

癫痫大脑离子通道异常的数学建模与仿真

李乐山 未央-精11 2021012476

2023 年 12 月 31 日

摘要

本文根据神经元离子通道的特性，结合Hodgkin-Huxley模型、LIF模型的视角分析了的神经元放电过程中离子通道的行为与影响；基于LIF神经元，建模了一个 $10*10*10$ 个神经元的微型大脑，仿真了大脑在正常情况下以及离子通道异常情况下的放电过程，验证了离子通道异常确实会导致大脑神经元同步高频放电；定量分析了离子通道异常的三个物理参数（膜电位放电阈值、静息膜电位、电位衰减系数）对大脑神经元放电的影响，发现放电阈值 $V_{threshold}$ 越低、静息膜电位 V_{reset} 越高、电位衰减系数 $decay$ 越小，大脑神经元放电越频繁，并从统计学上证实了这一规律。

关键词： 癫痫；离子通道；LIF神经元模型；仿真系统

目录

1 引言	3
2 离子通道机制	3
2.1 压控钠离子通道	3
2.2 压控钾离子通道	3
3 神经元模型与脑模型	4
3.1 大脑神经系统	4
3.2 Hodgkin-Huxley模型	4
3.3 Leaky Integrate-and-Fire (LIF)模型	5
4 基于LIF神经元模型脑仿真系统	6
4.1 如何建模正常与异常离子通道	7
4.2 仿真结果	8
4.3 统计规律	11
5 结论与展望	12

1 引言

癫痫是一种世界性的疾病，影响着全球7000万人。癫痫发作时大脑异常活动增加，表现为局部或全面的脑内神经元的异常同步高频放电。癫痫的发病机制至今仍然不清楚，但是已经有很多研究表明，癫痫的发病与脑内神经元离子通道的异常有关[1][2]。然而，目前大多数研究对离子通道异常的认知仍然是定性的，少有研究深入探讨离子通道的异常具体体现在哪些物理参数上，以及异常的离子通道影响神经元放电的具体物理过程是什么。本文将对癫痫脑内离子通道的异常进行数学建模仿真与量化分析，以期对癫痫的发病机制有更深入的认识。具体而言，本文的主要贡献有以下几点：

- (1) 从Hodgkin-Huxley模型、LIF模型的视角分析了离子通道异常的神经元放电的物理过程，验证了离子通道异常对神经元放电的影响。
- (2) 以LIF神经元为基础，建模了一个 $10 \times 10 \times 10$ 个神经元的微型大脑，仿真了大脑在正常情况下以及离子通道异常情况下的放电过程，验证了离子通道异常确实会导致大脑神经元同步高频放电。
- (3) 定量分析了离子通道异常的三个物理参数（膜电位放电阈值、静息膜电位、电位衰减系数）对大脑神经元放电的影响。

仿真系统的完整源码均已开源到：<https://github.com/leshan2003/BrainSimulation.git>

2 离子通道机制

需要指出的是，神经细胞膜电位受多个因素共同调节，包括神经递质受体、离子通道蛋白等，同时也会受到各种疾病的影响，例如结构畸形、阿尔兹海默症、帕金森病、中风、肿瘤等[3]。本文着重讨论离子通道对于神经元膜电位的调节作用。

2.1 压控钠离子通道

钠离子通道蛋白位于细胞膜上，其在开启时允许Na离子顺其电化学梯度（一般情况下，细胞外钠离子浓度大于细胞内）进入细胞。钠离子通道蛋白可分为电压门控型（压控）和配体门控型两种。压控钠离子通道收细胞内外电位差的影响，当细胞内外电位差达到一定值时，钠离子通道蛋白发生构象变化，通道打开，钠离子进入细胞。随后细胞内电位上升，电位差减小，钠离子通道关闭。由此将细胞内外电位差控制在一个范围内。钠离子通道在几乎所有细胞中都有表达，以极快的响应速度不断调控着细胞内外膜电位，是大脑以及整个人体中极为重要的一类离子通道[4][5]。

2.2 压控钾离子通道

压控钾离子通道的作用与压控钠离子通道类似，但是钾离子通道的调控作用与压控钠离子通道相反（一般情况下，细胞内钾离子浓度大于细胞外），即当细胞内外电位差

达到一定值时，钾离子通道打开，钾离子流出细胞。随后细胞内电位下降，电位差减小，钾离子通道关闭。由此将细胞内外电位差控制在一个范围内。

3 神经元模型与脑模型

3.1 大脑神经系统

目前的研究认为，人脑由大约860亿神经元以及大约100万亿神经突触组成。神经元是神经系统的基本功能单元，神经元之间通过树突、轴突和突触进行信息传递。每当一个神经元被激发，发出一个脉冲，这个脉冲会影响到所有与该神经元相连的其他神经元，促使或抑制它们脉冲。因此大脑中的神经元形成了一个网络，这个网络不仅及其庞大，而且拓扑结构及其复杂。正是这种复杂性造就了人类大脑的通用智慧、创造力以及情感，也对人类大脑的研究提出了极大的挑战。

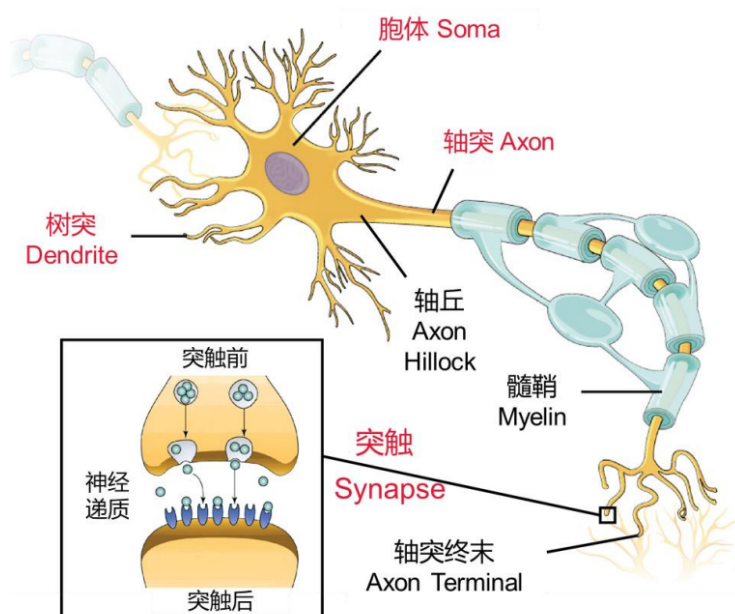


图 1: 神经细胞示意图

3.2 Hodgkin-Huxley模型

Hodgkin-Huxley模型是一个经典的神经元模型，它是由Hodgkin和Huxley在1952年提出的，用以解释神经元膜电位的变化。Hodgkin-Huxley模型认为，神经元膜电位的变化是由离子通道蛋白的开闭引起的。Hodgkin-Huxley模型的基本假设是，神经元膜内外

的离子浓度是恒定的，神经元膜内外的离子通道蛋白是恒定的，神经元膜内外的离子通道蛋白是独立的[6]。Hodgkin-Huxley模型的基本方程如下：

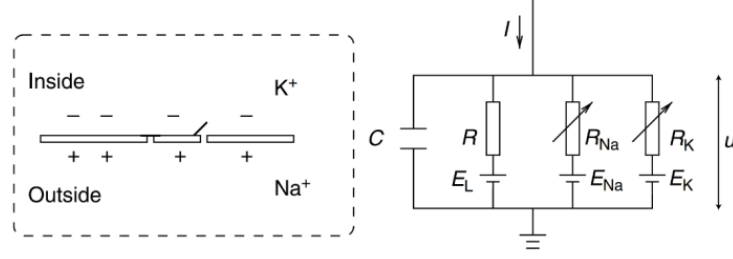


图 2: Hodgkin-Huxley模型示意图

$$I = C \frac{dV}{dt} + g_K(V - E_K) + g_{Na}(V - E_{Na}) + g_L(V - E_L) \quad (1)$$

式中 I 为总电流密度， V 为膜电位， C 为单位面积膜电容， E_K 、 E_{Na} 、 E_L 分别为钾离子、钠离子、氯离子的平衡电位， $g_K = \bar{g}_K \times n^4$ 、 $g_{Na} = \bar{g}_{Na} \times m^3 h$ 、 $g_L = \bar{g}_L$ 分别为钾离子、钠离子、氯离子的电导率，它们受到膜电位 V 的调控。

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad \alpha_n = \frac{0.01(10 - V)}{\exp(\frac{10 - V}{10}) - 1}, \quad \beta_n = 0.125 \exp(\frac{-V}{80}) \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad \alpha_m = \frac{0.1(25 - V)}{\exp(\frac{25 - V}{10}) - 1}, \quad \beta_m = 4 \exp(\frac{-V}{18}) \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad \alpha_h = 0.07 \exp(\frac{-V}{20}), \quad \beta_h = \frac{1}{\exp(\frac{30 - V}{10}) + 1} \end{aligned} \quad (2)$$

Hodgkin-Huxley模型的优势在于，它有较强的生物学证据，能够精确地模拟神经元膜电位的变化，但是它的缺点也很明显，即它的模型过于复杂，参数量大而且线性性低，对于电子计算机而言计算量极大，不适合用于大规模的仿真。由此，我们需要一个更加简洁、清晰的模型来模拟神经元的膜电位变化。

3.3 Leaky Integrate-and-Fire (LIF)模型

LIF神经元模型是对Hodgkin-Huxley模型的简化。LIF模型将Hodgkin-Huxley钠离子、钾离子以及其他离子的离子通道所对应的电导 g_K 、 g_{Na} 、 g_L 简化为一个电导，即图中的电阻 R 的倒数；三个离子通道的电源也简化为一个电源，即图中的电压源 u_{rest} （后文用 V_{reset} 指代）[7]。LIF模型的基本方程如下：

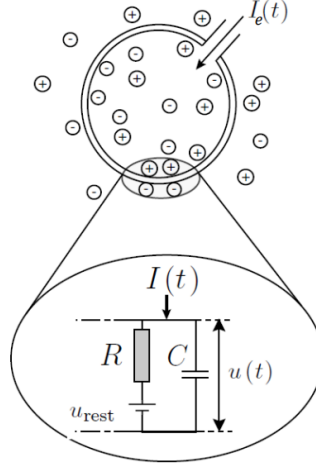


图 3: LIF模型示意图

$$I(t) = R_R + I_C = \frac{V(t) - V_{reset}}{R} + C \frac{dV(t)}{dt} \quad (3)$$

if $V(t) = V_{th}$, then $V(t) = V_{reset}$, sending out a spike

在没有输入电流，即 $I = 0$ 时，膜电位 V 会随时间逐渐放电衰减 (leaky)；若输入电流持续给电容充电，直到膜电位达到阈值电压 V_{th} 时，则膜电位会突然跳变为 V_{reset} ，并且电容会被短路放电 (fire)。LIF模型在复杂性上不如Hodgkin-Huxley模型，但LIF的优势在于，它的参数量少，线性性高，适合用于大规模的仿真。

4 基于LIF神经元模型脑仿真系统

脑仿真系统为一个 $10 \times 10 \times 10$ 的三维的神经网络，每个神经元都以LIF模型建模。网络中任何一个神经元发放脉冲后，会给出其周围神经元一个输入电流，电流大小与距离平方成反比。在每一个仿真时刻，每一个LIF神经元根据自身膜电位以及上一时刻其他放电神经元的脉冲对自身的电流输入，累加计算得到自身当前的膜电位。若累加后的膜电位达到阈值，则神经元发放脉冲并且膜电位重置为静息电位，否则神经元不发放脉冲，累加后的膜电位以固定的decay系数衰减。为了避免单个神经元重复放电，规定一个神经元放电后下一个周期为rest状态，rest状态的神经元不发放脉冲。

仿真系统的流程图如下。仿真结束后，我们将每一时刻统计到的放电神经元记录下来并可视化为三维散点图，以此来观察神经元放电情况。

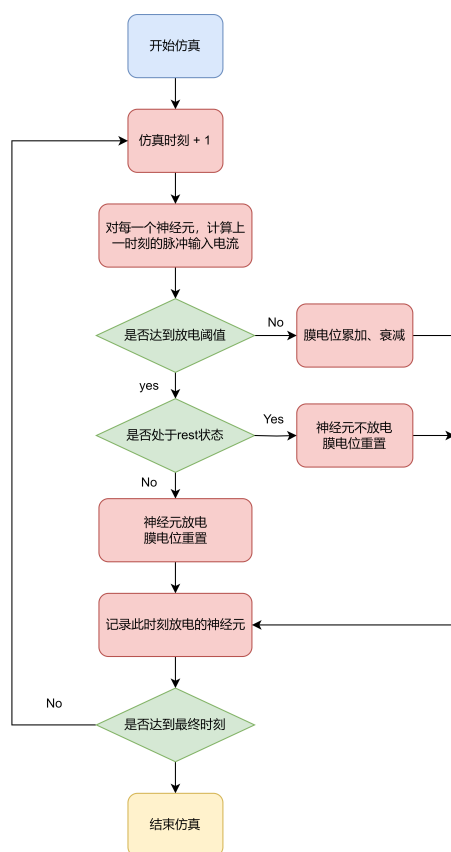


图 4: 仿真系统流程图

4.1 如何建模正常与异常离子通道

由2, 3部分的讨论可知, LIF神经元中与离子通道相关的参数有 R 、 V_{reset} 和 $V_{threshold}$ 三个。异常的离子通道引起神经元的高频同步放电, 对应到三个参数的情况分别为:

- $V_{threshold}$ 变小, 即放电阈值的膜电位变低, 神经元放电更容易, 放电频率更高。
- V_{reset} 变大, 即静息膜电位变高, 神经元达到阈值后无法充分放电, 而是仍停留在较高的膜电位, 导致神经元放电频率变高。
- R 变大, 即电导变小, 神经元的膜电位衰减变慢, 神经元的放电频率变快。为简单起见, 模型中不出现 R , 直接抽象出一个衰减系数 $decay$, 神经元异常即 $decay$ 变小。

4.2 仿真结果

所有神经元的初始化膜电位均为静息电位 V_{reset} ，初始时刻随机选出400个神经元放电，仿真系统的仿真时长为10个时刻。仿真系统的仿真结果如下：

离子通道正常

取 $V_{threshold} = 30mV$ 、 $V_{reset} = -40mV$ 、 $decay = 0.6$

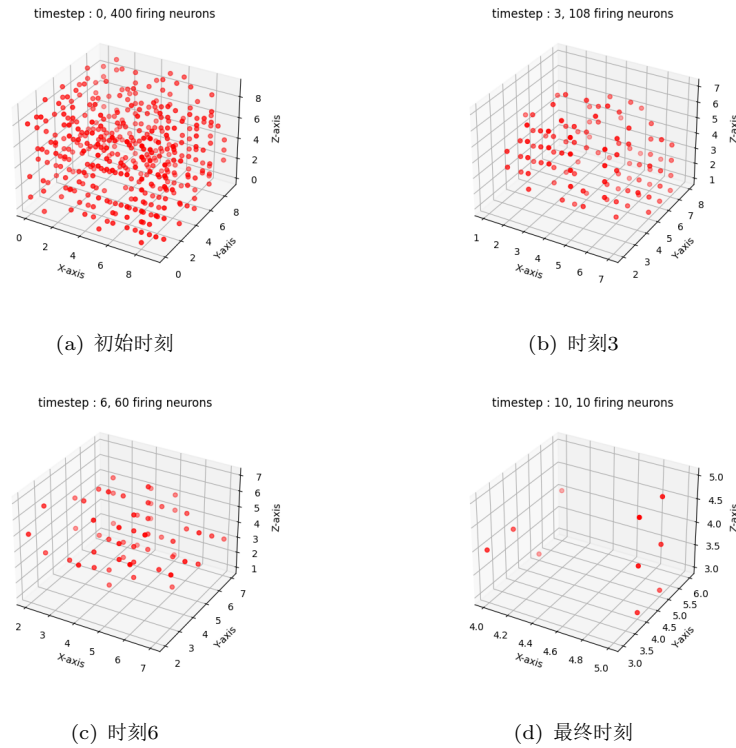


图 5: 正常离子通道仿真结果

正常离子通道的神经元，初始时刻的一个刺激会引起周围神经元的放电，但是放电的神经元数量不多，且放电的神经元的个数会随着时间的推移逐渐减少，最终趋于稳定，而不会一直震荡。

离子通道异常：放电阈值变低

取 $V_{threshold} = 10mV$ 、 $V_{reset} = -40mV$ 、 $decay = 0.6$

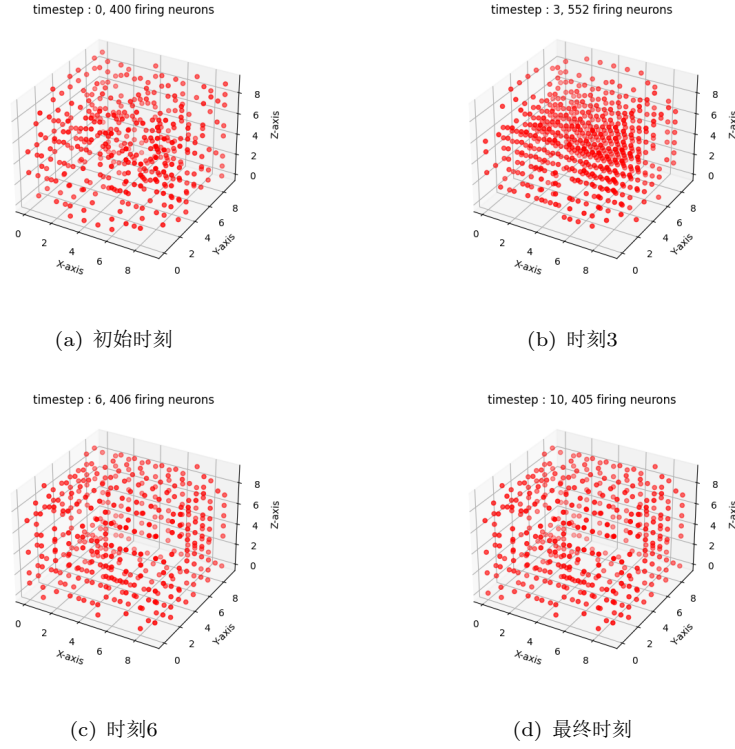


图 6: 放电阈值变低仿真结果

放电阈值变低的神经元，初始时刻的一个刺激会引起周围神经元的放电，放电神经元的个数随着时间推移居高不下，甚至越来越多。可见，神经元放电阈值变低会引起大脑的同步高频放电。

离子通道异常：静息膜电位变高

$$\text{取 } V_{threshold} = 30mV、V_{reset} = -20mV、decay = 0.6$$

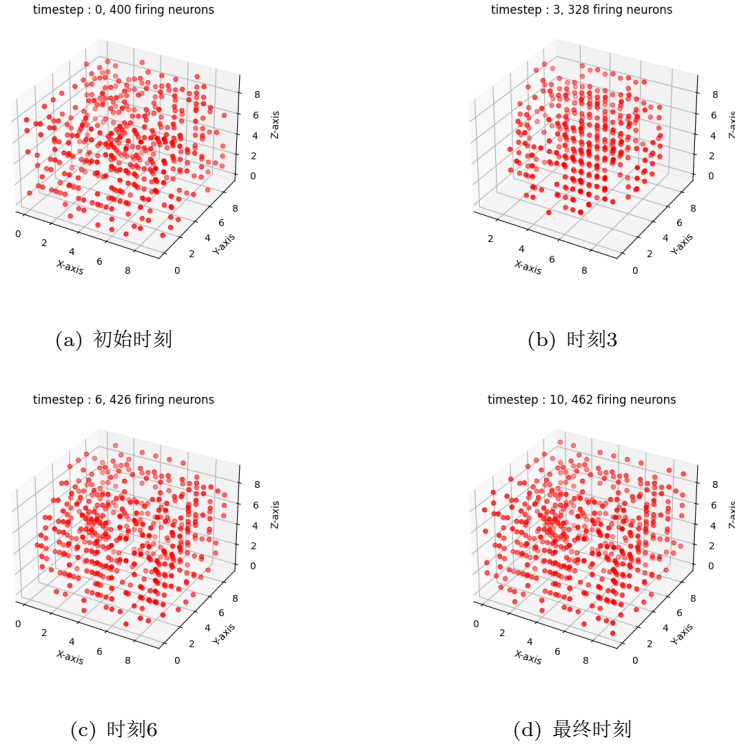


图 7: 静息膜电位变高仿真结果

静息膜电位变高的神经元，初始时刻的一个刺激会引起周围神经元的放电，放电神经元的个数随着时间推移居高不下，甚至越来越多。可见，神经元静息膜电位变高会引起大脑的同步高频放电。

离子通道异常：电位衰减系数变小

$$\text{取 } V_{\text{threshold}} = 30\text{mV}、V_{\text{reset}} = -40\text{mV}、\text{decay} = 0.2$$

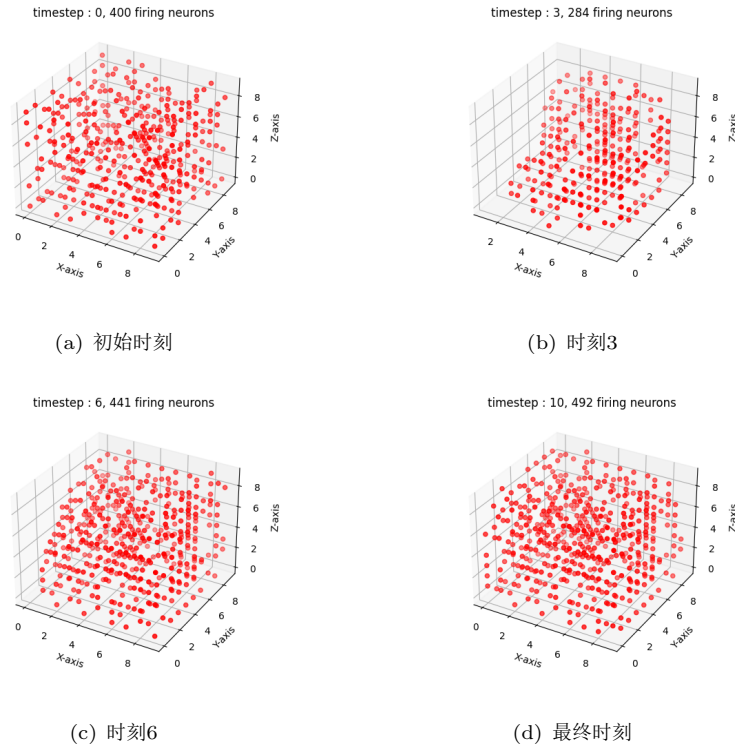


图 8: 电位衰减系数变小仿真结果

电位衰减系数变小的神经元，初始时刻的一个刺激会引起周围神经元的放电，放电神经元的个数随着时间推移居高不下，甚至越来越多。可见，神经元电位衰减系数变小会引起大脑的同步高频放电。

4.3 统计规律

为了排除随机性的影响，我们对每一种情况进行了50次仿真，统计了平均每一时刻放电神经元的个数，得到了如下的统计规律：

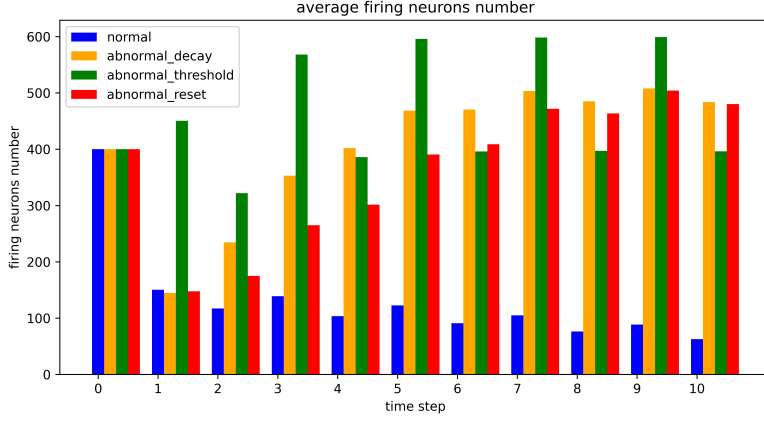


图 9: 50次仿真平均

表 1: 50次仿真平均数据

Mode	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
normal	400	150	117	138	103	122	90	104	76	88	62
ab_decay	400	144	234	352	402	468	470	503	485	508	483
ab_threshold	400	450	321	568	386	596	396	598	397	599	396
ab_reset	400	147	174	265	301	390	408	471	463	504	480

统计规律显示：离子通道正常，仿真系统的放电神经元个数会趋于稳定；离子通道异常，仿真系统的放电神经元个数会越来越多。这与我们的预期相符，即离子通道异常会引起大脑的同步高频放电。

5 结论与展望

本文根据神经元离子通道的特性，结合Hodgkin-Huxley模型、LIF模型的视角分析了的神经元放电过程中离子通道的行为与影响。进一步，基于LIF神经元，建模了一个 $10 \times 10 \times 10$ 个神经元的微型大脑，仿真了大脑在正常情况下以及离子通道异常情况下的放电过程，验证了离子通道异常确实会导致大脑神经元同步高频放电。最后，本文定量分析了离子通道异常的三个物理参数（膜电位放电阈值、静息膜电位、电位衰减系数）对大脑神经元放电的影响，发现放电阈值 $V_{threshold}$ 越低、静息膜电位 V_{reset} 越高、电位衰减系数 $decay$ 越小，大脑神经元放电越频繁，并从统计学上证实了这一规律。这些结果对于癫痫的发病机制的定量研究有一定的启发意义。

然而，本文依然有很多不足之处，以至于研究具有一定的局限性：

1. 受制于计算机资源限制 $10*10*10$ 的模型规模远远小于真是人脑，仿真结果的可信度有待提高。本项目所有运算均在CPU上完成，因此一条可行的优化思路是，将仿真系统部署到GPU上，通过提高运算并行度加速仿真，从而提高模型的规模。
2. LIF神经元的复杂度远小于真实的神经细胞，LIF模型只能一定程度上逼近真实神经元的行为（能讨论的参数仅有 $V_{threshold}$ 、 V_{reset} 与 $decay$ 这三个），因此仿真结果有一定的局限性。优化的思路是选用更加接近神经细胞的模型，例如Hodgkin-Huxley模型、Izhikevich模型等。这同样需要更强大的计算资源的支撑。
3. 本仿真模型中对于神经元之间的连接关系的建模过于简单，每一个神经元都与周围的8个神经元相连，且连接强度与距离成反比。虽然仿真文件中将累加得到的输入电流乘了一个服从 $(0.5, 1)$ 正太分布的随机变量，但其复杂性仍远低于真实的大脑中的突触连接，真实大脑系统中突触存在可塑性，其连接范围更大、连接权重随机性更强（甚至抑制性神经元的连接权重可能是负的）。针对这点目前还没有明确的优化思路。

因此，本工作仅仅是抛砖引玉，希望能够引起更多人对于癫痫发病机制的关注，也希望今后的工作能够在本文的基础上进一步完善，为癫痫的研究、治疗提供更多的启发。

参考文献

- [1] John C Mulley, Ingrid E Scheffer, Steven Petrou, and Samuel F Berkovic. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Current opinion in neurology*, 16(2):171–176, 2003.
- [2] Sarah E Heron, Ingrid E Scheffer, Samuel F Berkovic, Leanne M Dibbens, and John C Mulley. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics*, 4(2):295–304, 2007.
- [3] Jordan S Farrell, Marshal D Wolff, and G Campbell Teskey. Neurodegeneration and pathology in epilepsy: clinical and basic perspectives. *Neurodegenerative Diseases: Pathology, Mechanisms, and Potential Therapeutic Targets*, pages 317–334, 2017.
- [4] Manuel de Lera Ruiz and Richard L Kraus. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. *Journal of medicinal chemistry*, 58(18):7093–7118, 2015.
- [5] Luis Felipe Santos Menezes, Elias Ferreira Sabiá Júnior, Diogo Vieira Tibery, Lilian dos Anjos Carneiro, and Elisabeth Ferroni Schwartz. Epilepsy-related voltage-gated sodium channelopathies: a review. *Frontiers in pharmacology*, 11:1276, 2020.
- [6] AL Hodgkin and AF Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 8 1952.

- [7] Wulfram Gerstner, Werner M Kistler, Richard Naud, and Liam Paninski. *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Cambridge University Press, 2014.