

Chapter1 神经元和数学方法

黄志权

2023 年 6 月 2 日

目录

第一章 LIF 模型 (Leaky-Integrate-and-fire models)	1
1.1 膜电压 $u(t)$ 演变的线性微分方程推导	1
1.2 输入电流为周期性驱动及其傅里叶变换	6
1.3 LIF 模型的局限性	7
1.4 总结	8
1.5 练习题	9
第二章 离子通道和 Hodgkin-Huxley 模型	13
2.1 输入方波激励	15

第一章 LIF 模型

(Leaky-Integrate-and-fire models)

神经元的动力模型可以被简化为：树突接收若干的脉冲信号，并积累到细胞膜上，致使细胞膜电压改变，从而产生动作电位。LF 模型则是将动作电位描述成事件的模型。

1.1 膜电压 $u(t)$ 演变的线性微分方程推导

对于神经元细胞，我们可以将其想象为如下的 RC 电路。细胞膜就像是一个与电阻并联的电容器，而电阻连接着一个电压为 u_{rest} 电池。当没有外界输入时，膜电压 $u(t)$ 为初始值 u_{rest} ；当有外界脉冲输入时，相当于给电容提供电流为 $I(t)$ 的充电，从而改变膜电压 $u(t)$ 。//PS: 这个电阻也被称为漏电阻。由于在没有外界输入时，膜上电荷会逐渐穿过细胞膜泄露出去，让膜电压回归 u_{rest} ，因此引入一个漏电阻来模拟这种现象。

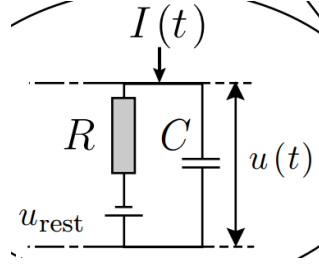


图 1.1: 细胞膜等效电路

考虑 $I(t)$ 不为零的情况，即有外界输入时，来分析膜电压的变化。首先总电流由并联电路支电流和组成 $I(t) = I_r + I_C$ 。即：

$$I(t) = \frac{u(t) - u_{rest}}{R} + C \frac{du(t)}{dt} \quad (1.1)$$

模仿电路分析，定义膜时间常数 (membrane time constant) $\tau_m = RC$ 。从而可以得到 $u(t)$ 的线性微分方程：

$$\tau_m \frac{du(t)}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t) \quad (1.2)$$

上式在电路分析中称为 RC 电路响应方程，在神经科学领域称为无源膜方程 (equation of a passive membrane)。这个方程的解分为两个部分。即输入脉冲的充电过程（零状态响应），和没有输入脉冲，电压泄露到 u_{rest} 的过程（零状态响应）。首先是输入脉冲的充电过程（零状态响应），我们假设输入电流脉冲在 t_0 时刻是一个幅值为 I_{max} 的方波，则其方程如下：

$$u(t) = u_{rest} + I_{max}R(1 - e^{-\frac{t-t_0}{\tau_m}}) \quad (1.3)$$

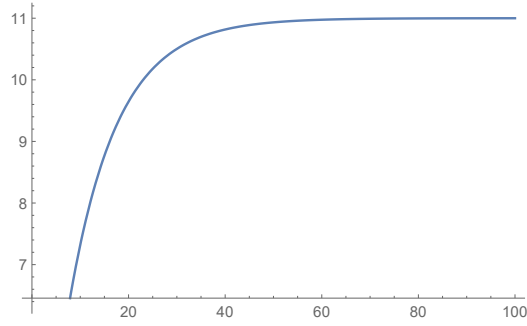


图 1.2: 脉冲充电图

然后是电压泄露到 u_{rest} 的过程（零状态响应），假设脉冲在 t_1 时刻结束：

$$u(t) = u_{rest} + \Delta u Re^{-\frac{t-t_1}{\tau_m}} \quad (1.4)$$

$$\Delta u = u(0) - u_{rest}$$

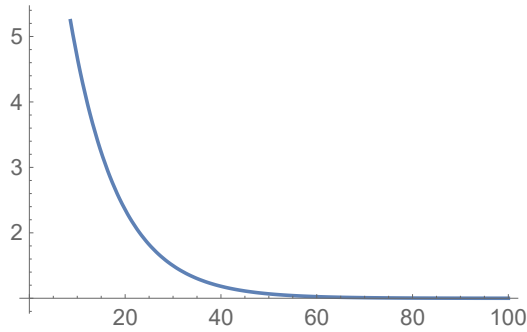


图 1.3: 脉冲放电图

从而，当没有外部脉冲输入的情况下，膜电压会以指数形式衰减到 u_{rest} 。其衰减时间系数 τ_m 一般为 10ms，与一般持续 1ms 的尖峰脉冲相比长了很多。

我们可以绘制对于方波输入，膜电压的变化图。我一开始打算利用解析解来绘制，但是发现分段条件太难设置了。因此我选择使用微分方程 1.2来

模拟，这样子写成递归函数，会非常简便好看。代码和仿真图如下：

```
1 def U(t_scale, tou, u_t_1, I, R, u_rest):
2     return -(u_t_1 - u_rest) + R*I)/tou*t_scale + u_t_1
```

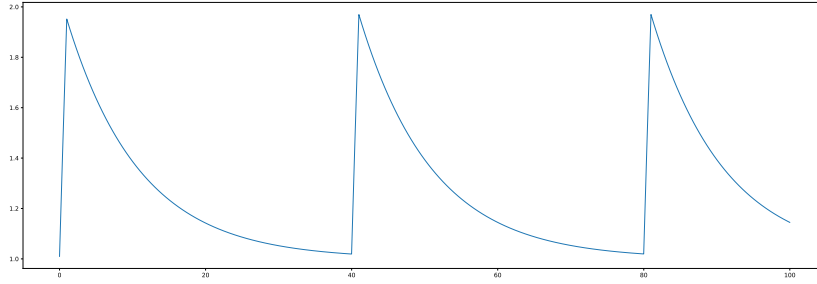


图 1.4: 方波输入响应图

接下来，考虑输入电流 $I(t)$ 为一个持续时间为 Δ 的一个非常短的脉冲。其膜电压轨迹由 1.3 改写得： $u(\Delta) = u_{rest} + I_{max}R(1 - e^{-\frac{\Delta}{\tau}})$ 。对 e 指数函数做泰勒展开，由于 Δ 已经很小了，因此只需考虑其一阶情况即可：

$$u(\Delta) = u_{rest} + I_{max}R\frac{\Delta}{\tau_m} \quad for \Delta \ll \tau_m \quad (1.5)$$

然后我们把 Δ 推至无穷小，并 $I(t)$ 变形为一个 δ 函数。从而得到一个总电量 $q = I_0\Delta$ 不变的脉冲。将 $q = I_0\Delta$ 以及 $\tau_m = RC$ 代入上式可得：

$$u(\Delta) = u_{rest} + \frac{q}{C} \quad (1.6)$$

然后，可以得到输入脉冲结束后电压泄露到 u_{rest} 的过程。将上式带入 1.4，可得：

$$u(t) = u_{rest} + \frac{q}{C}e^{-\frac{t-t_0}{\tau_m}} \quad (1.7)$$

从而可以发现, 非常窄电流脉冲输入等价于给细胞膜增加了一个 $\frac{q}{C}$ 的电压。当膜电压高于阈值时, 会发射一个脉冲, 然后膜电压被重置为 u_r , 一定要注意, $u_r \neq u_{rest}$, 而是比 u_{rest} 要低一些。记在 t^f 时刻发射了脉冲。那么发射脉冲序列可以用狄拉克求和表示:

$$S(t) = \sum \delta(t - t^f) \quad (1.8)$$

前面 1.3 和 1.4 零状态响应和零输入响应描述的都是 $I(t)$ 为恒定状态的情况。下面考虑 $I(t)$ 为连续的变化信号的情况。由于离散的电流 I 输入实质上是给细胞膜引入一个 $\Delta u = \frac{q}{C} = IR$ 的电压变化, 因此连续变化的 $I(t)$ 输入即公式 1.7 与 $I(t)$ 的卷积:

$$\begin{aligned} u(t) &= u_{rest} + \frac{q}{C} e^{-\frac{t}{\tau_m}} \\ &= u_{rest} + IR e^{-\frac{t}{\tau_m}} \\ &= u_{rest} + RI(t) \otimes e^{-\frac{t}{\tau_m}} \\ &= u_{rest} + R \int_0^{+\infty} I(t-s) e^{-\frac{s}{\tau_m}} d\frac{s}{\tau_m} \\ &= u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} \int_0^{+\infty} I(t-s) e^{-\frac{s}{\tau_m}} ds \end{aligned} \quad (1.9)$$

上面的式子相当于把输入电流分成无数多小的脉冲, 每一个脉冲都会产生 $\Delta u e^{-\frac{t}{\tau_m}}$ 的膜电压变化, 然后全部积分起来。那么, 同理, 我们也可以用同样的方式描述发射脉冲的过程。发射一个脉冲, 等价于膜上减少了 $\vartheta - u_r$ 的电压, 考虑到发射脉冲是离散的, 因此我们可以表示为:

$$\sum_f -(\vartheta - u_r) e^{-\frac{t-t^f}{\tau_m}} \quad (1.10)$$

因此, 描述 LF 整个输入-输出的膜电压函数为:

$$u(t) = u_{rest} + \sum_f -(\vartheta - u_r) e^{-\frac{t-t^f}{\tau_m}} + \frac{R}{\tau_m} \int_0^{+\infty} I(t-s) e^{-\frac{s}{\tau_m}} ds \quad (1.11)$$

1.2 输入电流为周期性驱动及其傅里叶变换

下面我们分析输入电流 $I(t)$ 为周期性函数时, 其膜电压响应的形式。我们定义 $\kappa(s) = \frac{1}{C}e^{-\frac{s}{\tau_m}}$, 则输入电流引起的膜电压的响应可以写作:

$$u(t) = \int_0^{+\infty} I(t-s)\kappa(s)ds \quad (1.12)$$

它具有很漂亮的滤波器的形式, 可以看做是滤波器 $\kappa(s)$ 对输入电流 $I(t)$ 卷积。利用傅里叶变换 (Fourier transform) 可以得到其频域响应:

$$u(\omega) = I(\omega)\kappa(\omega) \quad (1.13)$$

现在我们考虑 $I(t) = I_0e^{i\omega t}$, 代入 1.12 可得:

$$\begin{aligned} u(t) &= \int_0^{+\infty} \kappa(s)e^{-i\omega s}ds I_0e^{i\omega t} \\ &= \kappa(\omega)I_0e^{i\omega t} \end{aligned} \quad (1.14)$$

考虑 $u(t) = u_0e^{i(\phi\kappa(\omega)+\omega t)}$, 那么其实部增益就可以写作:

$$\frac{u_0}{I_0} = |\kappa(\omega)| = \int_0^{+\infty} \kappa(s)e^{-i\omega s}ds = \frac{1}{C} \left| \frac{\tau_m}{1 + i\omega\tau_m} \right| \quad (1.15)$$

由于 $\omega\tau_m \gg 1$, 因此增益约等于 $\frac{1}{C\omega}$ 。因此, 其电压增益和输入频率成反比。下面我在 python 中试验一下嘿嘿。利用 Brian2 开源包构建 LIF 模型, 频率从 50Hz-500Hz, 我们观察其 spike 的次数。可以看到, spike 次数随频率增加有减少的趋势, 一定程度上验证了上面的增益公式。

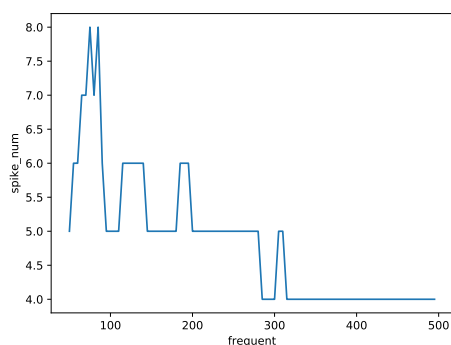


图 1.5: 增益和频率的关系图

1.3 LIF 模型的局限性

我们介绍几种生物学上常见的神经元并以此阐述 LIF 模型的局限性。如下图所示：

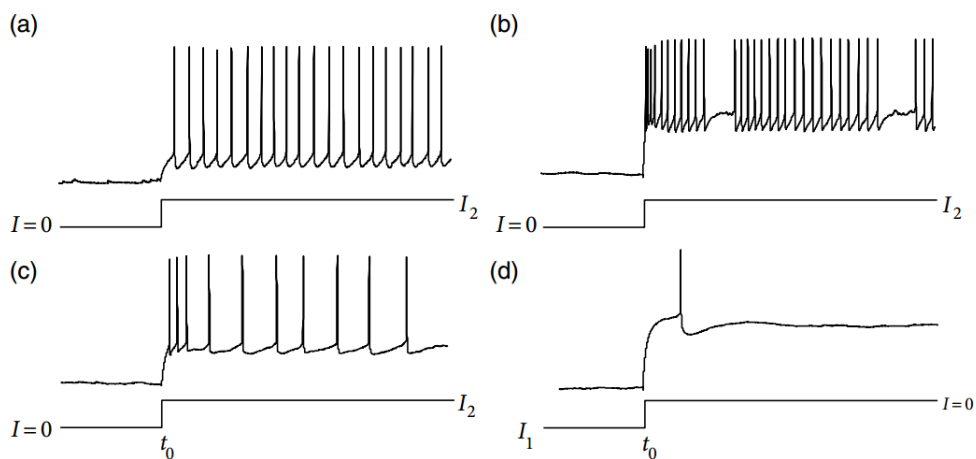


图 1.6: 四种神经元

图 (a) 所示就是 LIF 模型的神经元，对于一个持续的电流输入，由于神经元在每一次 spike 时都会重置为 u_r ，因此输出的 spike 序列是一个周期性

的序列, 这一类神经元也被称为**快速神经元 (fast-spike neurons)**。图 (b) 所示的神经元叫做**突发口吃神经元 (bursting and stuttering neurons)**, 它的特点是对一个持续的电流输入, 在一段时间内表现出周期性的输出, 又非周期的出现一段长时间的不应期。图 (c) 所示的神经元叫做**适应性神经元 (adaptation neurons)**, 与快速神经元不同, 它具有适应性, 它会积累输入的变化, 在一段时间后变成稳定的脉冲输出。最后一种是**抑制后反弹神经元 (post-inhibitory rebound neurons)**, 它会在输入停止后出现一个尖峰脉冲。上述的神经元在后面的章节中会做进一步讨论。

1.4 总结

由此, 我们得到了神经元膜电压的积分方程, 以及脉冲发射的方程。

$$\tau_m \frac{du(t)}{dt} = -[u(t) - u_{rest}] + RI(t) \quad (1.16)$$

$$\text{If } u(t) = \vartheta \text{ then } \lim_{\delta \rightarrow 0; \delta > 0} u(t + \delta) = u_r$$

这个方程很简洁, 也很好。但是在实际的神经元实验中, 神经元会出现不应期 (refractory) 和适应性 (adaptation)。不应期好处理。适应性考虑如下办法: 每输出一个脉冲, 给阈值 ϑ 加一个小量, 当输出脉冲为零 (即静止状态时), 阈值 ϑ 衰减为初始值。仿照电路响应的微分方程, 可以得到如下形式: 公式中 τ_{adapt} 为适应的时间常数, 根据神经科学的实验, 一般为几百毫秒。

$$\tau_{\text{adapt}} \frac{d}{dt} \vartheta(t) = -[\vartheta(t) - \vartheta_0] + \theta \sum_f \delta(t - t^f) \quad (1.17)$$

1.5 练习题

1、考虑突触输入电流为 $\frac{q}{\tau_s} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_s}} (t > t_f)$, t_f 是电流到达突触的时间。

(a) 求膜电压响应

代入公式 1.9, 求解其卷积响应即可。我的信号与系统有点忘光了, 求了蛮久, 响应如下 (没化简):

$$u(t) = u_{reset} + \frac{qR}{\tau_m - \tau_s} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_s}} [e^{(t-t_f)(\frac{1}{\tau_s} - \frac{1}{\tau_m})} - 1] \quad (1.18)$$

在 mathematica 文件 exercise.nb 中验证了上式的正确性。并绘制了响应图

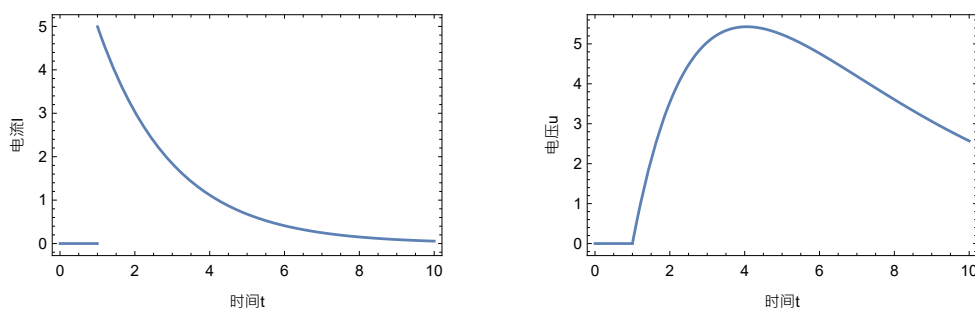


图 1.7: 1.apdf

(b) 在 (a) 的解中, 取极限 $\tau_s \rightarrow \tau_m$, 并证明响应与 $[t - t_f] \exp[-\frac{t-t_f}{\tau_s}]$ 成正比。这种形式的函数有时候被称为 α 函数。

显然, 我们先计算如下部分:

$$\begin{aligned}
\lim_{\tau_s \rightarrow \tau_m} &= \frac{e^{(t-t_f)(\frac{1}{\tau_s} - \frac{1}{\tau_m})} - 1}{\tau_s - \tau_m} \\
&\text{利用等价无穷小} \\
&= \lim_{\tau_s \rightarrow \tau_m} = \frac{(t-t_f)(\frac{1}{\tau_s} - \frac{1}{\tau_m})}{\tau_m - \tau_s} \\
&= \frac{t-t_f}{\tau_m \tau_s}
\end{aligned} \tag{1.19}$$

代入公式 1.18, 可得:

$$u(t) = u_{reset} + \frac{qR}{\tau_m \tau_s} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_s}} [t - t_f] \tag{1.20}$$

从而可以证明, $u(t)$ 确实是与 $[t - t_f] \exp[-\frac{t-t_f}{\tau_s}]$ 成正比的。

(c) 在 (a) 的解中, 取极限 $\tau_s \rightarrow 0$ 。看看能不能把你的结论和狄拉克函数联系在一起?

对公式 1.18取极限, 得:

$$\begin{aligned}
&\lim_{\tau_s \rightarrow 0} u_{reset} + \frac{qR}{\tau_m - \tau_s} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_s}} [e^{(t-t_f)(\frac{1}{\tau_s} - \frac{1}{\tau_m})} - 1] \\
&= \lim_{\tau_s \rightarrow 0} u_{reset} + \frac{qR}{\tau_m - \tau_s} [e^{-\frac{t-t_f}{\tau_m}} - e^{-\frac{t-t_f}{\tau_s}}] \\
&= u_{reset} + \frac{qR}{\tau_m} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_m}} \quad (t > t_f)
\end{aligned} \tag{1.21}$$

可以看到, 当 $\tau_s \rightarrow 0$ 时, 膜电压变化公式退化为公式 1.7, 即输入为狄拉克脉冲时的情形。同样, 我们通过 mathematica 仿真一下。非常漂亮的一张图。

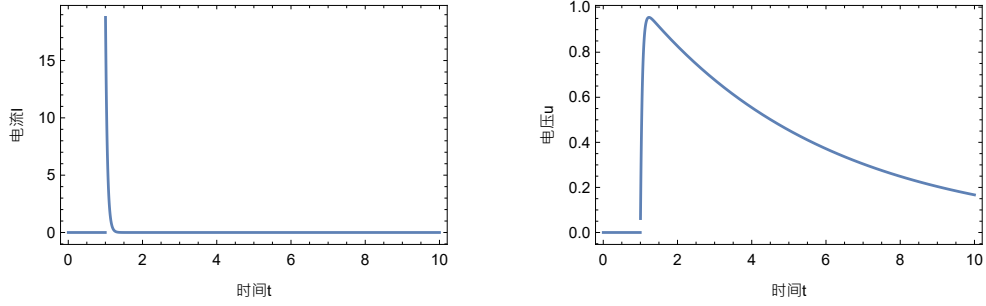


图 1.8: 1.cpdf

2、考虑突触输入电流为随时间变化的电流输入 (Time-dependent solution)。则可知其膜电压变化的解为公式 1.9。现在我们交换公式 1.9 里卷积的顺序 (卷积交换顺序不影响结果)。然后对该式求微分, 比较一下微分方程两端的结果。

这一段推导到了一上午。主要是高数的很多知识都忘记了。

$$u(t) = u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} \int_0^\infty e^{-\frac{t-s}{\tau_m}} I(s) ds$$

两边求导

$$(1.22)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = \frac{1}{dt} \left[u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} \int_0^\infty e^{-\frac{t-s}{\tau_m}} I(s) ds \right]$$

这个地方踩了一个大坑, 实际的积分上限是 t , ($t \rightarrow \infty$) 区间没有意义, 如果上限使用 ∞ , 计算不出结果。

$$\begin{aligned} \frac{du(t)}{dt} &= \frac{1}{dt} \left[u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} \int_0^t e^{-\frac{t-s}{\tau_m}} I(s) ds \right] \\ \frac{du(t)}{dt} &= \frac{1}{dt} \left[u_{rest} + \frac{R}{\tau_m} e^{-\frac{t}{\tau_m}} \int_0^t e^{\frac{s}{\tau_m}} I(s) ds \right] \end{aligned} \quad (1.23)$$

这里链式积分和不定积分求导, 应用 $\Phi'(x) = \frac{d}{dx} \int_{\phi(x)}^{\varphi(x)} f(t) dt = f[\varphi(x)]\varphi'(x) - f[\phi(x)]\phi'(x)$

$$\begin{aligned}\frac{du(t)}{dt} &= \frac{R-1}{\tau_m} \left[\int_0^t e^{-\frac{t-s}{\tau_m}} I(s) ds + \frac{R}{\tau_m} I(t) \right] \\ \tau_m \frac{du(t)}{dt} &= -[u(t) - u_{rest}] + RI(t)\end{aligned}\quad (1.24)$$

最终得到的形式和公式 1.2 一致。这也正常，毕竟本身就是公式 1.2 的一个解。

3、假设在 t_f 时刻神经递质被传递到突触出，浓度为 $\tau_x \frac{dx}{dt} = -x + \delta(t - t_f)$ ，神经递质与突触受体结合，打开离子通道，产生电流为 $\tau_s \frac{dI}{dt} = -I + I_0 x(t)$ ，并引起膜电压变化为 $\tau_m \frac{du}{dt} = -u + RI(t)$ ，求出膜电压变化公式。这三个传递构成了一个线性方程组 (Chain of linear equations)

对三条线性方程依次求解即可，我决定利用 mathematica 来求解，解得：

$$x(t) = \frac{1}{\tau_x} e^{-\frac{t-t_f}{\tau_x}} \theta(t - t_f) \quad (1.25)$$

$$I(t) = \frac{I_0 (e^{\frac{t_f-t}{\tau_s}} - e^{\frac{t_f-t}{\tau_x}})}{\tau_s - \tau_x} \theta(t - t_f) \quad (1.26)$$

$$\begin{aligned}u(t) &= I_0 R \theta(t - t_f) e^{-\frac{t}{\tau_m} - \frac{t}{\tau_s} - \frac{t}{\tau_x}} \\ &\quad (\tau_s(\tau_x - \tau_m) e^{\frac{t}{\tau_m} + \frac{t}{\tau_x} + \frac{t_f}{\tau_s}} + \\ &\quad \tau_m(\tau_s - \tau_x) e^{\frac{t}{\tau_s} + \frac{t}{\tau_x} + \frac{t_f}{\tau_m}} + \\ &\quad \tau_x(\tau_m - \tau_s) e^{\frac{t}{\tau_m} + \frac{t}{\tau_s} + \frac{t_f}{\tau_x}}) \\ &\quad / ((\tau_s - \tau_m)(\tau_m - \tau_x)(\tau_s - \tau_x))\end{aligned}\quad (1.27)$$

具有某种规律性的美感。本章完结！

第二章 离子通道和 Hodgkin-Huxley 模型

Hodgkin-Huxley 模型其等效电路图和 LIF 模型的区别是它考虑的钠离子和钾离子两个通道，并且给出了生物学上的具体意义。电路图如下所示：

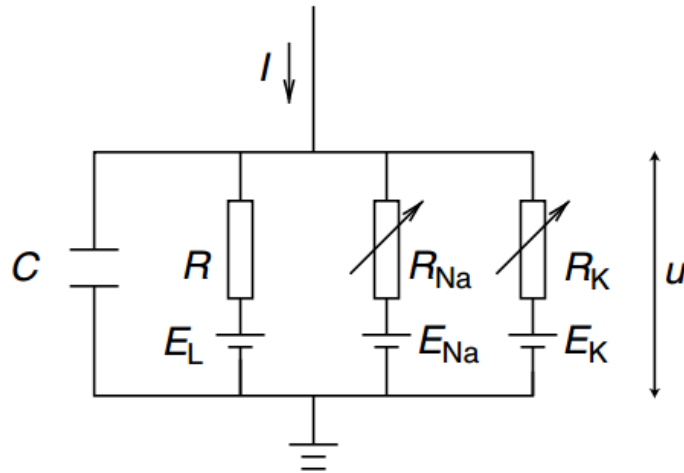


图 2.1: HH 模型电路图

它一共有 3 个支路， R_{Na} R_K 支路是钠离子、钾离子通道的等效电阻， E_{Na} E_K 是钠离子、钾离子的通道电势。这个电势是由离子浓度差引起的。它有一个专业名词叫能斯特电势 (Nernst potential)。利用基尔霍夫定律，可以得到电路的微分方程如下：

$$I(t) = I_C(t) + \sum_k I_k(t) I(t) = C \frac{du(t)}{dt} + g_{Na}(u - E_{Na}) + g_K(u - E_K) + g_L(u - E_L) \quad (2.1)$$

其中, g_{Na} 和 g_K 是钠、钾通道的导纳。HH 模型的主要工作也就是去测量拟合这个导纳。它表示为:

$$\begin{aligned} g_{Na} &= \overline{g_{Na}} m^3 h \\ g_K &= \overline{g_K} n^4 \\ g_L &= \frac{1}{R} \end{aligned} \quad (2.2)$$

$\overline{g_{Na}}$ 是钠离子通道的最大导纳, $\overline{g_K}$ 是钾离子通道的最大导纳。公式 2.1 被写作:

$$I(t) = C \frac{du(t)}{dt} + g_{Na} m^3 h (u - E_{Na}) + g_K n^4 (u - E_K) + g_L (u - E_L) \quad (2.3)$$

其中 m 、 n 、 h 为某种离子通道打开的概率。每种通道类型激活的概率可以由激活和失活两部分叠加组成, 其微分方程利用电压依赖性转换率 α 和 β 来描述。

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(u)(1 - m) - \beta_m(u)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(u)(1 - n) - \beta_n(u)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(u)(1 - h) - \beta_h(u)h \end{aligned} \quad (2.4)$$

α 和 β 是与当前膜电压相关的两组量, 通过实验拟合为如下形式。

x	$\alpha_x(u/\text{mV}) [\text{ms}^{-1}]$	$\beta_x(u/\text{mV}) [\text{ms}^{-1}]$
n	$0.02(u - 25) / [1 - e^{-(u-25)/9}]$	$-0.002(u - 25) / [1 - e^{(u-25)/9}]$
m	$0.182(u + 35) / [1 - e^{-(u+35)/9}]$	$-0.124(u + 35) / [1 - e^{(u+35)/9}]$
h	$1 / [1 + e^{-(u+62)/6}]$	$4e^{(u+90)/12} / [1 + e^{-(u+62)/6}]$

由此，HH 模型就写完了。生物神经学有很多 HH 模型的变种，大概都是修改上面那个表格的拟合值。接下来用 python 模拟一下 HH 模型的神经元。

2.1 输入方波激励

我们给 HH 神经元输入一个方波电流激励，在文件 HH 模型.py 利用 brain2 框架仿真模拟一下，跟踪了 u , m , n , h 的变化，如图所示。

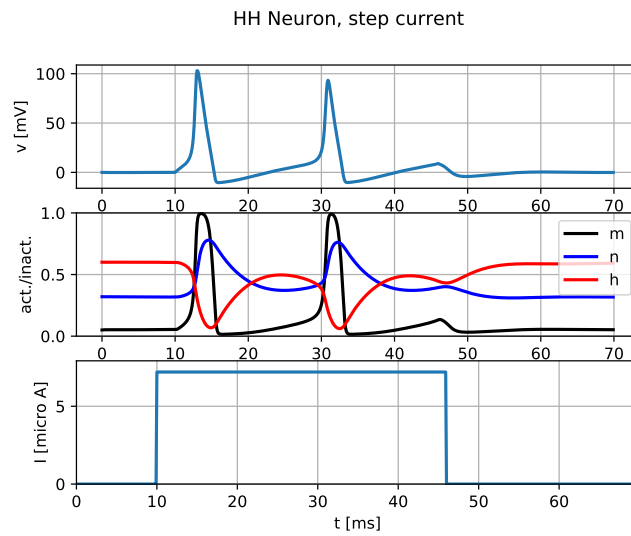


图 2.2: HH 模型方波激励