

高频信号作用于神经元的仿真研究

梁晓冰¹ 刘希顺¹ 刘安芝¹ 王博亮²

1(国防科技大学 电子科学与工程学院 电子科学与技术系,长沙 410073)

2(厦门大学 计算机科学系,厦门 361005)

摘要 高频电磁辐射对神经系统有负面影响,并且此类生物实验特别是人体实验会引起潜在的健康危害,而在数学模型中的仿真研究则可以完全避免。通过随机龙格库塔算法求解含有白噪声的 Hodgkin Huxley 神经元模型,研究了高频信号对神经元的影响。实验结果表明神经元模型处于其最敏感频率环境中时,随着高频信号的幅频比的提高,模型会产生放电频率下降,随机共振消失等现象,噪声强度较强时还产生了振动共振现象,而且神经元的静息电位也将被高频振荡代替。放电现象消失与生理实验发现的高频电流信号可以阻断外周神经动作电位的传导结果一致,本研究还有助于非电离辐射引起的体内特别是神经系统的损伤的预防和治疗,以及神经系统的模型仿真及其信号处理机制的研究。

关键词 高频信号 Hodgkin Huxley 神经元模型 随机共振

中图分类号 Q6 **文献标识码** A **文章编号** 1001-5515(2009)06-1241-05

The Effects of High Frequency Signal Investigated in a Neuron Model

Liang Xiaobing¹ Liu Xishun¹ Liu Anzhi¹ Wang Boliang²

1 (School of Electronic Science and Engineering, National University of Defense Technology, Changsha 410073, China)

2 (Department of Computer Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract We have investigated the effects of high frequency (HF) signal on firing activity in a biologically realistic system—the noisy Hodgkin Huxley (HH) neuron model via numerical simulations. The results show that when the HF amplitude to frequency ratio (AFR) increases, the firing rate is diminished and stochastic resonance disappears, even the HH neuron model is processing a stimulus of its most sensitive frequency. When the noise intensity is strong, the vibration resonance can be observed. Moreover, the fluctuation around the resting potential will be replaced by an oscillation of the same high frequency with the increasing AFR. The inhibition of the firing activity is consistent with the results of experiment *in vivo* that HF current can stop the transmission of action potential in peripheral nerve. This study is of functional significance to the biomedical research on the damages caused by electro-pollution *in vivo* and signal processing.

Key words High frequency signal Hodgkin Huxley neuron model Stochastic resonance

1 引言

随机共振是一种系统处于阈下状态时噪声引起的系统响应最优现象。自从 Benzi 等^[1]首次提出随机共振用于解释地球冰川周期的回归现象,这种现象就得到了广泛的关注,特别是在一些兴奋性系统中,比如神经系统。而神经元向来被认为是一种含噪声的系统,这些噪声主要来源于离子通道的随机开合、热噪声、其他神经元的随机突触输入等。大量

的生理实验也表明噪声在神经系统中通过随机共振扮演了重要角色,比如在小龙虾扇尾的毛细胞^[2]和哺乳动物大脑的海马切片中的实验^[3]。一些理论研究也验证了随机共振现象的存在^[4,5],而且这些研究都表明随机共振对于神经系统中信号的检测和编码是非常有益的。

近来,有些实验观察了非电离辐射对细胞和动物的影响。结果表明,实验对象的某些功能和结构会被破坏,尤其是神经系统^[6-8]。因此一些理论研究将焦点对准了高频信号对含噪声模型的影响,且研究结果与随机共振密切相关^[9,10]。文献[9]的研

通讯作者。E-mail: xishunliu@163.com

究结果表明在一个棘轮模型中,高频(非电离)信号会抑制稳定的定向运动。Cubero 等^[10]研究了高频信号对兴奋性模型的影响,结果表明高频信号会抑制模型活动,破坏随机共振。这些研究都是针对模型工作在近似直流的小周期信号的情况,而事实上神经系统的激励往往不是稳定的直流信号。

为了进一步研究高频信号对神经系统的影响,我们针对一种建立在生理实验数据基础上的 Hodgkin-Huxley (HH) 模型做了研究。为了更真实的仿真神经元,在模型中引入噪声,且它的正常激励为其最敏感频率的周期信号,此时神经元的响应最优,这样可以用于说明在模型处理其他频率信号或者模型效率较低时的高频影响。模型的另一输入信号为高频信号。仿真结果表明,当高频信号的幅频比提高时,神经元的放电频率减小,随机共振消失。而且,静息电位被幅度变大的高频振荡取代。当幅频比大于一定值时,放电活动被完全抑制,膜电位被高频振荡淹没。这些结果表明了高频信号对神经元的负面影响,而且放电消失与已有研究结论—高频电流信号对外周神经的动作电位传导有阻断现象^[11,12]是一致的。另外,根据 Bernstein 的膜理论和 Hodgkin、Huxley 的离子机制理论,采取适当的医学手段将有助于电磁辐射环境中神经系统的保护。此研究还有助于揭示神经系统的信号处理机制及其他生理实验的模型仿真。

2 模型和数值方法

2.1 模型

HH 神经元模型^[13]是 Hodgkin 和 Huxley 于 1952 年根据枪乌贼大神经纤维实验数据建立的模型,因此它更加具有生物可实现性,更能体现神经元的活动特点。本实验在该模型中引入了高斯白噪声、周期信号和高频信号。模型公式如方程组(1)所示。

$$\begin{aligned}
 C \frac{dv}{dt} &= -g_{Na}m^3h(v - V_{Na}) - g_Kn^4(v - V_K) - \\
 &g_L(v - V_L) + \xi(t) + I_{int} + I_{hf} \\
 \frac{dm}{dt} &= m(1 - m) - \tau_m^{-1}m \\
 \frac{dh}{dt} &= h(1 - h) - \tau_h^{-1}h \\
 \frac{dn}{dt} &= n(1 - n) - \tau_n^{-1}n
 \end{aligned} \tag{1}$$

上述方程组的部分变量和参数如表 1 所示。另

外, $\xi(t)$ 是强度为 D 的加性高斯白噪声,且 $\xi(t) = 0$, $\xi(t)\xi(t') = 2D\delta(t - t')$ 是仿真神经系统时一种常用的简化噪声引入方式。 I_{int} 为神经元的正常输入信号,即神经元正在处理的正常信号,频率为 f_s , $I_{int} = I_s \sin(2\pi f_s t)$ 。为了简化模型,将高频电磁场简化为一个高频周期信号 $I_{hf} = N f_s r \sin(2\pi N f_s t)$, N 为一个大的整数, r 代表幅频比^[10]。 $g_i, \tau_i (i = m, n, h)$ 为通过实验确定的电导变量系数,具体公式及参数取值可参见附录。

表 1 方程组(1)中的部分变量和参数定义

Table 1 Definitions of a part of variables and parameters of the equations (1)

变量/参数	定义
v	膜电位
C	膜电容
g_{Na}, g_K, g_L	钠、钾、漏离子最大电导
V_{Na}, V_K, V_L	钠、钾、漏离子平衡电位
m, n, h	离子门控变量

2.2 数值方法

通过随机 Runge-Kutta 算法^[14]求解方程组(1),时间步长设为 0.002 mS,计算时长 2 S。神经元膜电位被重新定义^[3], $v_{out}(t) = v(t - t_n)$, t_n 为第 n 次放电时刻,

$$v(x) = \begin{cases} 1, & \text{if } x = 0 \\ 0, & \text{if } x > 0 \end{cases} \tag{2}$$

在计算新的膜电位 $v_{out}(t)$ 的功率谱 PSD 和信噪比 SNR 时,为了减少统计波动的影响,进行了 100 次仿真,对 PSD 和 SNR 取其均值。PSD 采用快速傅立叶变换计算,并用长为 11 的高斯窗进行了平滑。SNR 定义如下:

$$SNR = 10 \lg \frac{H_{sp} - H_n}{H_n} \tag{3}$$

式中: H_{sp} 为平滑后的 PSD 在 f_s 处的强度; H_n 为平滑后的 PSD 在频率范围 $0.9 < f/f_s < 1.1$ 除去 f_s 后的均值^[3]。

另一个动作电位的统计量是峰峰间期 (interspike intervals, ISIs),即放电时刻的间隔 T 的序列。为了表征 ISIs 的规则度,我们计算了它的方差系数 R ,

$$R = \frac{\sqrt{T^2 - T^2}}{T} \tag{4}$$

其中, T 和 T^2 分别为 ISIs 的均值和均方。显然,当 ISIs 均匀时, R 等于零。

3 结果与讨论

3.1 无高频信号的模型实验结果

首先我们计算了 HH 确定模型的放电阈值,结果如图 1 所示,可见 HH 模型在 50 Hz 信号激励时放电阈值最小。Yu 等^[15]研究发现 HH 模型存在频率敏感性,敏感区域在 30 ~ 100 Hz,最敏感频率范围在 50 ~ 70 Hz。为了观察神经元工作在最佳状态

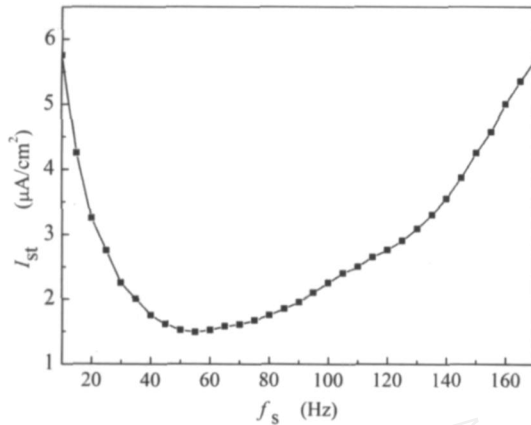


图1 HH 确定模型的放电阈值幅度 I_{st} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) 与信号频率 f_s (Hz) 关系曲线

Fig 1 The firing threshold of HH neuron model vs f_s

3.2 含高频信号的模型实验结果及分析

设为强单色激励,这里取 $N = 40$ 。 $D = 1$ 时的膜电位如图 3(a) 所示,幅频比 r 由上而下分别为 0、0.05 和 0.15。由图 3 可明显的观察到随着 r 或者说高频信号幅度的提高,神经元模型的放电现象消失。与之相应的 R 如图 4 所示,另外图 4 中还包括了 D 为 2、8 和 10 的结果。当 D 为 1 和 2 时, R 出现了截断,即变成了无限大,此时神经元停止了放电活动,并且噪声强度越大 R 的截断越延迟。图 3(b) 为图 3(a) 中任意部分的膜电位的放大图。比较 $r = 0$ 时的图与其他两图可见, r 足够大时,静息电位被高频振荡所代替,且振荡幅度随高频信号幅度的提高而提高。

频域中的结果如图 5 所示, D 为 1 和 2 时,信噪比单调下降,而 D 为 8 和 10 时,信噪比分别在 r 为 0.0875 和 0.0125 处最强。总趋势表现为,噪声强度越强信噪比下降的越慢,直至表现出倒钟形。

从上述结果可见,当噪声强度 D 较弱时,或者说小于 D_{opt} ,即 D 为 1 和 2 时,放电频率远小于较强

时高频信号对它的影响,取 $f_s = 50$ Hz,在下面的实验中,令模型处于阈下状态,取 $I_s = 1\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

接下来对阈下模型中噪声对神经元的作用进行了仿真,结果如图 2 所示,信噪比随噪声强度呈倒钟形变化,存在最优的噪声强度使得信噪比最大,正是随机共振的特征。由图 2 可见,信噪比的峰值位于 $D = 2 = D_{opt}$ 。

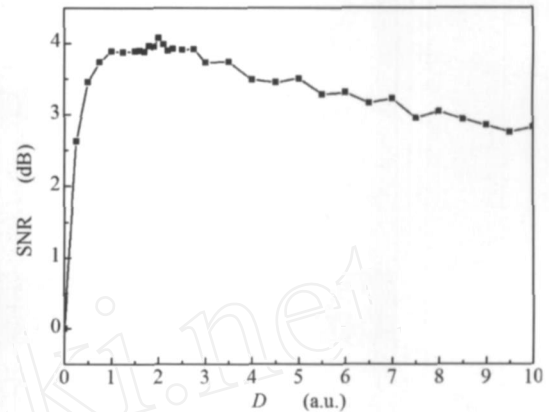


图2 SNR vs D , $I_s = 1\mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f_s = 50$ Hz 无 HF 信号的 HH 随机模型

Fig 2 SNR vs D , with, $I_s = 1\mu\text{A}/\text{cm}^2$, $f_s = 50$ Hz and without HF signal

的噪声强度 D 为 8 和 10 的情况。前种条件下,高频信号极易将不多的放电现象抑制掉。而后种条件下,高频信号首先抑制了一些放电现象,这是有利于峰峰间期序列一致的,在信噪比曲线上表现为上升;随着高频信号的增强,它过多地抑制了神经元放电现象,使得动作电位序列的均匀性变差,放电次数减少,因此信噪比下降。这里信噪比曲线表现出倒钟形,与随机共振现象类似,这种由高频信号引起的现象被称为振动共振(vibration resonance)^[16]。

综合高频信号的影响可以发现,它主要是抑制了神经元模型的兴奋性。虽然图 4 和 5 显示噪声强度越大,神经元模型的响应越稳定,但是最终都会被一个具有足够大的幅频比或者说强度的高频信号支配。另外,很多研究表明,高频电流信号可以阻断外周神经的动作电位的传导^[11,12],张旭等^[17]还对该现象进行了模型仿真,结果表明高频双向脉冲可以阻断有髓神经纤维的信号传输。阻断现象与本研究的放电抑制结果是一致的,并且本研究还可以为此现象的动物实验和临床研究提供更多的信息。

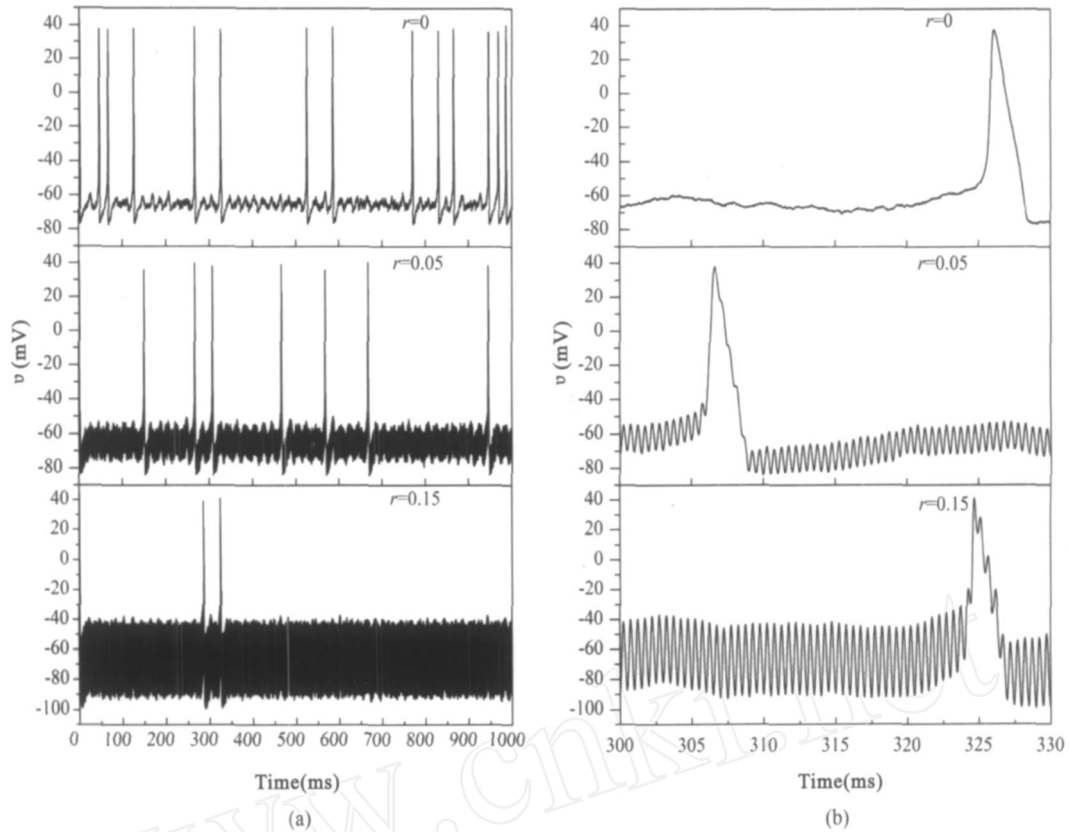


图3 膜电位 v

(a)由上而下 r 为 0, 0.05 和 0.15; (b)左图中部分区域的放大

Fig 3 The membrane potential v

(a) $r=0, 0.05, 0.15$, respectively; (b) the enlargement of some part of the left

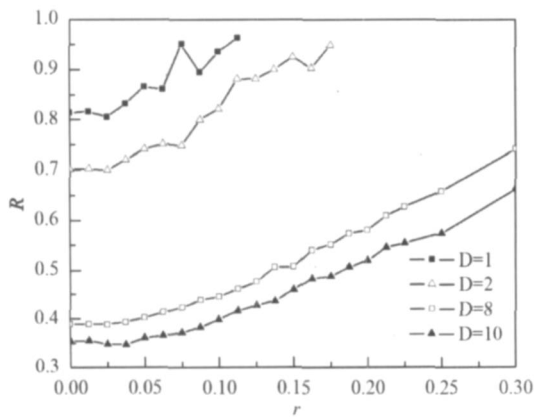


图4 方差系数 $R-r$, D 别为 1, 2, 8, 10

Fig 4 R vs r , at $D=1, 2, 8, 10$, respectively

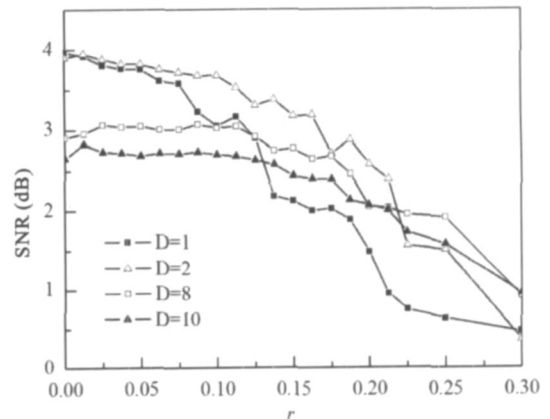


图5 $SNR-r$, 噪声强度分别为 1, 2, 8, 10

Fig 5 SNR vs r , with $D=1, 2, 8, 10$, respectively

4 结论

在一个模拟真实条件下的神经元的数学模型中,研究了高频信号的作用结果。模型由建立在生

理实验数据上的 HH 模型构成,并含有实际情况下存在的噪声。在模型被其最敏感频率的阈下信号激励时,高频信号表现出了负面的影响。由此,当模型处于其他频率激励时,影响会更显著。仿真结果表

现出了与生理实验结果一致的高频信号对神经元放电的抑制,并且导致神经元静息电位变为高频振荡。根据 Bernstein 的膜理论和 Hodgkin、Huxley 的离子机制理论,膜电位与离子通道的变化是密切相关的,这启示我们采取适当的医学手段来恢复受高频信号影响的神经系统或对其防护。本研究还有助于进一步揭示神经系统的信号处理和传输机制,解释生物神经系统中的实验现象。

文中只是对高频电磁场作用于神经系统在可计算模型中进行了初步探索,今后将会采用更复杂的高频电信号引入方式和神经模型,进一步对神经系统的电污染进行模型仿真研究。

附录:

HH 神经元模型参数如表 A 所示,此时模型的静息电位为 -65 mV。

表 A HH 神经元模型参数

Parameter	Value
C	$1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$
g_{Na}	$120 \text{ mS}/\text{cm}^2$
g_{K}	$36 \text{ mS}/\text{cm}^2$
g_{L}	$0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$
V_{Na}	110 mV
V_{K}	-12 mV
V_{L}	10.6 mV

$i, i (i = m, n, h)$ 公式如下:

$$m = \frac{0.1(v+10)}{1 - \exp[-\frac{(v+40)}{10}]};$$

$$n = 4 \exp[-\frac{(v+65)}{18}];$$

$$h = 0.07 \exp[-\frac{(v+65)}{20}];$$

$$h = (1 + \exp[-\frac{(v+35)}{10}])^{-1};$$

$$n = \frac{0.01(v+55)}{1 - \exp[-\frac{(v+55)}{10}]};$$

$$n = 0.125 \exp[-\frac{(v+65)}{80}].$$

参 考 文 献

- [1] BENZI R, SUTERA A, VULPINANI A. The mechanism of stochastic resonance[J]. J Phys A, 1981, 14(11): 453-457.
- [2] WIESENFELD K, MOSS F. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS[J]. Nature, 1995, 373(1): 33-36.
- [3] GLUCKMAN B J, NETOFF T I, NEEL E J, et al. Stochastic resonance in a neuronal network from mammalian brain[J]. Phys Rev Lett, 1996, 77(19): 4098-4101.
- [4] MOSS F, WARD L M, SANNITA W G. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application[J]. Clinical Neurophysiology, 2004, 115(2): 267-281.
- [5] SAGUES F, SANCHO J M, Garcia-Ojalvo J. Spatiotemporal order out of noise[J]. Rev Mod Phys, 2007, 79(3): 829-882.
- [6] International commission on non-ionizing radiation protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields[J]. Health Phys, 1998; 74(4): 494-522.
- [7] 邓桦,王德文,彭瑞云,等. 非电离辐射对大鼠心肌细胞的损伤及其机制[J]. 环境与健康杂志, 2004, 21(3): 137-139.
- [8] BRECKENKAMP J, BERG G, BLETNER M. Biological effects on human health due to radiofrequency-microwave exposure- a synopsis of cohort studies[J]. Radiat Environ Biophys, 2003, 42(3): 141-154.
- [9] BORROMEO M, MARCHESONI F. Mobility oscillations in high-frequency modulated devices[J]. Europhys. Lett, 2005, 72(3): 362-368.
- [10] CUBERO D, BAL TANAS J P, Casado-Pascual J. High-frequency effects in the FitzHugh-Nagumo neuron model[J]. Phys Rev E, 2006, 73(6): 061102.
- [11] BOWMAN B R, MCNEAL D R. Response of single alpha motoneurons to high-frequency pulse train: firing behavior and conduction block phenomenon[J]. Appl Neurophysiol, 1986, 49: 121-138.
- [12] KILGORE K L, BHADRA N. Nerve conduction utilising high frequency alternating[J]. Medical Biological Engineering Comput, 2004, 42: 394-406.
- [13] HODGKIN A L, HUXLEY A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve[J]. J Physiol, 1952, 117(4): 500-544.
- [14] HONEYCUTT R L. Stochastic Runge-Kutta algorithms. I. White noise[J]. Phys Rev A, 1992, 45(2): 600-603.
- [15] YU Y G, LIU F, WANG W. Frequency sensitivity in Hodgkin-Huxley systems[J]. Biol Cybern, 2001, 84(3): 227-235.
- [16] LANDA P S, MCCLINTOCK P V E. Vibrational resonance[J]. J Phys A: math Gen, 2000, 33(45): 433-438.
- [17] 张旭,邵常峰,马斌荣. 用高频双向脉冲电刺激实现有髓神经传导阻断的仿真研究[J]. 北京生物医学工程, 2006, 25(3): 280-284.

(收稿: 2008-07-09 修回: 2008-10-29)