УДК 519.21

О. К. Відибіда

Вихідний потік інтегруючого нейрона з втратами

(Представлено академіком НАН України І. М. Коваленком)

Обчислено в явному вигляді розподіл ймовірності довжин вихідних міжімпульсних інтервалів для інтегруючого нейрона з втратами, стимульованого процесом Пуассона. Не застосовується дифузійне наближення.

Інтегруючий нейрон з втратами (ІНВ) [1] — це найбільш вживана математична модель нейрона в теоретичних нейронауках. Разом з тим для цієї моделі задача знаходження ймовірнісного розподілу довжин вихідних міжімпульсних інтервалів при стимуляції потоком Пуассона не розв'язана.

Численні результати щодо опису вихідного потоку ІНВ одержано при застосуванні дифузійного наближення (див. огляд [2]). Застосування дифузійного наближення є доцільним, коли для досягнення порогового збудження потрібно багато вхідних імпульсів, які надходять через короткі проміжки часу. Така ситуація має місце для деяких нейронів [3]. Разом з тим існують нейрони, для збудження яких потрібна невелика кількість вхідних імпульсів, починаючи з двох [4]. Для таких нейронів дифузійне наближення не буде обгрунтованим.

В цій роботі обчислюється густина ймовірності розподілу довжин вихідних міжімпульсних інтервалів без застосування дифузійного наближення. Значення густини ймовірності для певної довжини міжімпульсного інтервалу t одержується у вигляді скінченної суми кратних інтегралів.

1. ІНВ характеризується трьома позитивними константами: τ — час релаксації; V_0 — поріг збудження; h — величина вхідного імпульсу. Відносно h і V_0 ми робимо таке припущення:

$$0 < h < V_0 < 2h. \tag{1}$$

В будь-який момент l стан ІНВ характеризується невід'ємним дійсним числом $V(l)$, яке інтерпретується як відхилення трансмембранної різниці потенціалів від стану спокою в бік деполяризації, або, іншими словами, величина збудження. Тут вважається, що в стані спокою $V = 0$, а деполяризації відповідає позитивне значення V.

Наявність втрат означає, що за відсутності зовнішніх стимулів величина $V(l)$ експоненційно зменшується:

$$V(l + s) = V(l)e^{-s/\tau}, \qquad s > 0. \tag{2}$$

Вхідні стимули — це вхідні імпульси. Одержання вхідного імпульсу в момент l підвищує $V(l)$ на величину h:

$$V(l) \to V(l) + h. \tag{3}$$

Нейрон характеризується пороговим значенням збудження V_0. Останнє означає, що, як тільки виконано умову $V(l) > V_0$, ІНВ генерує вихідний імпульс, який в біологічній літературі називається спайк, і переходить в стан спокою, $V(l) = 0$.

З (2) і (3) випливає, що ІНВ може згенерувати вихідний імпульс тільки в момент одержання вхідного. Умова (1) означає, що одного вхідного імпульсу, застосованого до ІНВ у стані спокою, не досить для генерації вихідного імпульсу, але вже два вхідних імпульси, отриманих за короткий проміжок часу, можуть збудити ІНВ вище порогу і згенерувати вихідний імпульс.

Вважається, що ІНВ одержує вхідні імпульси від стохастичного процесу Пуассона. Моделювання вхідної стимуляції стохастичним процесом відображає той факт, що реальні послідовності вхідних стимулів мають виключно нерегулярний характер, а їх статистика точно не означена. Процес Пуассона береться, як найпростіший стохастичний процес. Можливі траєкторії процесу Пуассона подаються через послідовні часові моменти $\{l_1, l_2, \ldots, l_k, \ldots\}$ одержання вхідних імпульсів. Зрозуміло, що

$$0 < l_1 < l_2 < \cdots < l_k < \cdots . \quad (4)$$

Пуассонівська міра на циліндричних множинах траєкторій, означених через часові моменти одержання подій, має такий вигляд:

$$e^{-\lambda l_1}\lambda dl_1 e^{-\lambda(l_2-l_1)}\lambda dl_2 \cdots e^{-\lambda(l_k-l_{k-1})}\lambda dl_k, \quad (5)$$

де λ — інтенсивність процесу Пуассона. Ця міра задовольняє умови узгодженості (для перевірки слід врахувати (4)), отже, єдиним чином продовжується до σ-адитивної міри [5], узгодженої з тіхоновською в $\mathbb{R}^{\mathbb{N}}$ топологією.

Коли ІНВ одержує вхідні імпульси, то в деякі моменти часу нейрон надсилає вихідний імпульс (спайк). Наша задача — охарактеризувати вихідний потік імпульсів.

Зауважимо, що після видачі вихідного імпульсу нейрон опиняється в стандартному стані з $V = 0$. Стан вхідного потоку (процесу Пуассона) незмінний у часі. Отже, вихідний потік буде процесом відновлення і для його вичерпної характеристики досить знати щільність $P(t)$ ймовірності розподілу міжімпульсних (міжспайкових) інтервалів (МСІ). Вираз $P(t)dt$ дає ймовірність одержати МСІ в межах $[t; t + dt[$. Цю ймовірність можна обчислювати як ймовірність того, що перший вихідний імпульс буде одержано через t одиниць часу після початку активності вхідного процесу (вмикання). При цьому в момент вмикання нейрон знаходиться в стані спокою: $V(0) = 0$.

Задача відшукання $P(t)$ належить до класу граничних задач для випадкових процесів і зводится до обчислення часу першого досягнення рівня V_0. Задачі такого роду досліджуються в зв'язку з масовим обслуговуванням, оцінками ризиків та ін. При цьому використовується модель складного пуассонівського процесу зі знесенням (СППЗ). Зокрема, в [6, с. 125] модель СППЗ використано для опису нейронної активності (див. також п. 4, нижче). В контексті нейрофізики знесення означає присутність постійного за величиною гальмівного струму, який частково компенсує дію вхідних збуджувальних імпульсів. Струм, який виникає внаслідок електричних втрат, не постійний, а пропорційний величині $V(l)$. Це унеможливлює застосування моделі СППЗ в ситуації, означеній в (2) (наявність електричних втрат).

2. Одержання першого після вмикання вихідного імпульсу в момент t відбувається, якщо мають місце дві незалежні події. Друга подія — це одержання вхідного імпульсу в інтервалі $[t; t + dt[$. Перша подія полягає в тому, що всі попередні імпульси розташовані в часі так, що не викликають вихідного імпульсу, але створюють на момент t в нейроні таке збудження ($V(t)$), що одержання наступного вхідного в цей момент забезпечить збудження вище порогового і видачу вихідного імпульсу. Позначимо ймовірність першої події $\widetilde{P}(t)$. Тоді шукана ймовірність має вигляд $P(t)dt = \widetilde{P}(t)\lambda dt$.

Означення 1. Послідовність k вхідних імпульсів, або часових моментів їх одержання, $\{l_1, l_2, \ldots, l_k\}$ називається мовчазною k-послідовністю, якщо під час одержання нейроном цих імпульсів видача вихідного імпульсу не відбувається при одержанні будь-якого з них.

Позначимо через $\mathbb{P}_{k,t}$, $k = 1, 2, \ldots$, подію, яка полягає в тому, що перші k вхідних імпульсів, $\{l_1, l_2, \ldots, l_k\}$, складають мовчазну k-послідовність, а одержання наступного вхідного в момент $l_{k+1} \in [t; t + dt[$ викличе посилку вихідного імпульсу. Позначимо через $\widetilde{P}_k(t)$ ймовірність події $\mathbb{P}_{k,t}$.

Теорема 1. *Ймовірність* $\widetilde{P}_k(t)$ *існує і неперервна за* t.

Доведення. Позначимо через $\mathcal{V}_{l_1\ldots l_i}(x)$ функцію $\mathcal{V}_{l_1\ldots l_i}(x) = h \sum\limits_{j=1}^{i} e^{-(x-l_j)/\tau}$. Для того щоб послідовність $\{l_1, l_2, \ldots, l_k\}$ була мовчазною, необхідно і достатньо виконання таких умов:

$$\mathcal{V}_{l_1}(l_2) \leqslant V_0 - h, \qquad \mathcal{V}_{l_1 l_2}(l_3) \leqslant V_0 - h, \qquad \ldots, \qquad \mathcal{V}_{l_1\ldots l_{k-1}}(l_k) \leqslant V_0 - h. \tag{6}$$

Для того щоб імпульс у часовий момент $l_{k+1} \in [t; t + dt[$ викликав вихідний імпульс, необхідно і достатньо виконання таких умов:

$$l_k < t, \qquad \mathcal{V}_{l_1\ldots l_k}(t) > V_0 - h. \tag{7}$$

Множина реалізацій процесу Пуассона $M_{k,t}$, яка відповідає події $\mathbb{P}_{k,t}$, задається в $\mathbb{R}^{\mathbb{N}}$ умовами (4), (6), (7). Оскільки ці умови формулюються за допомогою нерівностей, заданих неперервними з $\mathbb{R}^{\mathbb{N}}$ в $\mathbb{R}^1$ функціями, то $M_{k,t}$ — борелівська і $\mathbb{P}_{k,t}$ — коректна подія. Отже, $\widetilde{P}_k(t)$ існує.

Для доведення неперервності $\widetilde{P}_k(t)$ за t слід оцінити різницю

$$|\widetilde{P}_k(t + \Delta t) - \widetilde{P}_k(t)|. \tag{8}$$

Остання різниця дорівнює різниці мір (5) множин $M_{k,t}$ і $M_{k,t+\Delta t}$. Ця різниця не перевищує міри будь-якої з двох множин: $M_{k,t+\Delta t} \setminus M_{k,t}$ і $M_{k,t} \setminus M_{k,t+\Delta t}$. Міра кожної з цих множин прямує до нуля, коли $\Delta t \to 0$. Для доведення слід скористатись (6) і (7) з $t = t$ і з $t = t + \Delta t$. Отже, різниця (8) прямує до нуля, коли $\Delta t \to 0$, і неперервність $\widetilde{P}_k(t)$ доведено.

Теорема 2. *Щільність ймовірності МСІ* $P(t)$ *існує і неперервна за* t.

Доведення. Очевидно, що вхідний імпульс, який спричиняє перший вихідний імпульс, може мати номер $n = 2, 3, \ldots$ і випадки з різними n несумісні, звідки випливає

$$P(t)dt = \sum_{k \geqslant 1} \widetilde{P}_k(t)\lambda dt. \tag{9}$$

При фіксованому t кількість доданків у (9) скінченна. Дійсно, для того щоб два ізольованих послідовних імпульси не викликали вихідного імпульсу нейрона, вони мають бути розділені проміжком, не коротшим від T_2, де T_2 знаходиться з умови $he^{-T_2/\tau} = V_0 - h$, або $T_2 = \tau \ln(h/(V_0 - h))$. Присутність додаткових імпульсів лише посилює цю вимогу. Таким чином, для кожного t існує таке $k_{\max}$, що розмістити на інтервалі $]0; t[$ мовчазну m-послідовність з $m > k_{\max}$ неможливо і $\widetilde{P}_m(t') = 0$ при $t' \in]0; t[$. Отже, $P(t)$ коректно визначається сумою (9).

Для доведення неперервності $P(t)$ слід точніше з'ясувати, які доданки містить сума (9). Означимо з цією метою ще один часовий інтервал T_3: $V_0 e^{-T_3/\tau} = V_0 - h$, або $T_3 = \tau \ln(V_0/(V_0 - h))$. Подамо можливі значення МСІ як об'єднання множин, що не перетинаються:

$$]0;\infty[= \sum_{m=2}^{\infty}]\Theta_m;\Theta_{m+1}], \quad \text{де} \quad \Theta_2 = 0, \quad \Theta_m = T_2 + (m-3)T_3, \quad m = 3, 4, \ldots. \tag{10}$$

Θ_m є мінімальною довжиною мовчазної $(m-1)$-послідовності, де довжина послідовності $\{l_1, l_2, \ldots, l_k\}$ визначається як $l_k - l_1$. Дійсно, послідовність з

$$l_1 = 0, \qquad l_2 = \Theta_3, \qquad \ldots, \qquad l_{m-1} = \Theta_m \tag{11}$$

мовчазна. Зменшення часової відстані між будь-якими двома сусідніми імпульсами в цій послідовності приведе до надпорогового збудження і вихідного імпульсу в момент одержання другого з них. Сказане дозволяє переписати (9) таким чином:

$$P(t)dt = \sum_{k=1}^{m-1} \widetilde{P}_k(t)\lambda dt, \qquad t \in]\Theta_m;\Theta_{m+1}], \qquad m = 2, 3, \ldots, \tag{12}$$

звідки випливає неперервність $P(t)$ на інтервалах $]\Theta_m;\Theta_{m+1}[$. Для завершення слід довести неперервність $P(t)$ в точках Θ_{m+1}, $m = 2, 3, \ldots$. Для цього досить довести рівність

$$\widetilde{P}_m(\Theta_{m+1}) = 0, \qquad m = 2, 3, \ldots. \tag{13}$$

Останнє випливає з того, що Θ_{m+1} — найменша довжина мовчазної m-послідовності. Найкоротша m-послідовність, яка може бути розміщена на відрізку $[0;\Theta_{m+1}]$, єдина. Вона має часові моменти, означені в (11), і $l_m = \Theta_{m+1}$. Отже, ймовірність події $\mathbb{P}_{m,\Theta_{m+1}}$ дорівнює нулю, що доводить (13).

3. Для $k = 2, 3, \ldots$ введемо такі позначення:

$[P_k^0(t)\lambda dt]$ — ймовірність отримати k-послідовність $\{l_1, \ldots, l_{k-1}, l_k \in [t;t+dt[\}$ таку, що $\{l_1, \ldots, l_{k-1}\}$ — мовчазна;

$[P_k^-(t)\lambda dt]$ — ймовірність отримати мовчазну $\{l_1, \ldots, l_{k-1}, l_k \in [t;t+dt[\}$.

З наведених означень випливає $\widetilde{P}_k(t)\lambda dt = P_{k+1}^0 \lambda dt - P_{k+1}^- \lambda dt$. Використавши останнє, перепишемо (12) у такому вигляді:

$$P(t)dt = \sum_{k=2}^{m-1} (P_k^0(t)\lambda dt - P_k^-(t)\lambda dt) + P_m^0(t)\lambda dt, \qquad t \in]\Theta_m;\Theta_{m+1}], \qquad m \geqslant 2. \tag{14}$$

Справедливою є рівність

$$\int\limits_{\Theta_{k+1}}^{t} P_k^-(s)\lambda ds e^{-\lambda(t-s)}\lambda dt = P_{k+1}^0(t)\lambda dt, \qquad t \geqslant \Theta_{k+1}, \qquad k = 2, 3, \ldots, \tag{15}$$

яка випливає безпосередньо з означень. Отже, знаходження явного вигляду доданків у сумі (14) зводиться до знаходження явних виразів для функцій $P_k^-(t)$, $k = 2, 3, \ldots$. Зауважимо, що для $t > \Theta_{k+1}$ ймовірність одержати мовчазну k-послідовність типу $\{l_1, \ldots, l_{k-1}, l_k \in [t;t+dt[\}$ строго позитивна. Для її обчислення слід проінтегрувати вираз $e^{-\lambda l_1}\lambda dl_1 e^{-\lambda(l_2-l_1)}\lambda dl_2$

$\cdots e^{-\lambda(t-l_{k-1})}\lambda dt$ за множиною значень координат $l_1, l_2, \ldots, l_{k-1}$ таких, що забезпечують відсутність вихідних імпульсів при одержанні вхідних імпульсів у моменти l_1, $l_2, \ldots$, l_{k-1}, t:

$$P_k^-(t)\lambda dt = e^{-\lambda t}\lambda^k dt \int\limits_{\underline{l_1}}^{\overline{l_1}} dl_1 \int\limits_{\underline{l_2}}^{\overline{l_2}} dl_2 \cdots \int\limits_{\underline{l_{k-1}}}^{\overline{l_{k-1}}} dl_{k-1}, \tag{16}$$

де верхні і нижні границі інтегрування слід визначити. Нижні границі визначаються з умов, що при одержанні вхідних імпульсів у моменти $l_1, l_2, \ldots, l_{k-1}, t$ не має бути вихідних імпульсів. Очевидно, $\underline{l_1}$=0. В загальному випадку $\underline{l_{i+1}}(l_1, \ldots, l_i)$ визначається з умови $\mathcal{V}_{l_1 \ldots l_i}(\underline{l_{i+1}}) = V_0 - h$, звідки

$$\underline{l_{i+1}}(l_1, \ldots, l_i) = T_2 + \tau \ln\left(\sum_{j=1}^{i} e^{l_j/\tau}\right), \qquad i = 1, \ldots, k-2. \tag{17}$$

Верхні межі інтегрування в (16) залежать додатково від значень k і t: $\overline{l_{i+1}} = \overline{l_{i+1}}(k, t, l_1, \ldots, l_i)$. При цьому $\overline{l_{i+1}}(k, t, l_1, \ldots, l_i)$ має бути вибрана так, щоб забезпечити можливість розміщення моментів часу $l_{i+2}, \ldots, l_{k-1}$, t так, що результуюча k-послідовність $\{l_1, \ldots, \overline{l_{i+1}}, \ldots, l_{k-1}, t\}$ не викликає вихідних імпульсів. Ця умова дозволяє встановити явні вирази для верхніх меж інтегрування в (16):

$$\overline{l_{i+1}}(k, t, l_1, \ldots, l_i) = \tau \ln\left(e^{(t-\Theta_{k+1-i})/\tau} - \sum_{j=1}^{i} e^{l_j/\tau}\right), \qquad i = 0, \ldots, k-2. \tag{18}$$

Формула (16) разом з формулами (17), (18), які в явному вигляді задають межі інтегрування в (16), дає явний вигляд для $P_k^-(t)$, $k = 2, \ldots$.

На підставі вищесказаного одержуємо такі співвідношення:

$$P_2^-(t) = e^{-\lambda t}\lambda(t - T_2), \qquad t \geqslant \Theta_3, \tag{19}$$

$$P_3^-(t) = e^{-\lambda t}\lambda^2\left((t - 2T_2)(t - \Theta_4) - \frac{1}{2}(t - \Theta_4)^2\right) + \\ + e^{-\lambda t}(\tau\lambda)^2(\mathrm{Li}_2(e^{(T_2-t)/\tau}) - \mathrm{Li}_2(e^{-T_3/\tau})), \qquad t \geqslant \Theta_4, \tag{20}$$

де Li_2 — дилогарифм.

Крім того, очевидно

$$P_2^0(t) = \lambda t e^{-\lambda t}. \tag{21}$$

Застосування (15) до (19), (20) дозволяє встановити такі співвідношення:

$$P_3^0(t) = e^{-\lambda t}\frac{\lambda^2(t - T_2)^2}{2}, \qquad t \geqslant \Theta_3, \tag{22}$$

$$P_4^0(t) = e^{-\lambda t}\frac{\lambda^3}{6}(\Theta_4 - t)^2(2T_3 - 4T_2 + t) + e^{-\lambda t}(\tau\lambda)^3(\Theta_4 - t)\mathrm{Li}_2(e^{-T_3/\tau}) + \\ + e^{-\lambda t}(\tau\lambda)^3(\mathrm{Li}_3(e^{-T_3/\tau}) - \mathrm{Li}_3(e^{(T_2-t)/\tau})), \qquad t \geqslant \Theta_4, \tag{23}$$

де Li_3 — трилогарифм.

Явні вирази (19)–(23) разом з формулою (14) дають явний вираз для $P(t)dt$, коли $t \in \in]0; T_2 + 2T_3]$. Для одержання явних виразів $P(t)dt$, коли $t > T_2 + 2T_3$, слід обчислити відповідні доданки з формули (14) застосуванням (16) і (15).

4. Відмітимо роботу [7], де розподіл МСІ обчислено без застосування дифузійного наближення. В цій роботі замість (2) припускається, що одержаний імпульс зберігається в нейроні в незмінному вигляді протягом випадкового проміжку часу, після чого зникає. Для збудження нейрона важливим є часовий хід комплексного постсинаптичного потенціалу, який є сумою внесків від всіх одержаних імпульсів. В припущеннях роботи [7], реальний хід комплексного постсинаптичного потенціалу апроксимується ступінчастою функцією. Така апроксимація може бути досить точною, якщо для збудження нейрона необхідно багато імпульсів. В [7] має місце саме така ситуація, що пояснює одержаний там добрий збіг з експериментальними гістограмами.

1. *Stein R. B.* Some models of neuronal variability // Biophys. J. – 1967. – **7**. – P. 37–68.
2. *Sacerdote L., Giraudo M. T.* Stochastic integrate and fire models: A review on mathematical methods and their applications // Stochastic Biomathematical Models, Lecture Notes in Mathematics, Vol. 2058 / Eds. M. Bachar et al. – Berlin; Heidelberg: Springer, 2013. – P. 99–148.
3. *Andersen P., Raastad M., Storm J. F.* Excitatory synaptic integration in hippocampal pyramids and dentate granule cells // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. – New York: Cold Spring Harbor Press, 1990. – P. 81–86.
4. *Miles R.* Synaptic excitation of inhibitory cells by single CA3 hippocampal pyramidal cells of the guinea-pig in vitro // J. Phys. – 1990. – **428**. – P. 61–77.
5. *Колмогоров А. Н.* Основные понятия теории вероятностей. – Москва: Наука, 1974. – 120 с.
6. *Королюк В. С.* Граничные задачи для сложных пуассоновских процессов. – Киев: Наук. думка, 1975. – 138 с.
7. *Королюк В. С., Костюк П. Г., Пятигорский Б. Я., Ткаченко Э. П.* Математическая модель спонтанной активности некоторых нейронов центральной нервной системы // Биофизика. – 1967. – **12**. – P. 895–899.

Інститут теоретичної фізики
ім. М. М. Боголюбова НАН України, Київ

Надійшло до редакції 21.05.2014

А. К. Видыбида

Выходной поток интегрирующего нейрона с утечкой

Найдено в явном виде распределение вероятностей длин выходных межспайковых интервалов для интегрирующего нейрона с утечкой при стимуляции потоком Пуассона. Не используется диффузионное приближение.

A. K. Vidybida

Output stream of a leaky integrate-and-fire neuron

The probability density function of output interspike intervals is found in the exact form for a leaky integrate-and-fire neuron stimulated with a Poisson stream. The diffusion approximation is not exploited.