

تمرین کامپیوتری سوم

(ثمین مهدی زاده ۵۲۶۰۱۰۰۸۱)

در این تمرین امواج تولید شده توسط نورون ها در شرایط مختلف و توسط مدل های گوناگون بررسی شدند که در ادامه راجع به هر یک توضیح داده شده است.

Hodgkin-Huxley model ۱.۱

در این بخش دینامیک یک نورون به کمک معادلات Hodgkin-Huxley مدل شده است و با انجام آزمایش های مختلف تاثیر پارامتر های مختلف بر روی این مدل به دست آمده است.

سوالات تحلیلی:

۱. اگر جریان ورودی به صورت تابع پله باشد می توان آن را به صورت زیر نوشت که در آن منظور از H همان تابع هوی ساید است به این معنی که در لحظه ۰ در جریان یک پرش داریم:

$$I(t) = I_1 + \Delta I \mathcal{H}(t)$$

مشاهده spike و یا repetitive firing نه تنها به اندازه جریان کلی بعد از اعمال تابع هوی ساید بلکه به ΔI نیز وابسته است بنابراین نمی توان تنها یک threshold یکسان برای تمام جریان های ورودی در نظر گرفت و بسته به جریان های ورودی این مقدار می تواند متفاوت باشد. تصویر زیر این موضوع را به خوبی نشان می دهد:

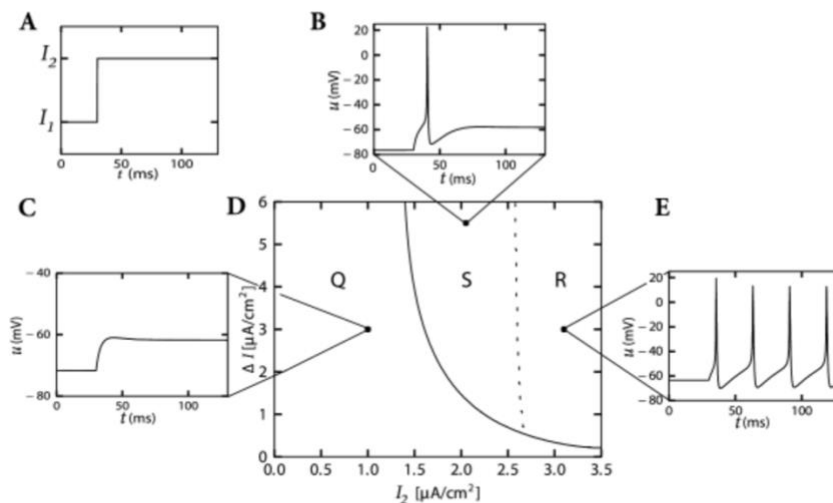


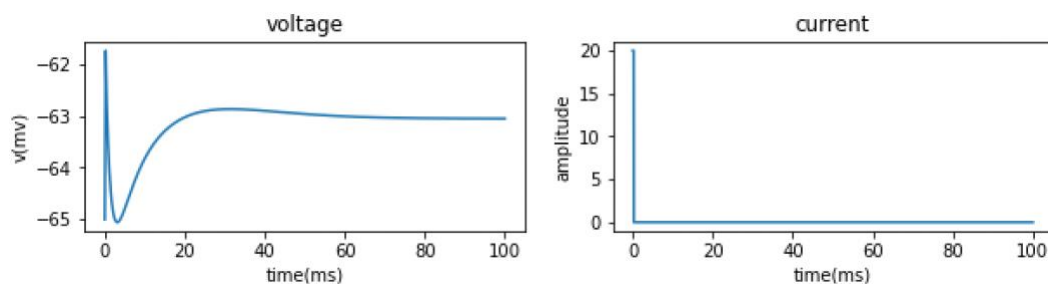
Fig. 4.2: Phase diagram for stimulation with a step current. **A.** The input current $I(t)$ changes at $t = 0$ from I_1 to I_2 . **B,C,E.** Sample responses of the Hodgkin-Huxley model to step current input. **D** The outcome of the simulation experiment as a function of the final current I_2 and the step size $\Delta I = I_2 - I_1$. Three regimes denoted by S , R , and Q may be distinguished. In Q no action potential is initiated (quiet regime). In S , a single spike is initiated by the current step (single spike regime). In R , periodic spike trains are triggered by the current step (repetitive firing). Examples of voltage traces in the different regimes are presented in the smaller graphs (B,C,E) with stimulation parameters indicated by the filled circles in D. Note that for the same final current I_2 (e.g. $2.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$), the neuron model emits a spike if the current step ΔI is large enough (regime S), or no spike if the step is too small. For a final current $I_2 = 3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, the model exhibits bistability between repetitive firing and quiescence.

شکل ۱.۲. پتانسیل غشا در مقادیر مختلف برای جریان

۲. در صورتی که **condutance** برای سدیم را زیاد کنیم در واقع مقاومت کم شده و یون های بیشتری از غشا عبور می کنند بنابراین تجمع این یونها درون غشا باعث می شود درون غشا مثبت تر شده و فرآیند **depolarization** حتی بدون وجود جریان اتفاق بیوفتد.

سوالات شبیه سازی:

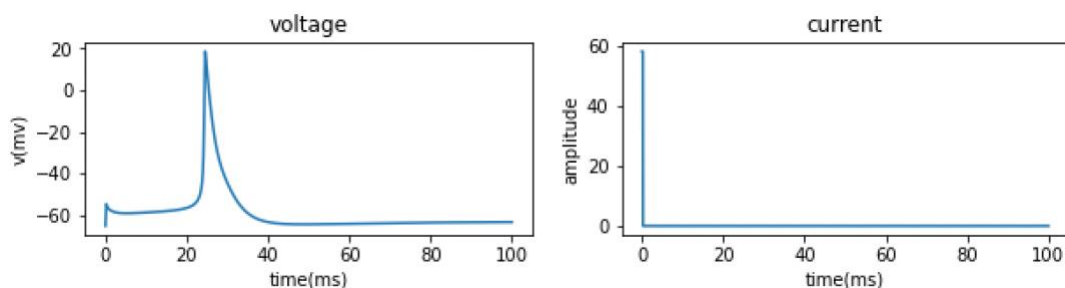
۱. در صورتی که جریان ورودی اعمال شده را برابر $20 \frac{\mu A}{cm^2}$ و به مدت $0.2ms$ در نظر بگیریم نمودار ولتاژ به صورت زیر خواهد بود:



شکل ۱.۳. پتانسیل غشا در جریان $20 \frac{\mu A}{cm^2}$

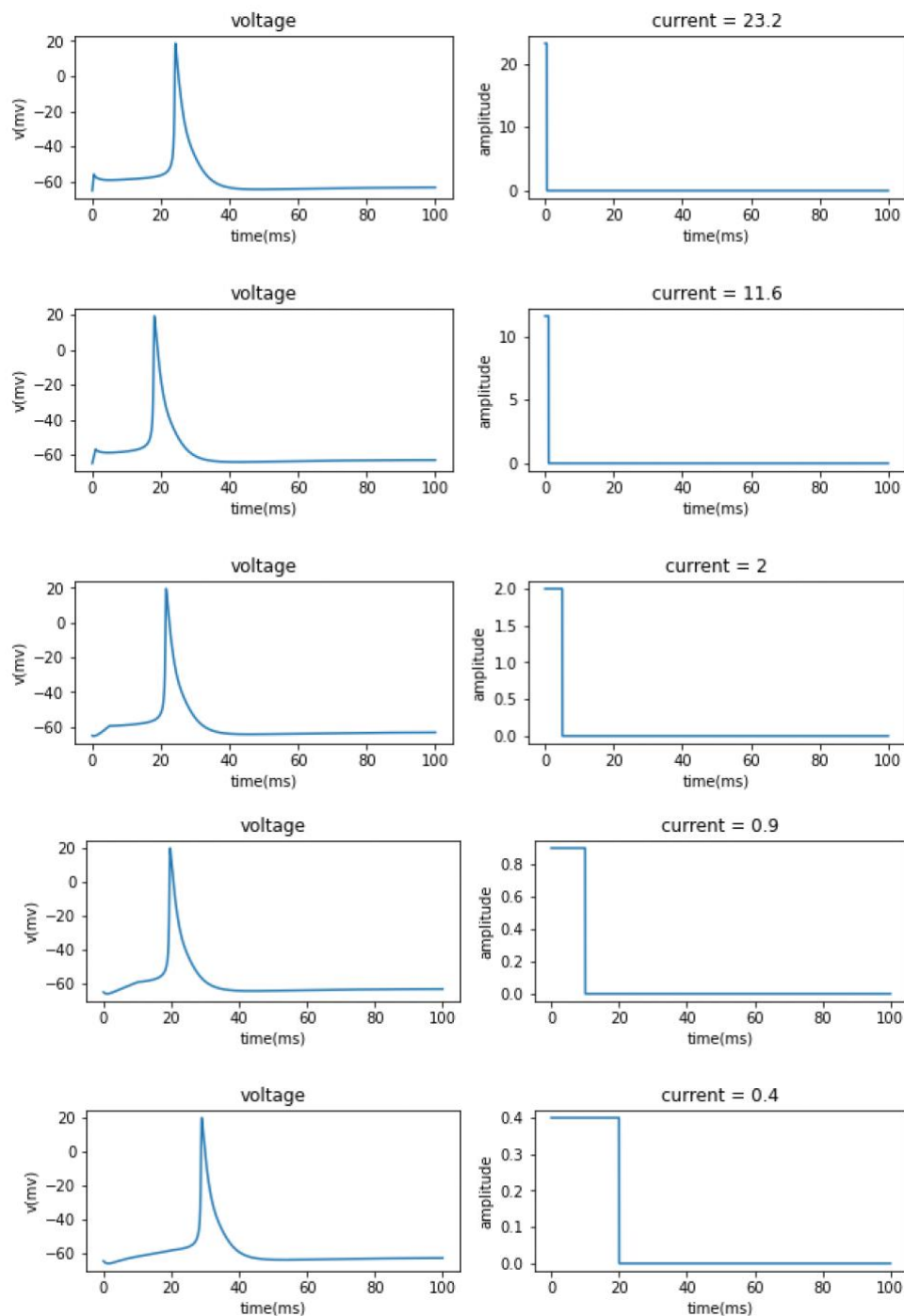
همان طور که مشاهده می شود با اعمال این جریان **spike** دیده نمی شود و سیستم در اطراف پتانسیل اولیه خود است.

اما در صورتی که دامنه ورودی را به $58.1 \frac{\mu A}{cm^2}$ برسانیم شکل موج مربوط به یک **spike** در سیستم قابل مشاهده است.



شکل ۱.۴. پتانسیل غشا در جریان $58.1 \frac{\mu A}{cm^2}$

در ادامه تصاویر مربوط به ۵ جریان با مدت زمان های متفاوت آمده که دامنه هر کدام برابر با کمترین جریان ممکن برای مشاهده یک spike است.



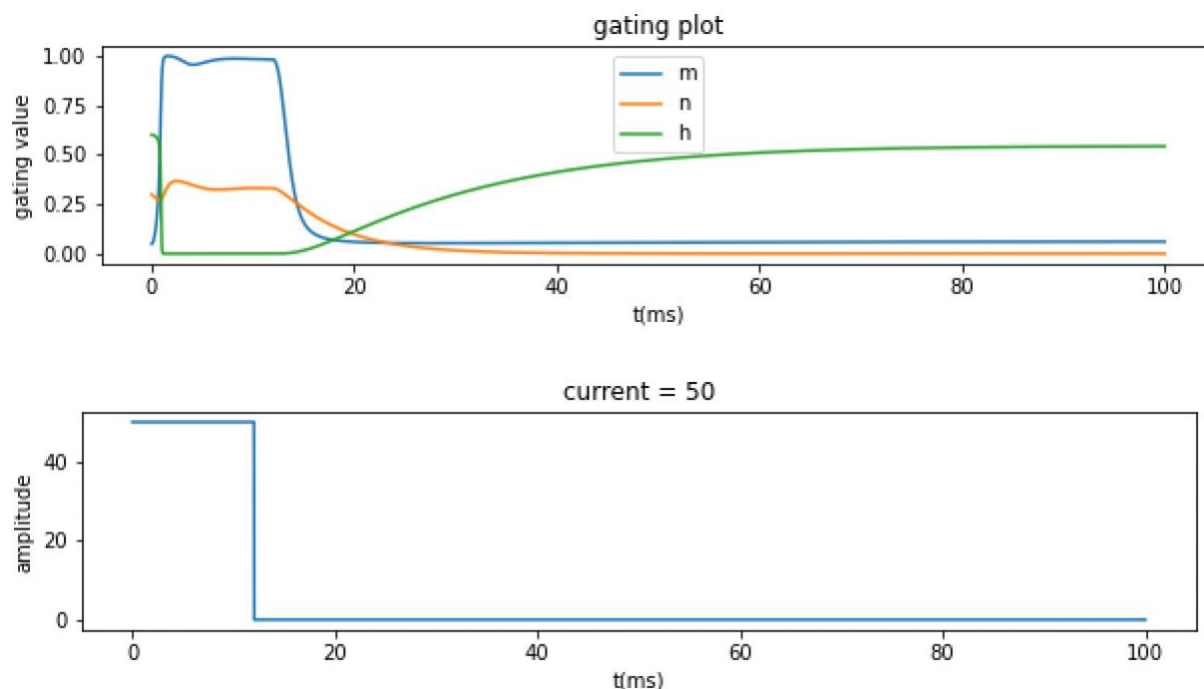
شکل ۱.۵. نمودار پتانسیل در ۵ طول متفاوت

زمان های انتخاب شده در نمودارهای بالا به ترتیب برابر $0.5ms, 1ms, 5ms, 10ms, 20ms$ است. مشاهده می شود هر چه مدت زمان جریان اعمال شده بیشتر باشد با اندازه کمتری می توان اسپایک را مشاهده کرد. علاوه بر این این کم شدن به صورت خطی اتفاق نمی افتد در مدت زمان های خیلی کم تفاوت اندازه جریان ها بسیار چشم گیر تر از تفاوت اندازه آن در مدت زمان های بالاست (هنگامی که مدت زمان جریان اعمال شده ۱۰ به ۲۰

تغییر می کند تفاوت در اندازه جریان برای اسپایک تنها برابر $0.5 \frac{\mu A}{cm^2}$ است در حالی که اگر مدت زمان جریان را از ۰.۵ به ۱ تغییر دهیم تفاوت در اندازه جریان برای مشاهده اسپایک برابر $11.6 \frac{\mu A}{cm^2}$ است.

۲.

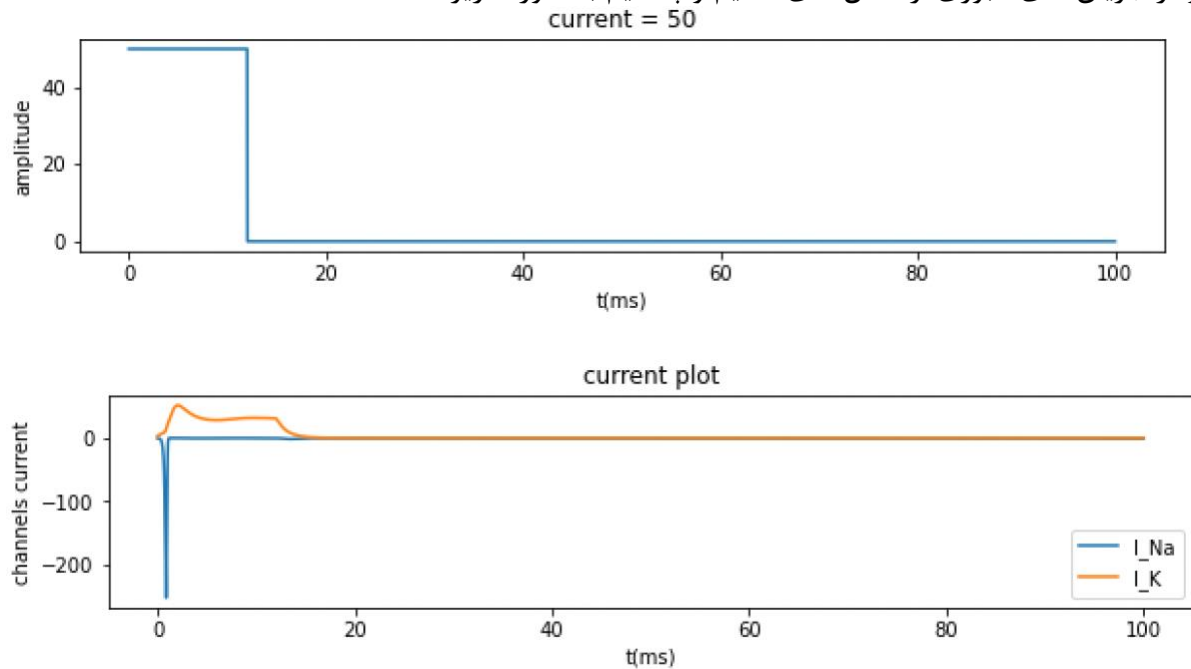
تغییرات زمانی مربوط به متغیر های m, n, h به صورت زیر است.



شکل ۱.۶: نمودار $gating$ مربوط به کانال ها

Gating مربوط به کانال های سدیم به متغیر های m, h مربوط است مشاهده می شود با اعمال جریان از آن جا که کانال های سدیمی باز می شوند تا $depolarization$ اتفاق بیوفتد مقدار m بسیار بیشتر از n که مربوط به $gating$ کانال های پتاسیمی می باشد هست و بنابراین در ابتدا یون های سدیم وارد غشا می شوند. بعد از زده شدن اسپایک به کمک h عبور جریان از کانال های سدیمی سرکوب شده و با خارج شدن پتاسیم از غشا (در زمانی که مقدار n بیشتر از m است) سلول دوباره به حالت استراحت خود باز می گردد.

۳. نمودار جریان های عبوری از کانال های سدیم و پتاسیم به صورت زیر است:



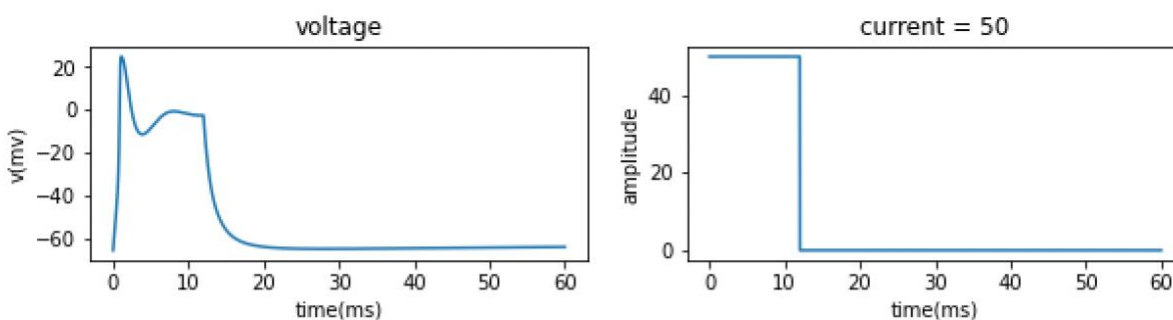
شکل ۱.۷. نمودار جریان عبوری مربوط به کانال ها

تصویر بالا نشان می دهد هنگامی که جریان اعمال می شود یون های سدیم با جریان بالایی وارد سلول می شوند و پس از مدتی (fire شدن action potential) این جریان به دلیل غیرفعال بودن کانال های سدیمی قطع می شود و این بار برای رسیدن مجدد نوروں به حالت استراحت به علت بیشتر بودن جریان عبوری از کانال های پتاسیمی یون های پتاسیم خارج شده و سلول به حالت استراحت باز می گردد. لازم به ذکر است که جریان سدیم بسیار سریع تر از جریان پتاسیم در طول زمان به مقدار صفر می رسد که مربوط به ویژگی های متفاوت دو کانال است و شکل دره ایجاد شده در action potential نیز به همین علت است.

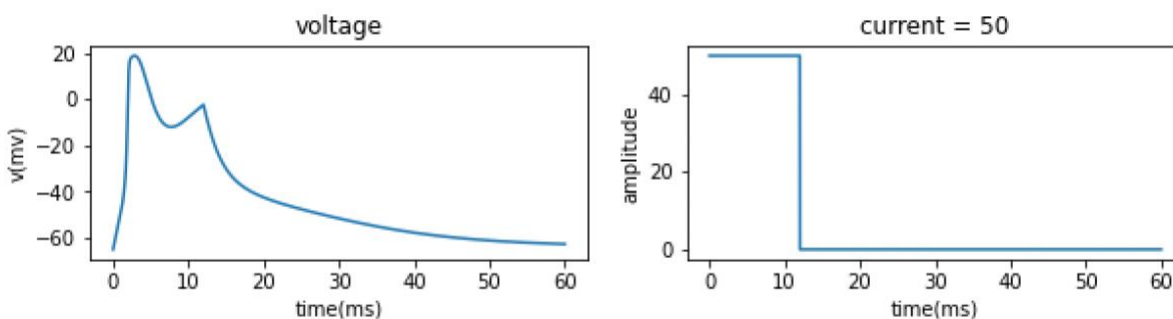
۴.

تصویر زیر ولتاژ اطراف غشا را در ۳ ظرفیت مختلف نشان می دهد:

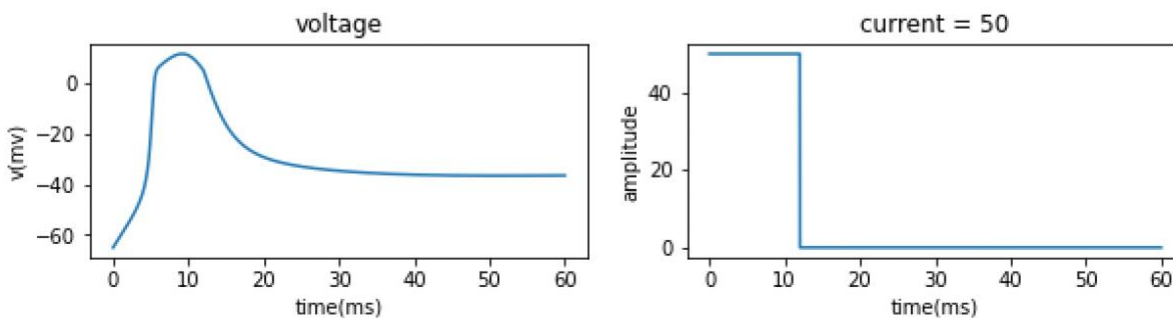
C=1



C=3



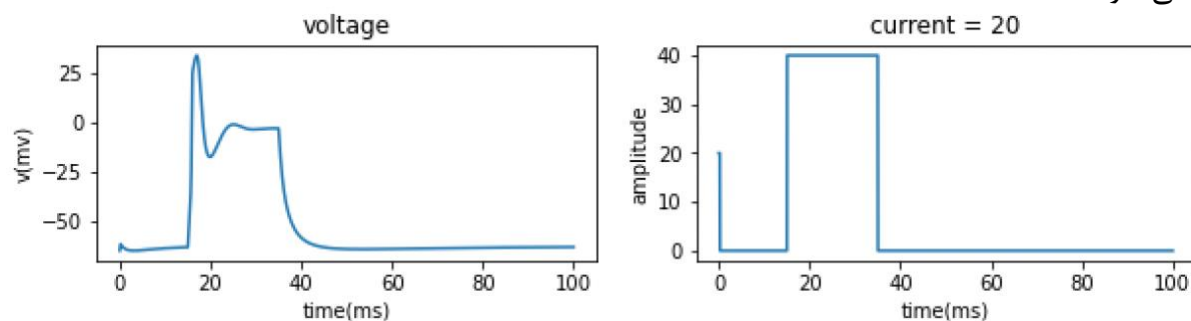
C=10



شکل ۱.۸. نمودار ولتاژ غشا در ظرفیت های متفاوت

مشاهده می شود که هر چه ظرفیت در نظر گرفته شده برای غشا افزایش یابد ولتاژ آن با شیب کمتر و در مدت زمان بیشتر به پیک خود می رسد همچنین تخلیه بار ها و رسیدن به حالت استراحت نیز هر چه ظرفیت بیشتر باشد به زمان طولانی تری احتیاج دارد.

۵. در قسمت اول مشاهده شد در صورتی که جریان ورودی را برابر $20 \frac{\mu A}{cm^2}$ و به مدت $0.2ms$ در نظر بگیریم امواج spike دیده نمی شود در این حالت اگر پس از $15ms$ جریان برابر با $40 \frac{\mu A}{cm^2}$ به نرون وارد کنیم نمودار زیر به وجود می آید که نشان می دهد با اعمال جریان دوم سیستم threshold را رد می کند و پتانسیل عمل دیده می شود.



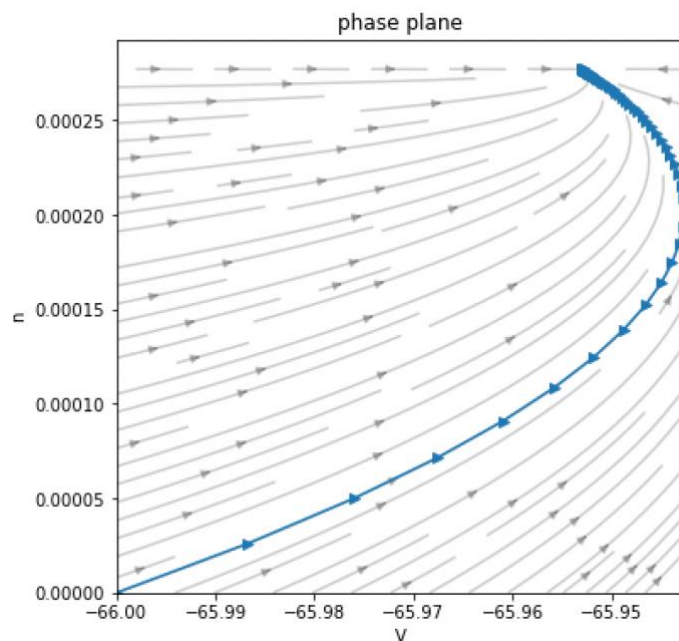
شکل ۱.۹. نمودار ولتاژ غشا با اعمال دو جریان متوالی

۱.۲. Morris-Lecar model

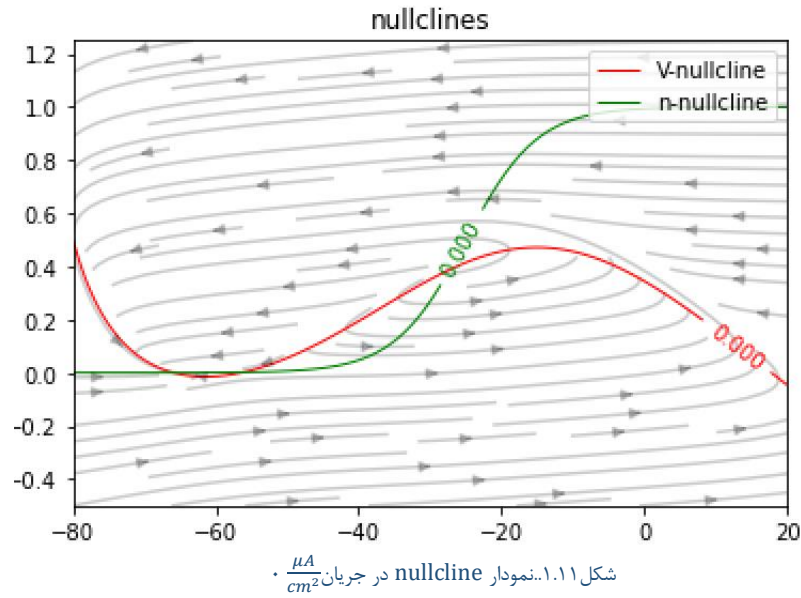
در این بخش در ابتدا نمودارهای phase plane و nullclines مربوط به سیستم کشیده شده و سپس رفتار نرون ها در جریان های ورودی مختلف مورد بررسی قرار گرفته است.

سوالات شبیه سازی:

۱. در صورتی که جریان ورودی برابر با صفر باشد نمودارهای مربوط به دینامیک سیستم به شکل زیر است:



شکل ۱.۱۰. نمودار phase plane در جریان $0 \frac{\mu A}{cm^2}$



مشاهده می شود که پتانسیل غشا افزایش ناگهانی نداشته و سیستم در حالت استراحت خود باقی مانده است. همچنین در این حالت سیستم دارای سه نقطه تعادل است با توجه به جهت فلش ها می توان گفت از راست به چپ نوع نقاط تعادل به ترتیب برابر با $stable, saddle, unstable$ است.

stable

جهت فلش ها به درون

unstable

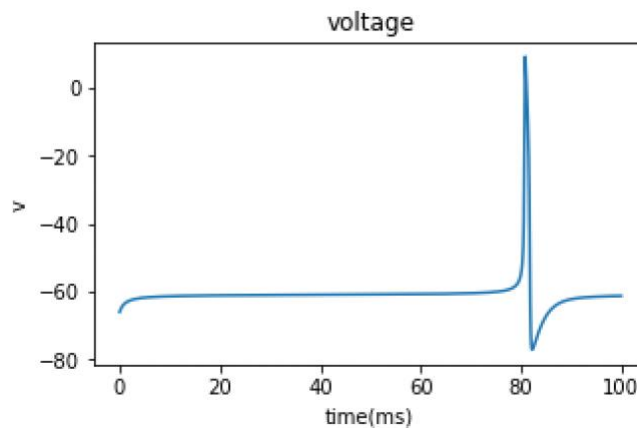
جهت فلش ها به بیرون

saddle

تعدادی فلش به بیرون و تعدادی به درون

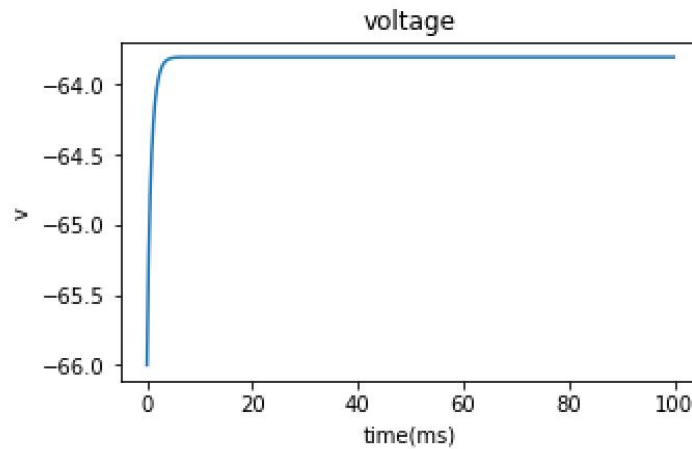
۲.

کمترین جریانی که باعث می شود در سیستم امواج spike مشاهده شود برابر با $4.52 \frac{\mu A}{cm^2}$ است که نمودار ولتاژ آن به شکل زیر است:

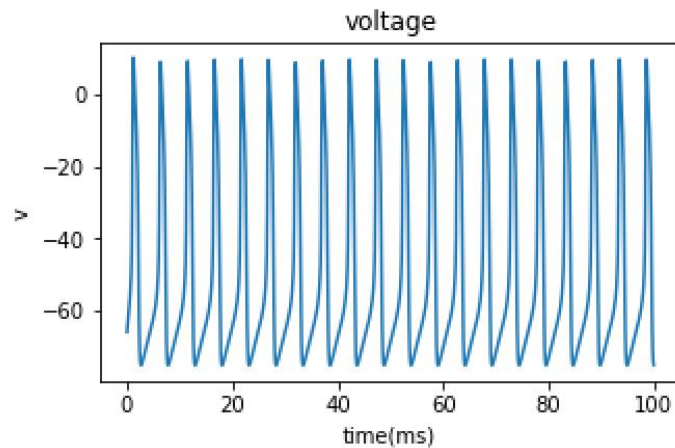


شکل ۱.۱۲. پتانسیل غشا در کمترین جریان برای اسپایک

در صورتی که جریانی بیشتر و یا کمتر از جریان ذکر شده به سیستم وارد کنیم نمودار های زیر به دست می آید.
below threshold($I_b=3$)



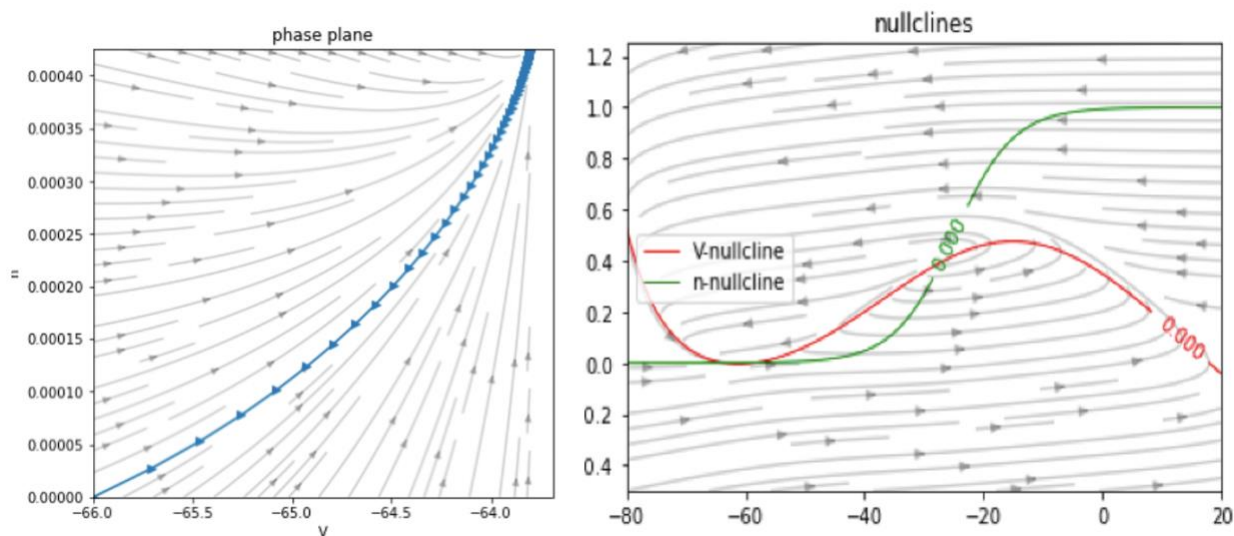
above threshold($I_a=20$)



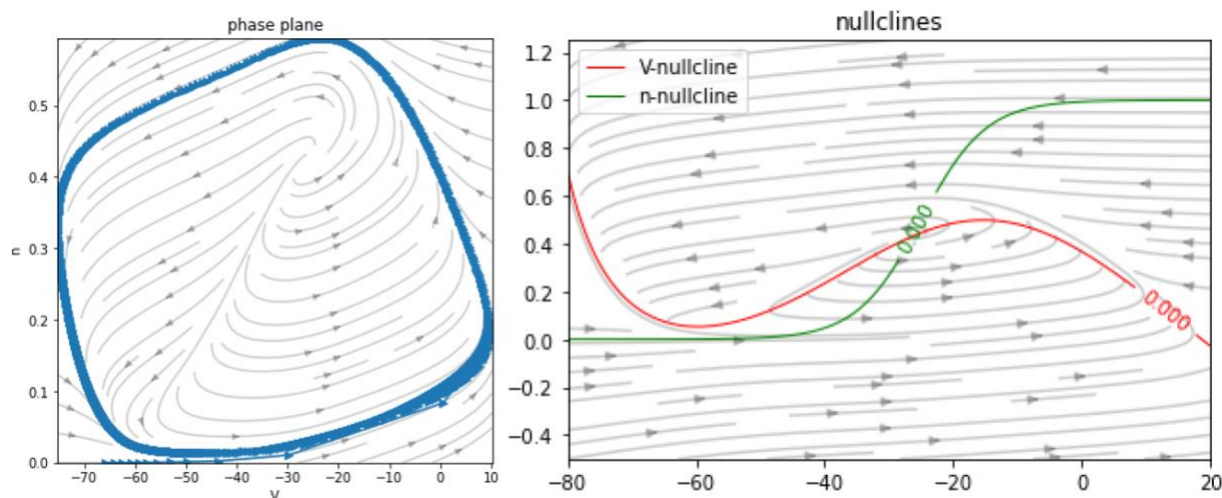
شکل ۱.۱۳. پتانسیل غشا جریان کمتر یا بیشتر از حداقل جریان برای spike

مشاهده می شود هنگامی که جریان کمتری وارد می کنیم مطابق انتظار پتانسیل عمل اتفاق نمی افتد و سیستم در حالت استراحت باقی مانده است اما در صورتی که جریان را بیشتر کنیم فرکانس اسپایک ها افزایش می یابد. همان طور که میدانیم در انتقال اطلاعات شکل پتانسیل عمل تغییر نمی کند بلکه کدینگ اطلاعات در فرکانس موج ایجاد شده نهفته است و هرچه جریان ایجاد شده بیشتر باشد فرکانس موج افزایش می یابد.

۳. در صورتی که برای جریان های قسمت قبل نمودار های phase plane و nullclines را رسم کنیم تصاویر زیر به دست می آید:



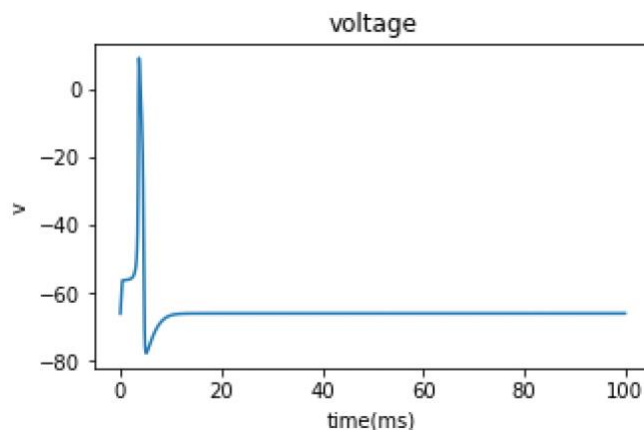
شکل ۱.۱۴. نمودار سیستم در جریان $3 \frac{\mu A}{cm^2}$



شکل ۱.۱۵. نمودار سیستم در جریان $20 \frac{\mu A}{cm^2}$

مشاهده می شود با افزایش جریان نمودار v -nullcline به سمت بالا حرکت کرده و کم کم نقاط تعادل به سمت ناپدید شدن می روند. در نمودار اول سه نقطه تعادل وجود دارد که نقطه سمت چپ پایدار و دو نقطه سمت راست ناپایدار هستند. در نمودار دوم نیز تنها یک نقطه تعادل ناپایدار وجود دارد و به همین علت است که نمودار phase plane آن به صورت چرخشی است (به دلیل وجود امواج اسپایک متوالی پتانسیل دائما در حال کم و زیاد شدن است)

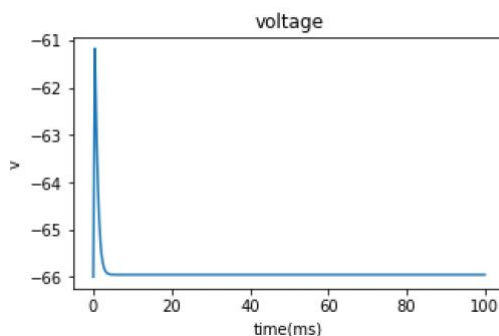
۴. در صورتی که جریان اعمال شده را در مدت زمان بسیار کمی وارد کنیم (0.4ms) کمترین جریان وارد شده برای مشاهده پتانسیل عمل به نسبت حالت مشاهده شده در قسمت اول افزایش می یابد و به $27.1 \frac{\mu A}{cm^2}$ می رسد. علت این امر نیز این است که هنگامی که جریان به صورت ثابت وارد می شود در طول زمان و در یک مکان ممکن است جریان های ضعیفی برسد که جمع این جریان ها در کل threshold لازم برای پتانسیل عمل را به وجود آورد اما در مدت زمان کم جریان رسیده شده در یک مکان به نسبت حالت قبل کمتر تقویت شده و به همین علت جریان بیشتری برای مشاهده اسپایک احتیاج داریم.



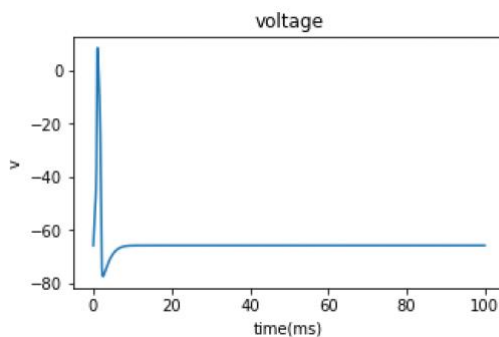
شکل ۱.۱۶. پتانسیل غشا با جریان impulse در کمترین دامنه برای بروز پتانسیل عمل

در صورتی که جریان های بیشتر و یا کمتر از این جریان به نوروں وارد کنیم نمودارهای پتانسیل مربوط به غشا آن به صورت زیر است:

below threshold (Ib=15)



above threshold (Ia=35)



شکل ۱.۱۷. پتانسیل غشا برای جریان impulse کمتر یا بیشتر از حداقل جریان برای spike

مجددا مشاهده می شود در صورتی که جریان ورودی کمتر از مقدار گفته شده باشد پتانسیل اطراف غشا تغییر آن چنانی ندارد اما اگر بیشتر از آن باشد تنها یک اسپایک اتفاق می افتد در حالی که مشاهده شد در بخش ۲ به دلیل تجمیع جریان ها، با فاصله های زمانی یکسانی امواج اسپایک ظاهر می شوند.

۱.۳ FitzHugh-Nagumo Model

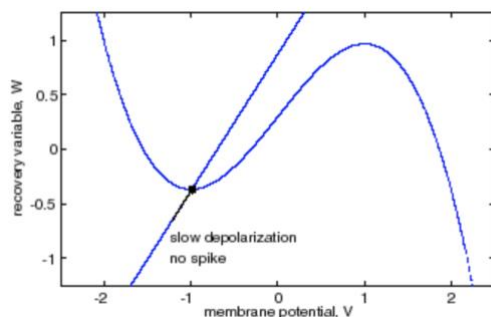
این مدل دینامیک مربوط به نورون ها را در یک فضای دو بعدی بیان می کند. در نظر گرفتن ثابت های مختلف برای سیستم می تواند در نمودار های nullcline (تعداد نقاط تعادل و نوع آن ها) و در نتیجه عملکرد سیستم تاثیر گذار باشد.

در این جا معادلات این سیستم به صورت زیر در نظر گرفته شده است:

$$\begin{aligned}\dot{V} &= V - V^3/3 - W + I \\ \dot{W} &= 0.08(V + 0.7 - 0.8W)\end{aligned}$$

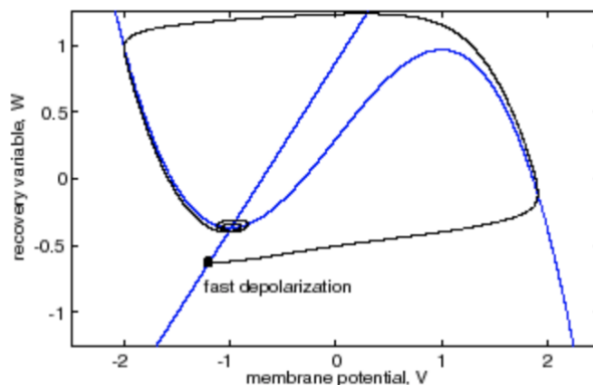
سوالات تحلیلی:

۱. در صورتی که دامنه جریان را به آرامی افزایش دهیم نورون خاموش می ماند و تغییرات زیادی اطراف غشا مشاهده نمی شود و نقطه تعادل استراحت به آرامی به سمت راست حرکت می کند و بنابراین spike در سیستم مشاهده نمی شود:



شکل ۱.۱۸. مسیر طی شده هنگام افزایش تدریجی جریان

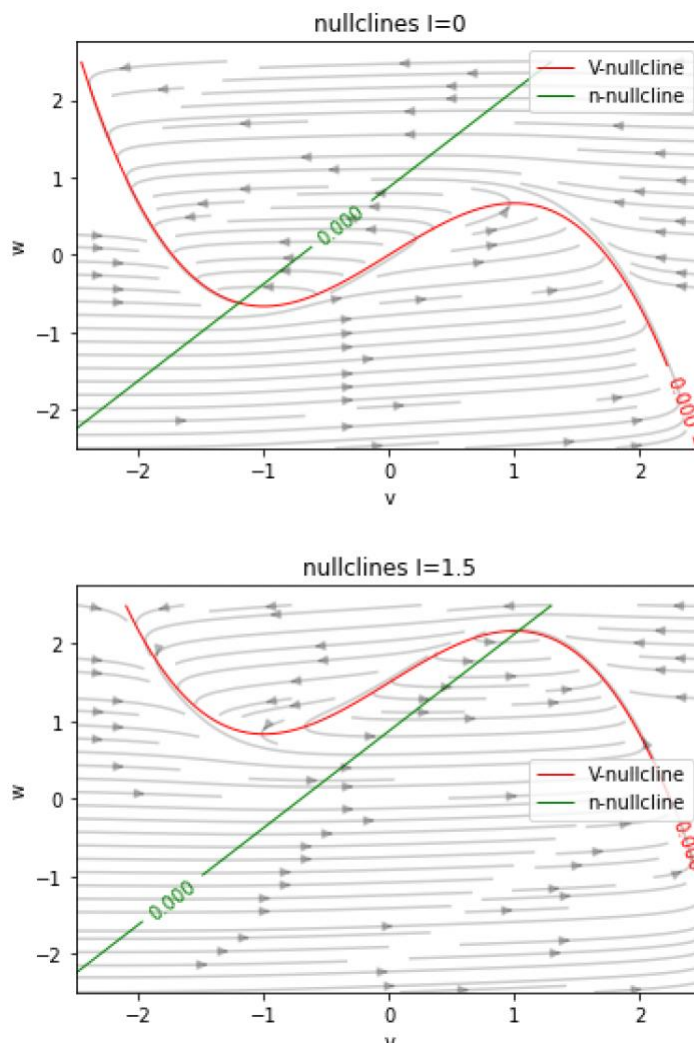
اما در صورتی که جریان اعمال شده به صورت آنی باشد (هر چند کوچک) دیگر در یک خط مستقیم نمی توان به حالت استراحت رسید و نورون برای طی کردن مسیر و رسیدن به حالت استراحت fire می شود و در واقع امواج اسپایک مشاهده می شوند.



شکل ۱.۱۹. مسیر طی شده هنگام افزایش آنی جریان

سوالات شبیه سازی:

۱. نمودار nullcline مربوط به این سیستم در دو حالت بدون اعمال جریان و با اعمال جریان به صورت زیر است:



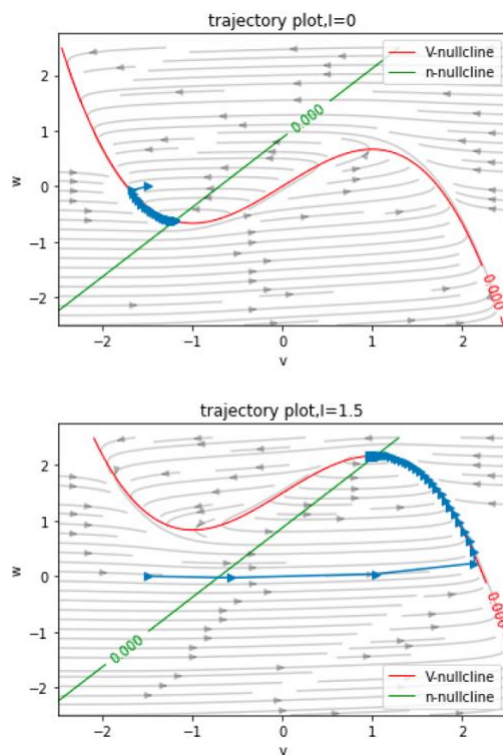
شکل ۱.۱۹. نمودار nullcline در دو جریان متفاوت

مشاهده می شود که با افزایش جریان منحنی مربوط به v-nullcline به سمت بالا حرکت کرده و نقاط تعادل آن عوض می شود. در حالت اول (بدون جریان) نقطه تعادل به دست آمده stable است و در حالت دوم saddle است.

۲.

انتخاب نقاط اولیه متفاوت می تواند رفتار سیستم را عوض کند نمودار های زیر مربوط به رفتار سیستم در نقاط اولیه متفاوت است. برای مقایسه بهتر سه نقطه شروع متفاوت در نظر گرفته شده و رفتار سیستم در حالت بدون جریان و با اعمال جریان در هر کدام از این حالات بررسی شده است.

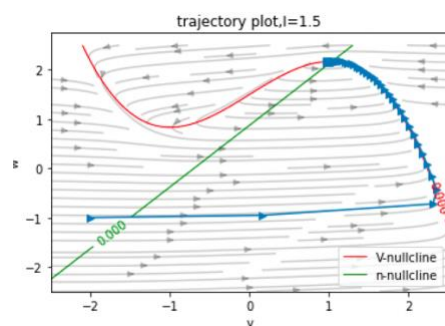
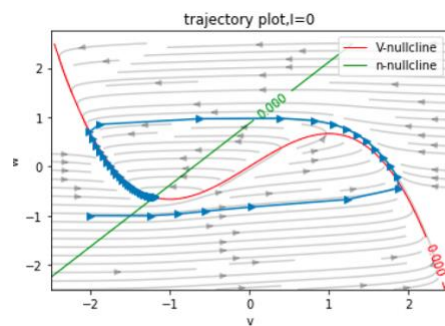
- [-1.5,0]



شکل ۱.۲۱. مسیر طی شده با اعمال دو جریان متفاوت از نقطه $(-1.5, 0)$

در حالت اول مشاهده می شود سیستم با جابه جایی کمی به نقطه تعادل رسیده و احتمالاً در آن اسپایکی نیز رخ نداده است. در حالی که در حالت دوم برای رسیدن به نقطه تعادل مسافت زیادی طی شده و مقدار ولتاژ تغییر چشم گیری داشته که نشان دهنده fire شدن نوروں است.

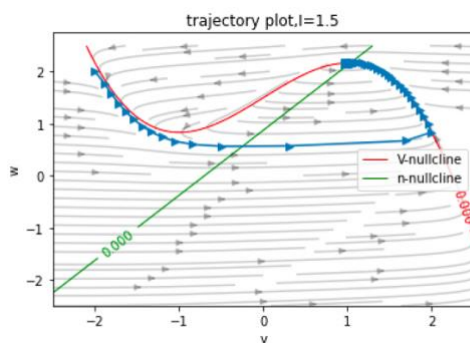
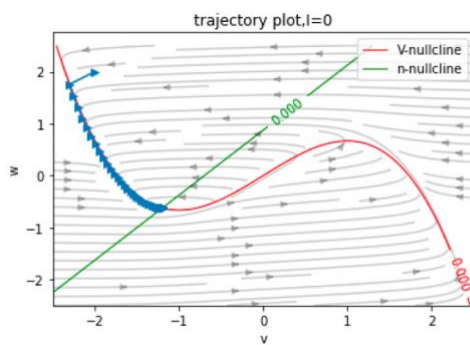
- [-2,-1]



شکل ۱.۲۲. مسیر طی شده با اعمال دو جریان متفاوت از نقطه $(-2, -1)$.

پتانسیل هر دو سیستم تغییر چشم گیری داشته و در هر دو firing ایجاد شده است.

- [-2,2]



شکل ۱.۲۳. مسیر طی شده با اعمال دو جریان متفاوت از نقطه $(-2, 2)$.

این باز نیز همانند مورد اول در حالت بدون جریان تغییرات پتانسیل زیاد نبوده و firing اتفاق نیوفتاده در حالی که در حالت دوم این پدیده مشاهده می شود. همچنین در این جا بخشی از مسیر طی شده توسط هر دو حالت بر روی v-nullcline بوده است که یعنی هنگام حرکت بر روی آن تغییرات پتانسیل در طول زمان ۰ بوده است.

به طور کلی می توان گفت در هر دو حالت در نظر گرفته شده با شروع از هر نقطه ای سیستم سعی می کند تا به حالت تعادل خود برسد و به نقاط تعادل نزدیک شود در صورتی که مسیر طی شده موجب تغییر چشم گیر در پتانسیل و تغییر علامت آن شود اسپایک مشاهده می شود و در غیر این صورت اتفاقی نمی افتد.

۱.۵. Leaky Integrated-and-fire model

در این بخش دینامیک های مربوط به مدل LIF بررسی شدند. در این مدل معادلات مربوط به اسپایک ساده سازی شده اند و تنها در زمان های قبل از رسیدن به threshold و پس از fire شدن نورون مورد بررسی قرار می گیرد.

سوالات تحلیلی:

۱. می دانیم در این مدل هر چه مقدار جریان ورودی افزایش یابد منحنی مربوط به $v\text{-nullcline}$ به سمت بالا حرکت کرده و در نتیجه آن نقاط تعادل از سه به یک و سپس صفر کاهش می یابد. همچنین می دانیم افزایش جریان فرکانس fire شدن را بالا میبرد و همین موضوع باعث کد شدن اطلاعات می شود. به همین منظور در صورتی که مقدار جریان را تا مقداری بالا ببریم که در این سیستم تنها یک نقطه تعادل saddle (تعدادی جهت به سمت درون و تعدادی به سمت بیرون نقطه باشند) این مدل می تواند رفتار گفته شده را از خود بروز دهد.

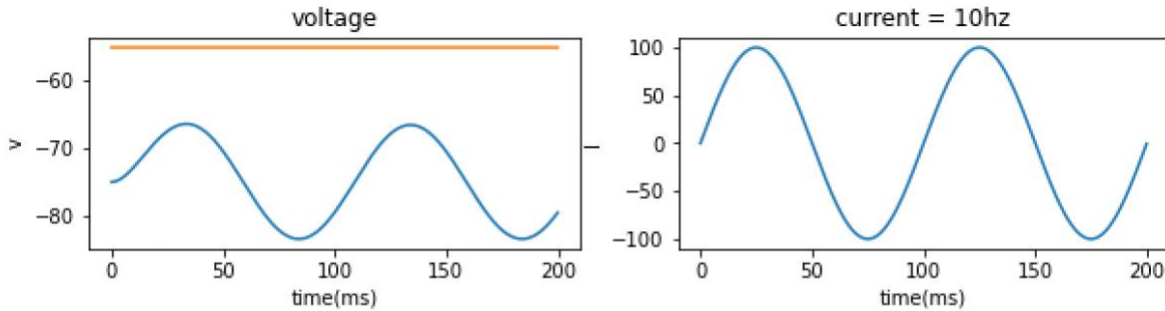
۲. این مدل دینامیک مربوط به نورون را بسیار ساده در نظر گرفته است و تعداد زیادی از جنبه های آن را نادیده می گیرد. در واقع در این روش ورودی که می تواند از یک جریان اعمال شده و یا نورون های پیش سیناپسی ایجاد شده باشد به صورت خطی و مستقل از وضعیت نورون حالت سیستم را تغییر می دهد. برای مثال این روش هیچ حافظه ای از اسپایک های قبلی زده شده ندارد در حالی که می دانیم اگر نورون پست سیناپسی یک اسپایک زده باشد در صورتی که اسپایک بعدی زده شده از نورون پیش سیناپسی با فاصله ی زمانی بیشتری به نورن پست سیناپسی برسد تاثیر آن بیشتر خواهد بود. علاوه بر این عوامل دیگری مانند پتانسل غشا هنگام رسیدن یک اسپایک و یا نوع نورون ($\text{fast-spiking, regular spiking, ...}$) می تواند بر شکل امواج تولید شده تاثیر گذار باشد که هیچ کدام از این عوامل در این مدل نیامده است. البته باید گفت اهمیت این مدل به خاطر ساده سازی هایی است که انجام داده و در نظر گرفتن تمام این پیچیدگی ها در مواقعی که به آن احتیاج نداریم ضروری نیست.^۱

¹ <https://neurondynamics.epfl.ch/online/Ch1.S4.html>

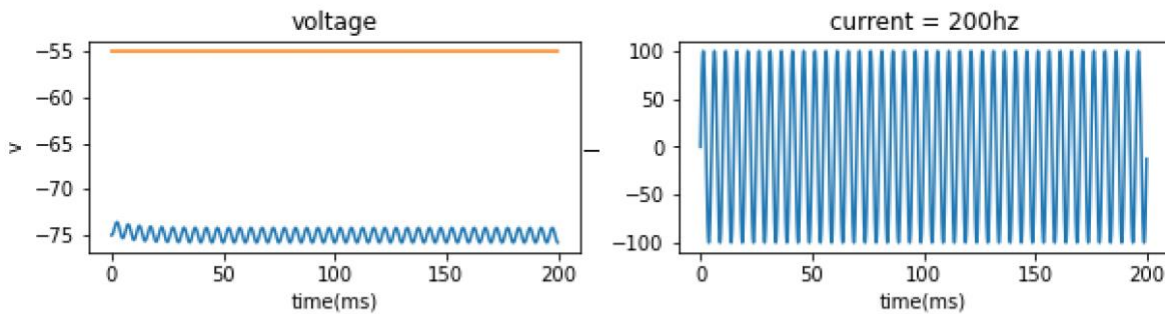
سوالات شبیه سازی:

۱. در ابتدا سیستم به کمک ورودی های سینوسی به فرکانس های میان 10Hz تا 1kHz مورد بررسی قرار گرفت پاسخ های نورون در این سیستم به شکل زیر به دست آمد.

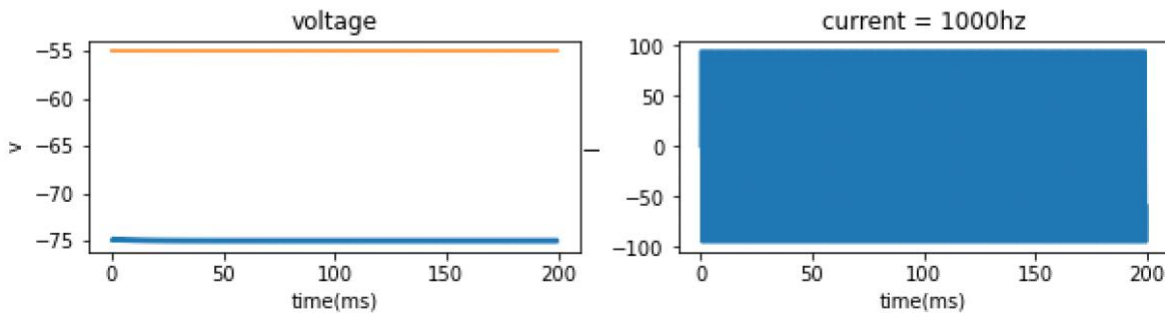
number of spikes: 0



number of spikes: 0



number of spikes: 0



شکل ۱.۲۴. پاسخ نورون به ورودی های سینوسی در فرکانس های متفاوت

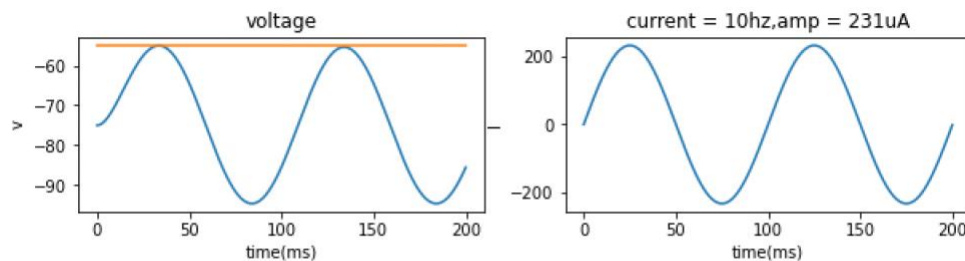
تصویر بالا نشان می دهد هر چه فرکانس جریان عبوری بیشتر باشد دامنه ولتاژ در غشا کمتر می شود و در فرکانس های خیلی زیاد تقریباً به ۰ نزدیک می شود.

۲. با توجه به تصاویر بخش قبل در صورتی که ولتاژ غشا را به صورت یک موج فیلتر شده از جریان ورودی ببینیم این فیلتر به این صورت عمل کرده که دامنه فرکانس های خیلی بالا را به ۰ نزدیک کرده و در فرکانس های کم تغییر زیادی ایجاد نمی کند بنابراین می توان گفت فیلتر اعمال شده یک low-pass filter بوده است.

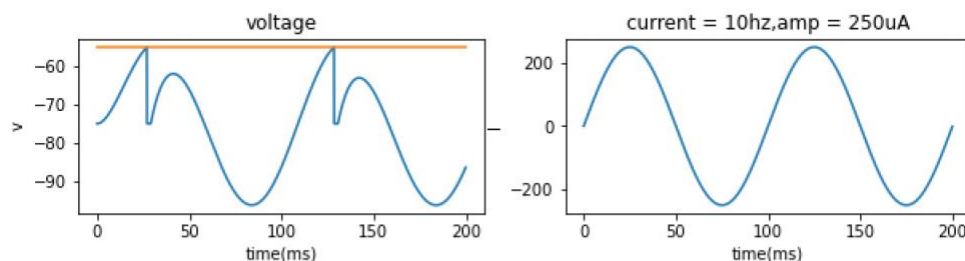
۳. رفتار این مدل با اعمال ورودی های مختلف به صورت زیر است و نمودار های مربوط به ولتاژ و جریان های اعمالی به شکل زیر است. برای بررسی این رفتار دو نوع ورودی سینوسی و وروی با اندازه ثابت به سیستم داده شده و پاسخ های آن به دست آمده است.

- ورودی سینوسی:

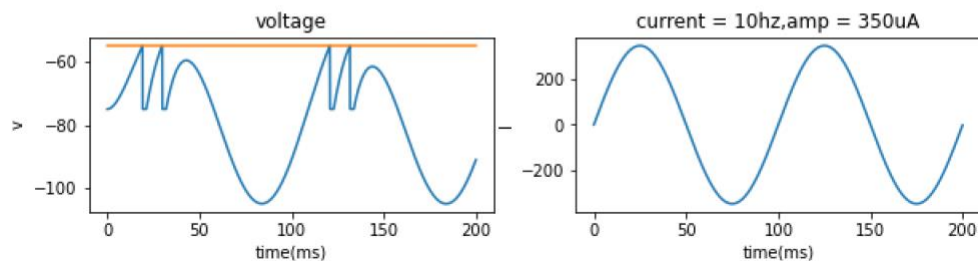
number of spikes: 0



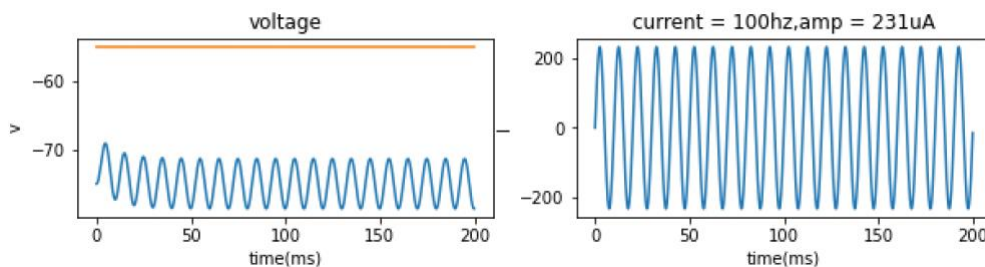
number of spikes: 4



number of spikes: 8



number of spikes: 0



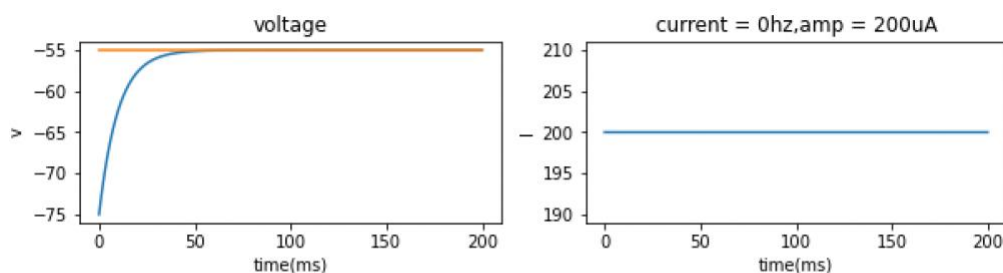
شکل ۱.۲۵. دینامیک نوروں به ورودی های سینوسی

اولین ردیف مربوط به حالتی است که پتانسیل به **threshold** مورد نظر رسیده است و در صورتی که جریان را تنها مقدار کمی بیشتر کنیم امواج مربوط به **spike** را مشاهده می کنیم. ردیف ۲ و ۳ مربوط به زمان هایی است که جریان ورودی از حداقل جریان عبور کرده و مشاهده می شود هرچه جریان ورودی بیشتر باشد تعداد اسپایک

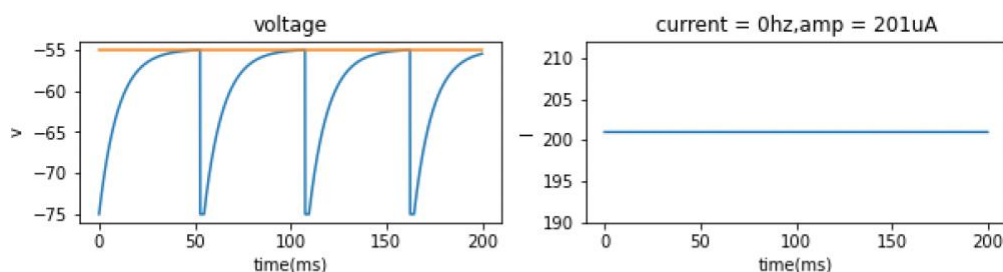
ها بیشتر است. همچنین می توان دید در تمام نمودار هایی که spike زده شده در ابتدا ولتاژ تا مقداری بالا می رود و پس از رد کردن threshold یک spike زده می شود که به دلیل ساده کردن مدل دیگر رفتار آن در نظر گرفته نمی شود بلکه تنها بعد از زده شدن spike و گذشت زمان مربوط به refractory (جاهایی که ولتاژ برای مدت زمانی ثابت-vreset-است) سیستم دوباره به وضعیت اولیه باز گذشته و این چرخه تکرار می شود. علاوه بر این مشاهده شد که در ردیف اول هنگامی که فرکانس موج داده شده برابر با 10 hz بود اعمال جریان با بزرگی $231 \frac{\mu A}{cm^2}$ سیستم را به threshold در نظر گرفته شده می رساند. در حالی که ردیف آخر نشان می دهد اگر با ثابت گذاشتن بزرگی جریان فرکانس را زیاد کنیم به دلیل کم شدن دامنه آن به threshold نمی رسیم و باید برای رسیدن به آن دامنه بیشتری برای جریان در نظر گرفت.

- ورودی ثابت:

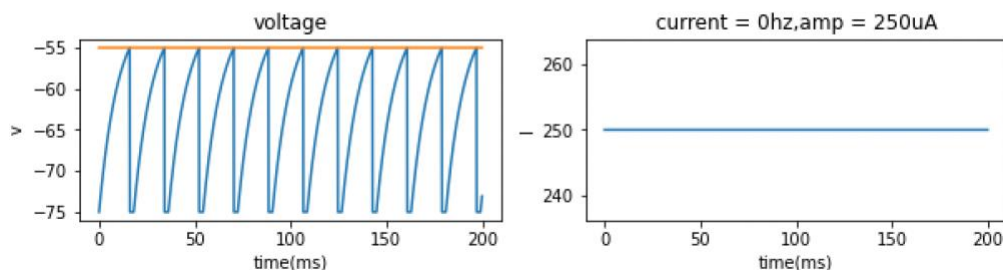
number of spikes: 0



number of spikes: 7



number of spikes: 22

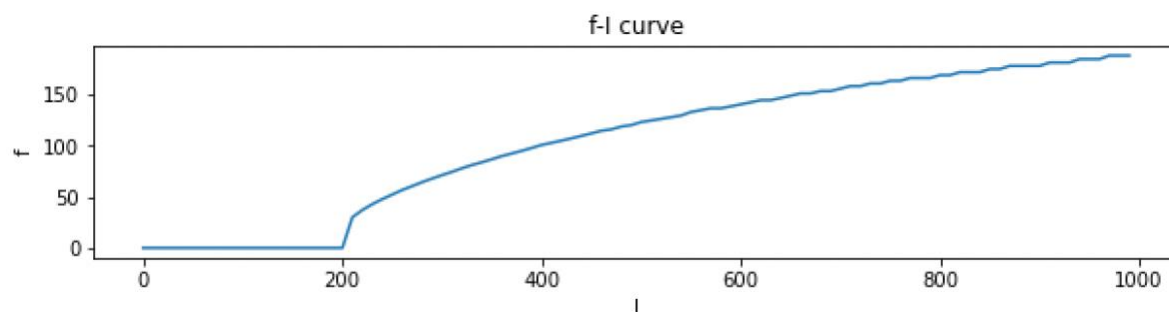


شکل ۱.۲۶. دینامیک نورون به ورودی های ثابت

تصویر بالا نشان می دهد اگر به جای جریان سینوسی از یک جریان ثابت استفاده کنیم به نسبت حالت سینوسی برای رد کردن threshold به اندازه کمتری احتیاج داریم. همچنین مقایسه نتایج حاصل از ردیف دوم و سوم

نشان می دهد پس از رد کردن threshold هر چه دامنه جریان ورودی بیشتر باشد تعداد اسپایک ها و فرکانس امواج افزایش می یابد.

۴. منحنی f-I در واقع بیان می کند به ازای دادن جریان ثابت با اندازه ی مشخص فرکانس fire شدن نورون به چه مقداری می رسد. مشخصا تا وقتی که جریان ورودی به حداقل جریان لازم برای spike نرسیده است فرکانس fire شدن برابر صفر است اما پس از آن و مطابق نمودار های به دست آمده از بخش های قبل انتظار داریم که با افزایش اندازه جریان فرکانس fire شدن نورون نیز افزایش یابد. نمودار f-I به دست آمده در این بخش با در نظر گرفتن مقدار refractory برابر 3ms به صورت زیر به دست می آید. مشاهده می شود که این نمودار خطی نیست و در جریان های بالاتر به ازای تغییر یکسان اندازه جریان فرکانس fire شدن نورون کمتر افزایش می یابد.



شکل ۱.۲۶. منحنی f-I

با توجه به این که حداقل پس از هر اسپایک به اندازه refractory period اسپایکی نداریم بیشینه فرکانس fire شدن یک نورون برابر با $1/T_{\text{refractory}}$ است که در این جا با توجه به این که این زمان refractory 3ms در نظر گرفته شده است بیشینه فرکانس برابر با $1000/3=333.33\text{Hz}$ است.