

# Chapter1 神经元和数学方法

黄志权

2023 年 5 月 31 日

# 目录

<b>第一章 LIF 模型 (Leaky-Integrate-and-fire models)</b>	<b>1</b>
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
<b>第二章 离子通道和 Hodgkin-Huxley 模型</b>	<b>13</b>

# 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。

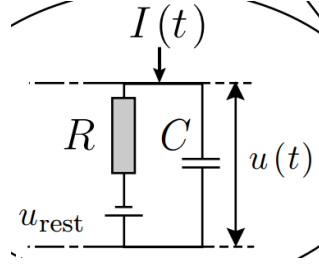


图 1.1: 细胞膜等效电路

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:

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

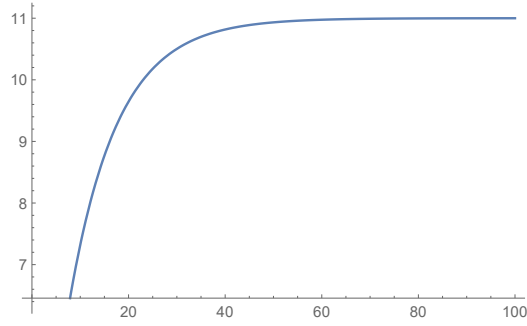


图 1.2: 脉冲充电图

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：

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

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

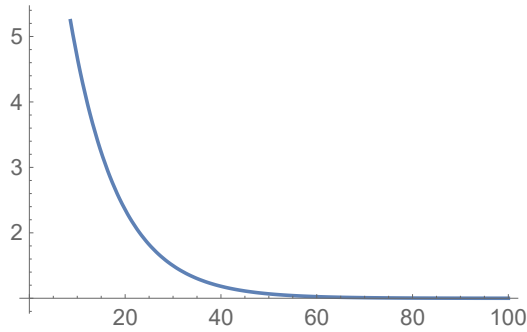


图 1.3: 脉冲放电图

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  $\tau_m$  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
```

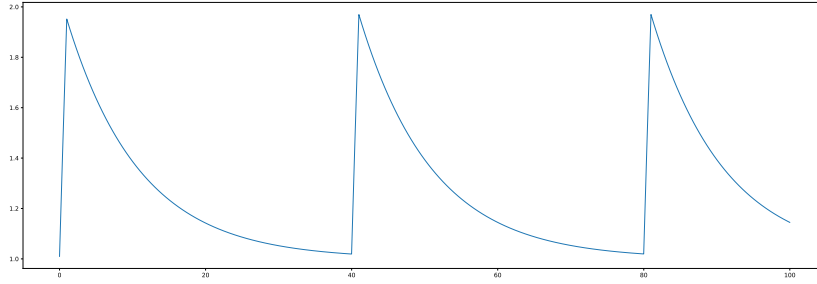


图 1.4: 方波输入响应图

接下来，考虑输入电流  $I(t)$  为一个持续时间为  $\Delta$  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  $\Delta$  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  $\Delta$  推至无穷小，并  $I(t)$  变形为一个  $\delta$  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。



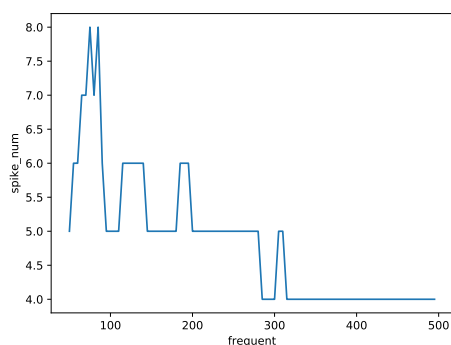


图 1.5: 增益和频率的关系图

### 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：

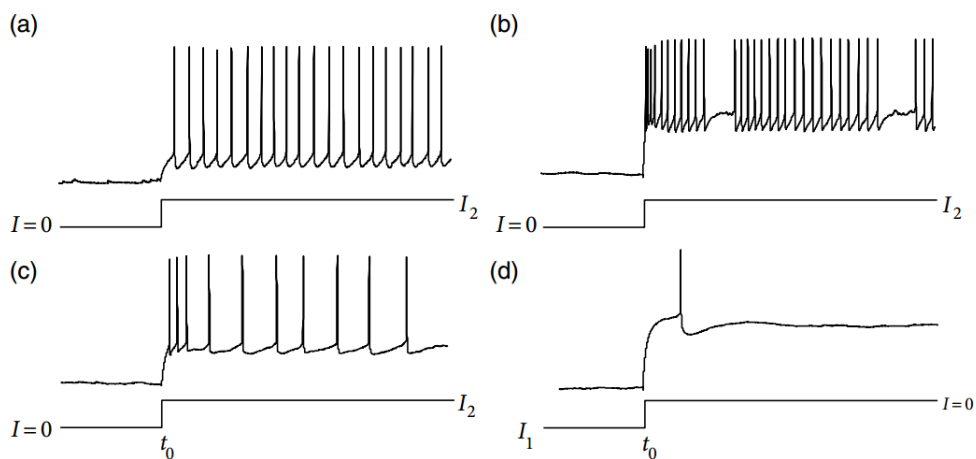


图 1.6: 四种神经元

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)**, 它的特点对于是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  $\vartheta$  加一个小量, 当输出脉冲为零 (即静止状态时), 阈值  $\vartheta$  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  $\tau_{\text{adapt}}$  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

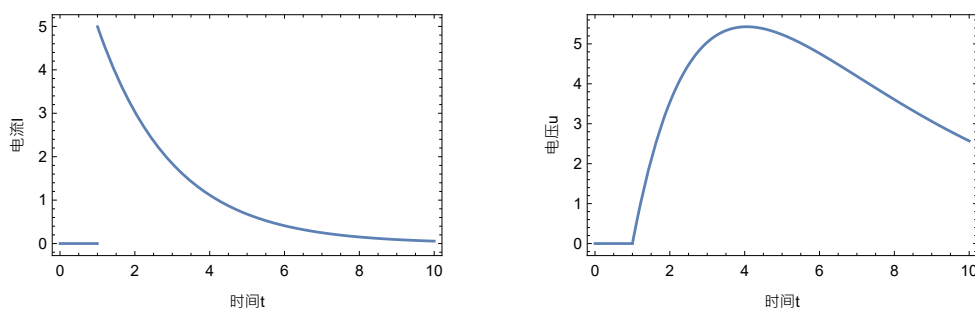


图 1.7: 1.apdf

(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  $\alpha$  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。

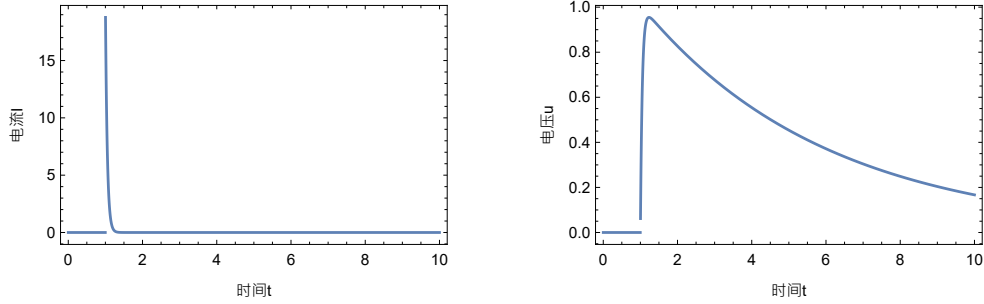


图 1.8: 1.cpdf

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  $\infty$ , 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：

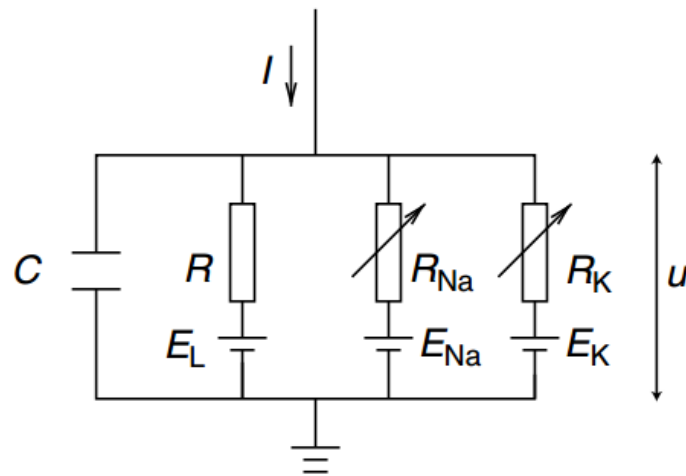


图 2.1: HH 模型电路图