

Р.А. ТИКИДЖИ - ХАБУРЬЯН
НИИ Нейрокибернетики им. А.Б. Когана
Ростовский Государственный университет .
E-mail: tikiidji_ham@krinc.ru

МЕТОД ПОИСКА СТРУКТУРЫ СВЯЗЕЙ ПО ДИНАМИКЕ АКТИВНОСТИ ЭЛЕМЕНТОВ РЕАЛЬНОЙ ИЛИ БИОЛОГИЧЕСКИ АДЕКВАТНОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ.

Аннотация

В работе ставится задача: определение структуры нейронной сети с реальными нейронами или биологически адекватными моделями единичной клетки по наблюдаемой динамике активности ее элементов. В качестве частичного решения предлагается выделить класс связей, который при определенных условиях являлся бы доминирующим. Предполагается, что маркером таких связей являются элементы “связанной” динамики у разных источников сигнала. Для поиска доминирующих связей предлагаются два метода. Предлагается новый алгоритм грануляции и объединения в пары для обоих методов. Приводятся примеры работы данных алгоритмов.

Введение. Возможности современных методов многоэлектродного отведения активности нейронов в срезах и культурах [1, 2 и мн. др.] и внеклеточной регистрации в интактном мозге [3, 4] и исследования сетей большой размерности на основе биологически адекватных нейронных моделей [5, 6] приводят к необходимости разработки инструментальных средств для анализа полученных данных и поиска закономерностей в них. На данный момент известны различные методы обработки нейронной активности, наиболее употребимые из которых либо опираются на интегральный и статистический анализ (пери- и постимпульсные; пери- и постстимульные гистограммы, средняя частота импульсов, энтропийная оценка и т.п.), либо основаны на линейных моделях нейронной системы (методы главных и независимых компонент, различные виды кросскорреляции). Существенная неоднородность реальной нейронной сети и нелинейность ее элементов и межнейронных связей ставят вопрос об адекватной общей модели исследуемого объекта как основе для поиска закономерностей в экспериментальных данных.

В данной работе формализуется постановка задачи исследования структуры связей в нейронной сети по наблюдаемой динамике активности ее элементов и предлагается один из вариантов частичного ее решения.

Общее описание нелинейной модульной структуры. Хорошо известно, что электрическое поведение мембраны реального нейрона описывается при помощи баланса ионных токов, протекающих через нее при определенных концентрациях ионов во внутри- и внеклеточных средах. Как правило, в качестве математической модели локуса мембраны или даже целостного нейрона используют модель Ходжкина–Хаксли или ее модификации [5], которая является системой как минимум четырех дифференциальных уравнений первого порядка. Исходя из того, что для детального описания целостного нейрона его представляют в виде набора сегментов, каждый из которых описывается системой Ходжкина–Хаксли, связанных между собой либо пассивными резистивными связями, либо пассивными связями, дополненными диффузией ионов, единичный нейрон в общем виде можно описать нелинейным дифференциальным уравнением q -го порядка:

$$F(x, x', x'', \dots, x^{(q)}, \alpha, \beta) = 0, \quad (1)$$

где x – наблюдаемый или обобщенный мембранный потенциал (МП) нейрона, α - обобщенное влияние на нейрон со стороны сети, в которую он включен, β - внутренний стохастический процесс (шум). Данное представление предполагает, что МП в произвольной части нейрона может быть однозначно определен из полной модели нейрона и МП в известной точке.

Поскольку хорошо известно, что синаптическая передача является существенно нелинейным процессом, то обобщенное влияние сети на i -ый нейрон можно определить как:

$$\alpha_i = \sum_{j=1, j \neq i}^N \omega_{ij} f_{ij}(x_i, x_j, x_i', x_j', \dots, x_i^{(q)}, x_j^{(q)}), \quad (2)$$

где ω_{ij} – вес связи между i и j нейроном, f_{ij} – передаточная нелинейная функция связи, N - количество элементов в сети.

Будем называть сеть из N объектов, описываемых уравнением (1) и объединенных связями (2), нелинейной модульной системой (НМС).

Общая постановка задачи поиска структуры НМС по наблюдаемой динамике активности ее элементов. Пусть из N ее объектов некоторой НМС мы наблюдаем n , т.е. соответствующих нам доступны в измерении.

1. Возможно ли восстановить локальную структуру сети, т.е. $\{\omega_{ij}\}$ по наблюдаемому изменению $x_i(t)$, где $i, j \in n$ и $i \neq j$?
2. Возможно ли сделать предположения, о том, что наблюдаемые объекты представляют собой всю НМС ($n = N$) или ее часть ($n < N$)?

3. Возможно ли восстановить функции F_i и f_{ij} , ($i, j \in n$ и $i \neq j$) ?

Существенные связи в НМС. Предположим, что существуют такие промежутки времени когда для i -того элемента k -ая связь становится существенной, т.е.:

$$\omega_{ik} f_{ik} \gg \sum_{j=1, j \neq i, j \neq k}^N \omega_{ij} f_{ij}, \quad (3)$$

или же становится существенной группа связей:

$$\sum_{k \in \{m\}} \omega_{ik} f_{ik} \gg \sum_{j=1, j \notin \{m\}, j \neq i}^N \omega_{ij} f_{ij}, \quad (4)$$

где $\{m\}$ – множество связей, составляющих группу. Выделение существенной связи или группы связей становится возможным из-за нелинейности F_i и f_{ij} , когда состояния всех x , а также их производных вплоть до q -го порядка, системы приводит к выполнению условия (3) или (4), а, следовательно, в активности $x_i(t)$ существенная связь или группа связей будет представлена в виде участков связанной динамики в разных потоках исходных данных (каналов). Другими словами, можно сказать, что повторяющееся совместное протекание динамических процессов на разных каналах может служить маркером существования существенной взаимной связи между источниками сигналов.

Можно предположить, что одна и та же связь или группа связей может становится существенной при различных состояниях НМС или ее частью $\{p\}$ при условии, что последняя может быть выделена полностью, т.е. $\forall k \notin \{p\}, i \in \{p\} \omega_{ik} = 0$, или не полностью, т.е. для любого момента времени:

$$\forall i \in \{p\}, \sum_{k \in \{p\}, k \neq i} \omega_{ik} f_{ik} \gg \sum_{j=1, j \notin \{p\}}^N \omega_{ij} f_{ij}$$

Из последнего предположения вытекает, что количество существенных связей, найденных методом выделения повторяющихся участков совместно протекающих процессов на разных каналах исходного потока, может быть значительно больше, чем реально существующих.

Возможные методы поиска существенных связей. Для поиска существенных связей методом выделения участков связанной динамики активности на разных каналах, которые многократно повторяются на протяжении всего наблюдения за НМС, можно предложить два различных метода (Рис. 1), включающих набор последовательных процедур.



Рис.1 Два метода поиска существенных связей по связанной динамике активности источников сигнала. Пояснения в тексте.

Для обоих методов данные подвергаются первичной обработке, т.н. *грануляция*. Грануляция необходима для преобразования непрерывного входного потока в дискретный ряд. Если входные данные уже дискретизированы, то грануляция уменьшает размер входного ряда. Для предложенных процедур грануляция является принципиальным этапом, поскольку разбивает входной поток на участки и интегрально описывает их. Грануляция порождает несколько новых временных рядов, каждый из которых описывает один и тот же канал входного потока: $Gr : x_i(t) \rightarrow \{ g_i^{[0]}(t), g_i^{[1]}(t), \dots \}$. В качестве грануляционной процедуры можно использовать оконный Фурье-анализ, wavelet-анализ и другие “регулярные” процедуры, однако для исследования существенно нерегулярных потоков, которыми являются активности нейронов, более подходящим было бы использовать нерегулярную процедуру грануляции. Один из вариантов такой нерегулярной процедуры описан в следующем разделе.

Вторым уровнем обработки в варианте “А”(Рис.1) является объединение в пары результатов грануляционной процедуры. При этом, необходимо выдвинуть предположение об возможном временном интервале, в течение которого существенная связь может доминировать. Для регулярной грануляции этот интервал может быть задан как величина, кратная обратной частоте, а для нерегулярной грануляции как величина, зависящая от величин сопоставляемых гранул. Результатом объединения в пары являются по сути точки некоторой фазовой плоскости, при этом, если в наблюдаемой системе имелась существенная связь, то на фазовой плоскости она приведет к повышению локальной плотности точек. Для выделения таких областей естественно использовать классическую кластеризацию, что и делается на третьем этапе варианта “А”(Рис.1). Полученные таким образом кластеры индексируются или именовются, что преобразует парную динамику каналов в последовательность символов, для которой возможно применение различных методов лингвистического или статистического анализа, например, автокорреляция. Эта заключающая процедура названа *трекингом*, поскольку предусматривает анализ

прохождения последовательности точек, описывающих совместную динамику двух каналов через выделенные кластеры на фазовой плоскости.

Метод Б предполагает начальный поиск повторяющихся фрагментов во входном потоке, при этом кластеризация данных делается по каждому входному потоку отдельно, после чего производится совместный трекинг.

Нерегулярная грануляция нейронной активности. Для интегрального описания входного потока была использована кусочно-линейная аппроксимация, которая представляет входной поток как набор средних скоростей изменения x . Входной поток разбивается так, чтобы в двух соседних участках знак скорости изменяется на противоположный, что приводит к сегментации по точкам локальных экстремумов. Для исключения размерности и масштабирующих коэффициентов (т.е. коэффициентов усиления) среднюю скорость на каждом участке между локальными экстремумами нормировали на среднее от абсолютной величины значений входного потока на данном участке. Таким образом получим:

$$g_i^{[0]}(L_{[a,b]}, C_{[a,b]}) = \frac{x_i(b) - x_i(a)}{|x_i|_{[a,b]}(b-a)} = \frac{x_i(b) - x_i(a)}{\int_a^b |x(t)| dx}, \quad (5)$$

где, a и b – два ближайших момента времени, когда $x_i(t)$ достигал экстремума, $L_{[a,b]} = (b - a)$ - длительность интервала времени, описываемого данной гранулой, $C_{[a,b]} = (a + b)/2$ – центр этого интервала. Аналогичным образом вводится грануляция и более высокого порядка:

$$g_i^{[1]}(L_{[a,b]}, C_{[a,b]}) = \frac{x_i'(b) - x_i'(a)}{|x_i'(b)| - |x_i'(a)|}; \quad (6)$$

$$g_i^{[2]}(L_{[c,d]}, C_{[c,d]}) = \frac{x_i''(d) - x_i''(c)}{|x_i''(d)| - |x_i''(c)|},$$

где a и b – ближайшие экстремумы первой производной $x(t)$, а c и d – второй. Поскольку средние значения в интервалах нулевой грануляции образуют неравномерный временной ряд, который также описывает входную последовательность, введем грануляцию отрицательных порядков:

$$g_i^{[-1]}(L_{[a,e]}, C_{[a,e]}) = \frac{\overline{x_{i[d,e]}} - \overline{x_{i[a,b]}}}{\sum_{n=[a,b]}^{[d,e]} \overline{x_{i[n]}} L_{[n]}} \quad (7)$$

где $x_{[a,b]}$ и $x_{[d,e]}$ - два ближайших экстремума ряда средних. Аналогичным образом могут быть построены $g_i^{[-2]}$, $g_i^{[-3]}$ и т.д. На рисунке 2 показан результат грануляции, полученный при обработке экстраклеточного отведения нейронной активности клетки Пуркиньи мозжечка морской свинки. Поскольку исходные данные были зашумлены, то они предварительно фильтровались, и проведение грануляции положительных порядков не имело смысла.

Объединение в пары при нерегулярной грануляции. Как отмечалось выше, при регулярных грануляциях процедура объединения в пары сводится к “сканированию” результатов грануляции с некоторым фиксированным “окном”. Однако в случае неравномерной грануляции нельзя определить заранее ширину окна, внутри которого гранулы будут объединяться в пары. Наоборот, можно предположить, что существенные связи, выделяемые с помощью длительного доминирующего процесса или порождающие таковой должны иметь значительно более широкий интервал анализа, чем “короткоживущие” процессы.

Рассмотрим два входных потока $x_i(t)$ и $x_j(t)$. Процедура грануляции порождает два множества новых потоков: $Gr : x_i(t) \rightarrow \{ \dots, g_i^{[-1]}(t), g_i^{[0]}(t), g_i^{[1]}(t), \dots \}$ и $Gr : x_j(t) \rightarrow \{ \dots, g_j^{[-1]}(t), g_j^{[0]}(t), g_j^{[1]}(t), \dots \}$. Объединим в пары гранулы порядков q и s на разных каналах:

$$\{ \dots, (g_i^{[q]}(L_a, C_a), g_j^{[s]}(L_b, C_b)), \dots \} : \forall a \in A^{[q]}, b \in B^{[s]} \rightarrow |C_b - C_a| < \eta \max(L_a, L_b), \quad (8)$$

где $A^{[q]}$ и $B^{[s]}$ - множество всех интервалов между соседними экстремумами потоков данных i и j при получении грануляции q и s порядков соответственно, η - пороговый коэффициент. На рисунке 3 показан результат объединения в пары для $g_i^{[0]}(t)$ и $g_j^{[0]}(t)$ двух синхронных непрерывных процессов, а на рисунке 4 - двух квазисинхронных импульсных и импульсно - непрерывных

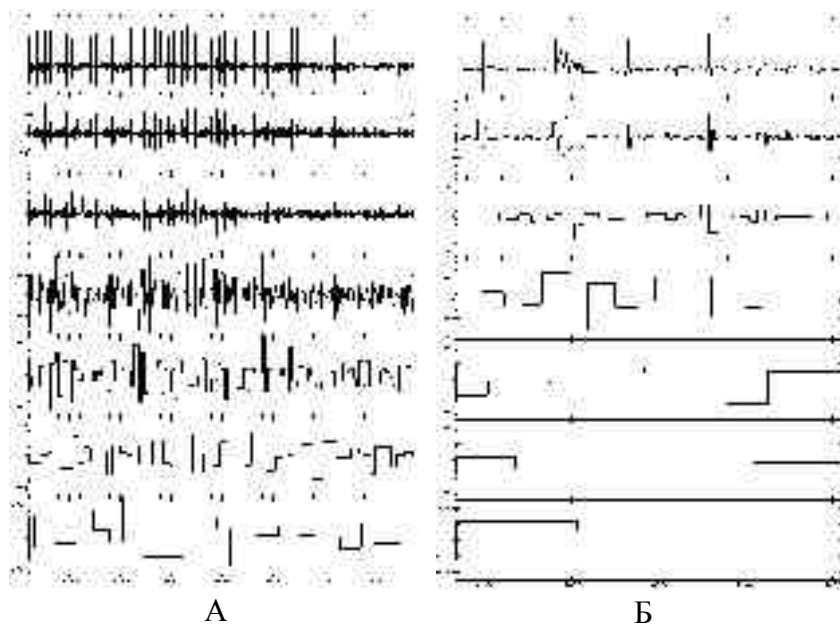


Рис.2 Результат грануляции реальной активности клетки Пуркинье мозжечка морской свинки, представленный в двух временных масштабах. А – масштаб по оси абсцисс 0.2с, Б – 0.05с в одном делении. Графики (сверху вниз): исходные данные, условные единицы; $g^{[-1]}$, масштаб 0.5Гц в одном делении; $g^{[-2]}$, масштаб 0.2Гц; $g^{[-3]}$, масштаб 0.05Гц; $g^{[-4]}$, масштаб 0.01Гц; $g^{[-5]}$, масштаб 0.002Гц. Первичные экспериментальные входные потоки получены при выполнении гранта РФФИ № 03-04-48369

Заключение. Задача восстановления полной структуры НМС по наблюдаемой динамике ее элементов, формализованная в соответствующем разделе данной работы, в настоящее время не имеет общего решения, что побуждает искать частные или неполные ее решения. Предположение о наличии класса существенных связей в общем случае не очевидно, однако дает возможность поиска таких решений.

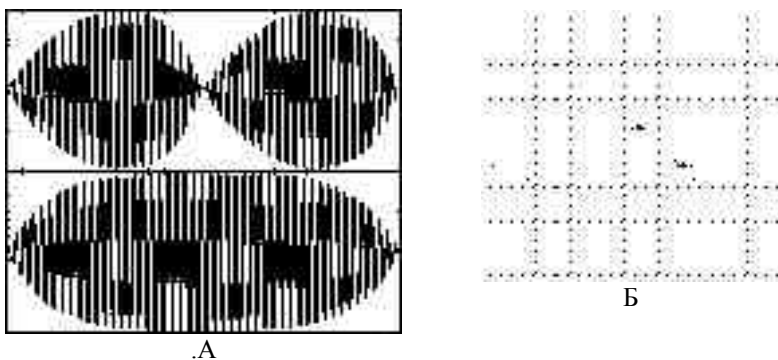


Рис.3 Результат нерегулярной грануляции в соответствии с (5) и объединения в пары согласно (8) с $\eta=0.5$ для двух непрерывных сигналов (А). Б – фазовая плоскость для $g_1^{[0]} \times g_2^{[0]}$.

Предполагается, что описанный метод поиска существенных связей, несмотря на то, что он не позволяет однозначно выделять группы идентифицированных связей как опосредованные структуры исследуемой сети, в перспективе даст возможность сопоставления морфологических, физиологических и нейроинформационных подходов и экспериментальных данных. Особый интерес представляет применение предлагаемых методов в случаях, когда импульсы нейронов имеют существенную вариацию формы, например, т.н. сложные и простые импульсы у клеток Пуркинью мозжечка [8, 9].

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 03-04-48369

Список литературы

1. G. Buzsaki, Large-scale recording of neuronal ensembles. Nature Neuroscience 7(5):446-51, 2004.
2. <http://www.moleculardevices.com/transition>
3. Y.-Y. Chen, T.-S. Kuo, F.-S. Jaw, A laser micromachined probe for recording multiple field potentials in the thalamus, Journal of Neuroscience Methods, Volume 139, Issue 1, 15 October 2004, pp. 99-109
4. A.L. Owens, T.J. Denison, H. Versnel, M. Rebert, M. Peckerar, S.A. Shamma, Multi-electrode array for measuring evoked potentials from surface of ferret primary auditory cortex, Journal of Neuroscience Methods 58 (1-2) (1995) pp. 209-220.
5. W. Gerstner, W. M. Kistler, Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity, Cambridge University Press, 2002
6. Р.А. Тикиджи – Хамбурьян, Модифицированный импульсный нейрон как базовая модель для реалистических нейронных сетей – Нейрокомпьютер: разработка и применение 2002, № 7-8, 97-103.
7. И. Гайдышев, Анализ и обработка данных: специальный справочник – СПб: Питер,

2001. - 752с.: ил.

8. M. Ito, The cerebellum and neural control; - New York, Raven Press, 1984, 580 p.
9. Л.Н.Подладчикова, Г.Г.Бондарь, С.А. Ивлев, В.Л. Дунин-Барковский . Функциональная роль варибельности свойств сложных импульсов клеток Пуркинье в коре мозжечка. Материалы до 6-ой Всероссийской научно-технической конференции Нейроинформатика 2004.,М.:МИФИ, 2004,77-83.

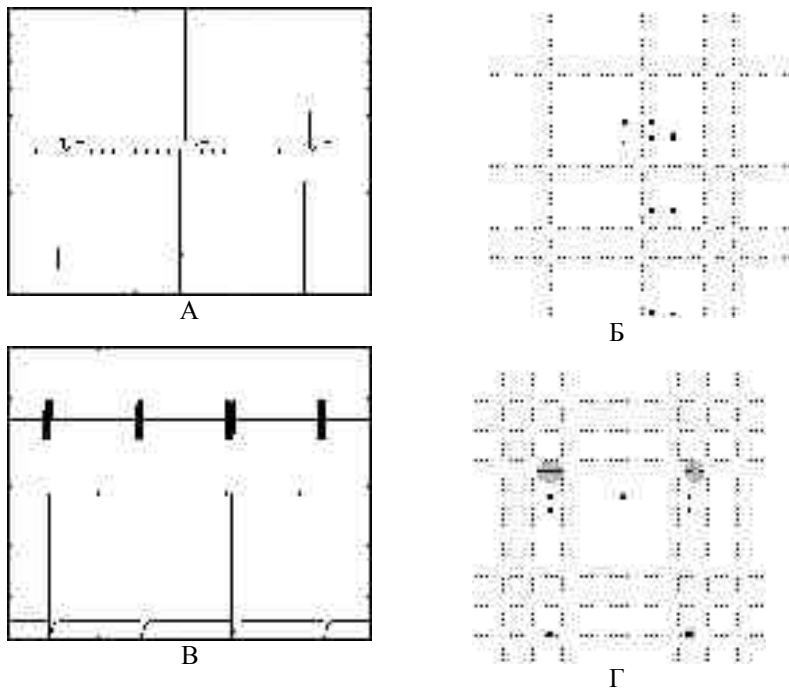


Рис. 4 Результат нерегулярной грануляции в соответствии с (5) и объединения в пары согласно (8) для импульсных (А) и импульсно-непрерывных сигналов (В), $\eta=0.5$. В (Б и Г) представлены фазовые плоскости $g_1^{[0]} \times g_2^{[0]}$ для обоих случаев; В (Г) серым отмечены области высокой плотности точек.