ampiezza r_1 , che misura quanto bene il neurone riesce a seguirlo;
- e uno sfasamento ϕ , che rappresenta il ritardo temporale tra input e output.

In particolare, se la frequenza dello stimolo è bassa, il neurone riesce a seguirlo bene e l'ampiezza della risposta è elevata. Se invece la frequenza è alta, l'inerzia della membrana impedisce al neurone di stare al passo e l'ampiezza della risposta tende a zero. In questo senso, il neurone si comporta come un **filtro passa-basso biologico**, che attenua le frequenze elevate e introduce un ritardo di fase.

Questo quadro rientra nella **teoria della risposta lineare**, che afferma che, anche se il neurone è globalmente non lineare (per via di soglia, saturazione, rettifica), piccole perturbazioni attorno a uno stato stabile producono risposte che si comportano in modo lineare. Questo permette di utilizzare strumenti potenti come l'analisi di Fourier: qualsiasi input complesso può essere scomposto in sinusoidi, si studia la risposta del neurone a ciascuna frequenza e poi si ricostruisce il comportamento complessivo.

Il punto cruciale è quindi che, per comprendere le oscillazioni cerebrali rapide, non è sufficiente la curva statica $F(h)$. Serve una **funzione di trasferimento dinamica**, che descriva come il neurone attenua le alte frequenze e introduce ritardi di fase. Questi ritardi sono fondamentali per la sincronizzazione e l'organizzazione temporale delle reti neurali.

Avevamo già visto in precedenza il concetto di "corrente rumorosa": quando parliamo di "corrente rumorosa" stiamo già simulando il fatto che i neuroni in vivo ricevono **input non costante**, con picchi casuali dovuti all'attività di tutti gli altri neuroni. Questo rumore serve a rendere il modello più realistico rispetto a uno stimolo costante.

Il collegamento con Fourier è che, anche se il segnale è rumoroso, possiamo scomporlo in **sinusoidi di frequenze diverse**: il rumore è come un mix di tantissime frequenze. Studiando la risposta del neurone a ciascuna frequenza, otteniamo la **funzione di trasferimento dinamica**, cioè come il neurone filtra le frequenze alte e basse e con quale ritardo le trasmette.

Quindi il rumore e l'analisi in frequenza non sono due cose separate:

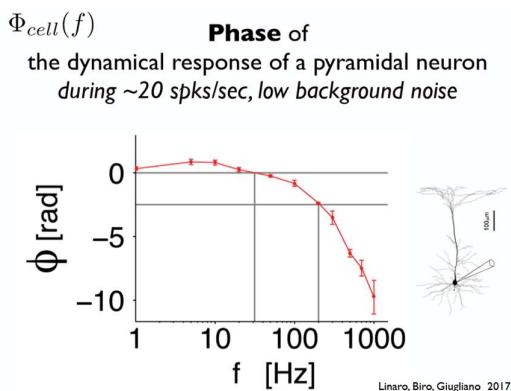
- il rumore è l'input realistico
- Fourier ci permette di capire come il neurone reagirebbe a ogni componente sinusoidale del rumore, e quindi predire come emerge l'attività collettiva veloce della rete.

IL NEURONE COME 'FILTRO'

Il neurone non agisce come un semplice moltiplicatore istantaneo dell'input, ma come un vero e proprio filtro. Quando lo stimoliamo con un'onda, la media del numero di spike al secondo (r_0) rimane stabile, mentre ciò che cambia è quanto il neurone "segue" l'oscillazione dell'input, ovvero la modulazione r_1 . A frequenze basse, il neurone risponde con modulazione alta, seguendo bene le oscillazioni, mentre a frequenze elevate la risposta si appiattisce: proprio come un filtro passa-basso, che lascia passare solo le frequenze lente. Questo significa che, anche se il numero medio di spike non cambia, la loro distribuzione nel tempo varia: ci saranno momenti in cui i neuroni sembrano sparare più velocemente e altri in cui sembrano sparare più lentamente. Tutti i sistemi lineari si comportano così e per questo vengono chiamati "filtri": la funzione di trasferimento non è istantanea, ma filtra le oscillazioni dell'input.

Se osserviamo il grafico della fase, vediamo lo sfasamento tra input e output (ϕ , in radianti):

- A basse frequenze (1-10 Hz) la fase è leggermente positiva, cioè il neurone "anticipa" l'input, grazie a correnti di adattamento che lo rendono sensibile alle variazioni iniziali.
- A frequenze elevate (>100 Hz), invece, la fase diventa negativa: la risposta del neurone è in ritardo rispetto all'input, perché l'inerzia della membrana (capacità e resistenza) limita la velocità con cui può reagire.



OSCILLAZIONI NEL ‘FIRING RATE’ GLOBALE e auto-consistenza

Sappiamo che in una popolazione di neuroni con connessioni ricorrenti, l’attività della rete può auto-sostenersi: quando la popolazione genera un’oscillazione, questa in media ritorna come input al sistema stesso. Ci chiediamo quindi se esiste un “punto fisso” dell’oscillazione, ossia una frequenza alla quale il sistema continua a oscillare in modo stabile. Qui, punto fisso non significa che l’attività è ferma, ma che il ritmo dell’oscillazione si mantiene costante nel tempo.

Perché ciò accada, l’onda generata deve tornare come input **in fase** con quella successiva che il neurone sta per generare. Se l’onda ritorna in fase, l’autoeccitazione funziona e l’oscillazione si mantiene. Se invece l’onda torna fuori fase, il segnale può annullare l’attività e spegnere l’oscillazione.

Matematicamente, in una rete ricorrente l’uscita della popolazione $r(t)$ diventa l’ingresso della stessa popolazione dopo essere filtrata dalle sinapsi, creando un vincolo circolare.

$$\Phi_{syn}(f) + \Phi_{cell}(f) = 0$$

Il segnale subisce due trasformazioni principali, osservabili in questa formula:

1. **Trasformazione sinaptica:** lo spike train $r(t)$ viene convertito in corrente sinaptica $I_{syn}(t)$, introducendo uno sfasamento $\phi_{syn}(f)$ dovuto a conduzione assonale e cinetica dei recettori.
2. **Trasformazione cellulare:** la corrente sinaptica eccita i neuroni generando un nuovo $r(t)$, con uno sfasamento $\phi_{cell}(f)$ dovuto all’integrazione della membrana (effetto filtro passa-basso).

Perché un’oscillazione globale a frequenza f sia auto-sostenuta, il segnale deve replicarsi esattamente dopo un giro completo del loop. Analizzando il sistema nel dominio della frequenza (Analisi di Fourier), ogni componente introduce uno sfasamento.

L’oscillazione si mantiene solo se lo **sfasamento totale è nullo o multiplo di 2π** : questo è il criterio di fase per l’auto-consistenza.

Poiché ϕ_{cell} e ϕ_{syn} dipendono da f , questa condizione è soddisfatta solo a frequenze specifiche. Nei neuroni piramidali, con le loro costanti di tempo e ritardi sinaptici tipici, la soluzione si colloca intorno ai 30 Hz (gamma bassa).

In sintesi, la “selezione della frequenza” e l’“autoconsistenza” significano che, in una rete ricorrente lineare, l’**oscillazione globale emerge solo alla frequenza per cui il ritardo della membrana compensa esattamente il ritardo sinaptico**.

Qualsiasi altra frequenza subirebbe uno sfasamento cumulativo ad ogni ciclo, causando decoerenza e cancellazione del segnale.

