

МИНИСТЕРСТВО ОБЩЕГО И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Ростовский государственный университет

УДК 612+519.95

Дунин-Барковский В.Л., Маркин С.Н., Подладчикова Л.Н.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
МОЗЖЕЧКА ДЛЯ ПОИСКА ПАР КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ
С ОБЩИМ ЛИАННЫМ ВОЛОКНОМ

Ростов-на-Дону
1997

Аннотация.

Описаны алгоритмы и методы, направленные на увеличение эффективности поиска нейронных ансамблей высокой специфичности (пар клеток Пуркинье коры мозжечка, управляемых одним лианным волокном) в нейрофизиологических экспериментах.

Рассматриваются алгоритмы автоматического поиска высокоамплитудных электрических потенциалов коры мозжечка с учетом специфических свойств простых и сложных импульсов регистрируемой клетки Пуркинье коры мозжечка, основанные на идентификации фронта и построении признакового описания сигнала. Описаны методы увеличения достоверности идентификации локальных потенциалов низкой амплитуды, обнаруженные с помощью метода усреднения потенциалов, такие как: анализ нескольких неперекрывающихся выборок данных, суперпозиция, оценка дисперсии полевых потенциалов и исключение высокоамплитудных потенциалов регистрируемых тестовым электродом. Приведены методы оценки взаимосвязи между унитарными (отдельными импульсы) и сложными (временные последовательности импульсов) событиями. При обработке синтезированных последовательностей импульсов и биоэлектрической активности показана высокая эффективность при идентификации простых и сложных импульсов, корректное усреднение в при суммации и возможность анализа данных в режиме on-line в процессе поиска низкоамплитудных полевых потенциалов.

ВВЕДЕНИЕ.

В настоящее время существует ряд ключевых проблем в понимании механизмов интеграции активности в локальных нейронных сетях мозжечка, которые являются предметом разнообразных, нередко противоречивых гипотез. Одна из таких проблем связана со свойствами характерного элемента коры мозжечка - лианными волокнами (ЛВ) и их ролью в двигательном обучении [10, 11, 12]. Для принципиального решения этой проблемы было предложено проведение исследований на клетках Пуркинье (КП), управляемых одним и тем же ЛВ [10]. Несмотря на косвенные свидетельства в пользу наличия таких пар КП с общим ЛВ и интенсивные исследования коры мозжечка, регистрации электрической активности пар таких клеток не получено до настоящего времени, что связано, с чрезвычайно низкой вероятностью их обнаружения при случайном поиске, порядка 10^{-5} [5, 10, 11].

В качестве подхода к решению задачи поиска пар КП с общим ЛВ был предложен метод, аналогичный поиску "кванта-ЭЭГ" [4, 5], суть которого состоит в идентификации локальных полевых потенциалов мозга, связанных с активностью КП-двойника по отношению к референтной КП. Ранее [5], для поиска таких потенциалов было проведено многоэлектродное сканирование электрической активности коры мозжечка морской свинки и суммирование полевых потенциалов в тестовых отведениях синхронно со СИ референтной КП. Показано, что с помощью метода суммации полевых потенциалов можно регистрировать импульсную активность референтной КП, неидентифицируемую в оригинальных регистрациях, на расстоянии свыше 200 мкм. Это позволило существенно увеличить эффективность поиска пар КП-двойников. Были обнаружены, низкоамплитудные локальные полевые потенциалы, соответствующие критериям [10] активности ЛВ, общего с референтной КП. Вместе с тем, проведенное ранее исследование выявило ряд артефактов используемой методики, которые затрудняли интерпритацию данных, таких как: искажение формы и длительности усредненного референтного потенциала в ряде случаев, неоднозначность трактовки результатов суммации потенциалов, отводимых тестовым электродом, при регистрации им активности "собственной" КП и т.д. Это потребовало разработки дополнительных методов при проведении экспериментов и анализе данных, обеспечивающих более точную временную привязку к сложному импульсу (СИ) референтной КП, возможность направленного поиска пар КП в ходе эксперимента в соответствии с результатами сканирования полевых потенциалов (в режиме on-line) и увеличение достоверности при идентификации низкоамплитудных полевых потенциалов.

В данной работе описаны алгоритмы автоматического поиска и выделения простых импульсов (ПИ) и СИ КП и методы увеличения достоверности полученных результатов. Приводится оценка количества СИ, необходимых для выделения локального потенциала малой амплитуды при суммации и результаты тестирования разработанных методов.

1. МЕТОД АВТОМАТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ ИМПУЛЬСОВ.

Известные методы идентификации импульсов для компьютерного анализа в большинстве ориентированы на определение моментов генерации спайка [1, 2, 7]. При этом оригинальные регистрации электрической активности, полученные в ходе проведения нейрофизиологических

экспериментов, существенно трансформируются и сохраняется только информация о моментах возникновения импульсов, параметрах импульсов (амплитуда, длительность) и, иногда, формы сигнала (например, описываемой скоростью нарастания фронта [2]). При таком способе анализа данных, информация об электрической активности нейронов, которую невозможно выделить из шума в оригинальных регистрациях, полностью теряется. Известен также ряд работ, в которых детальному анализу подвергаются электрические потенциалы в тестовых отведениях, а референтные потенциалы рассматриваются как унитарное событие (spike-triggering-метод при анализе ПСП, метод ЭЭГ-кванта и т.д. [3, 4]).

Для проведения исследований, направленных на поиск КП-двойников, для которых разрабатывается данная техника, необходимо обеспечить возможность детального анализа электрических потенциалов, регистрируемых референтным и тестовым электродом. Необходимость разработки специальных методов выделения спайка из шума для решения поставленной задачи, определяется еще и тем, что нейроны мозжечка имеют ряд особенностей электрической активности (таких как, наличие двух видов импульсов различной формы, длительности и полярности, динамика параметров импульсов в процессе регистрации и т.д.), затрудняющих реализацию задачи поиска и идентификации спайков с помощью стандартных методов и средств.

Задача выделения ПИ и СИ из шума рассматривалась с учетом специфических особенностей генерации импульсной активности. Известно, что возникновение нервных импульсов связано с резким изменением ионной проницаемости мембраны клетки для Na^+ . Длительность этого процесса - около 300 мкс [6]. При регистрации активности клетки с помощью микроэлектрода это будет соответствовать резкому изменению разности потенциалов. Кроме того известно, что нервные импульсы не могут возникать с какой угодно частотой. Это связано с биофизикой процесса генерации импульсов и наличием периода рефрактерности.

Таким образом задачу можно сформулировать в следующем виде: необходимо идентифицировать сигнал и определить момент его возникновения, при условии, что сигнал имеет хотя бы один устойчивый "признак" - резкое изменение амплитуды (нарастание или спад), который стабильно повторяется при регистрации последовательных импульсов одной и той же клетки и который можно считать моментом "возникновения" сигнала. Остальные параметры сигнала могут варьироваться в определенных пределах. Исходя из анализа регистраций активности КП примем что,

длительность и амплитуда сигнала могут меняться в пределах 50% при постоянстве формы сигнала, частота его появления не превышает заданной величины (например, 500 Гц для ПИ КП). При таком рассмотрении медленные колебания (типа ЭЭГ-волн) и высокочастотные пачки импульсов (типа радиочастотных наводок) должны игнорироваться и не влиять на результаты поиска событий с заданными параметрами.

Для решения задачи идентификации сигнала была применена следующая методика. Определялись амплитудные характеристики импульса:

$$\begin{aligned}Front &= 2/5 * |\Delta A_{max}|; \\Noise &= Front/4; \\Polarity &= sign(Fa).\end{aligned}\tag{1}$$

где: ΔA_{max} - максимальный перепад амплитуды сигнала за определенный промежуток времени Δt (порядка 300 мкс); $Polarity$ - определяется полярностью первого фронта/спада - повторяющегося без изменения признака сигнала (Fa) Он же считается моментом возникновения сигнала. Некоторое представление о процедуре получения признакового описания дает рис. 1

Признаковое описание сигнала, определенного в заданном окне, представляется в виде набора признаков (вектора) E , оцениваемых в последовательных квантах дискретизации:

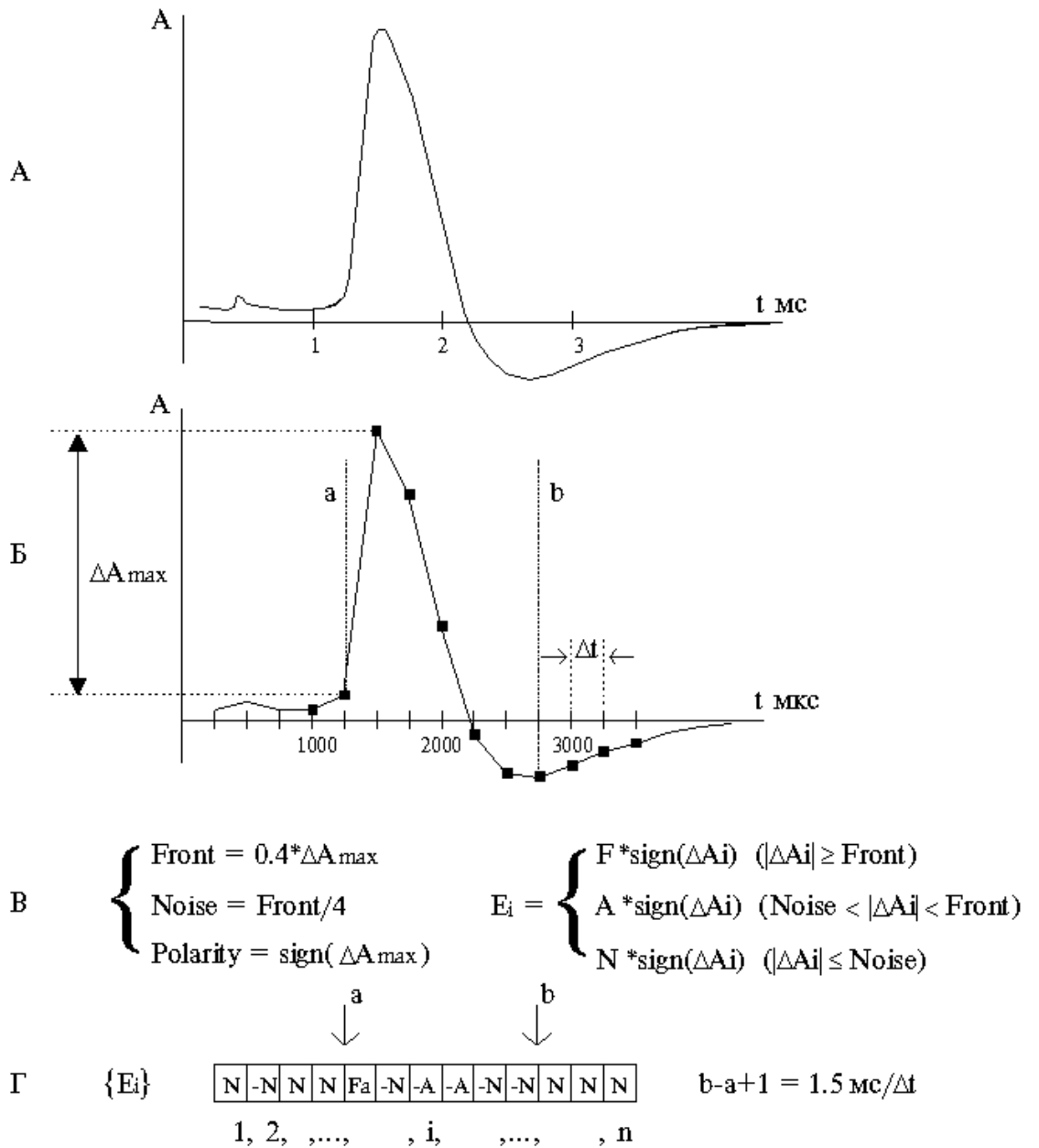


Рис. 1. Схема построения интегрального признакового описания при идентификации простых импульсов:

А - вид ПИ при регистрации с помощью биоусилителя;

Б - вид ПИ, после аналого-цифрового преобразования (квант дискретизации $\Delta t = 250$ мкс);

В - определение амплитудных характеристик и признаков ПИ;

Г - вектор признакового описания E ПИ.

$$E_i = \begin{cases} F * \text{sign}(\Delta A_i) & (|\Delta A_i| \geq \text{Front}) \\ A * \text{sign}(\Delta A_i) & (\text{Noise} < |\Delta A_i| < \text{Front}) \\ N * \text{sign}(\Delta A_i) & (|\Delta A_i| \leq \text{Noise}) \end{cases} \quad (2)$$

где : F, A, N могут принимать значения 4, 2, 1 соответственно.

В таком наборе, базовым является описание наиболее устойчивого первого фронта - F_a ("абсолютный" признак) (см. рис. 1) Все признаки в этой последовательности могут иметь как отрицательное так и положительное значение, и для всех (за исключением абсолютного признака) допустимы переходы по следующей схеме:

$$\begin{aligned} F &\leftrightarrow A, \\ A &\leftrightarrow N, \\ N &\leftrightarrow -N. \end{aligned} \quad (3)$$

Рассмотрим алгоритм идентификации ПИ с помощью описанной выше методики. В среднем, характеристики ПИ, получаемые при внеклеточном отведении могут быть представлены следующим образом: длительность не более 1.5 мс; амплитуда - 200-2000 мкВ; чаще всего ПИ имеет два резких перепада амплитуды различной полярности; период рефрактерности не менее 2 мс. Частота дискретизации для оцифровки электрической активности выбрана в соответствии со временной характеристикой наиболее быстрого фронта ПИ и СИ (порядка 300 мкс) и составила 4 кГц. Присутствие высокоамплитудного высокочастотного шума (процесс резких изменений амплитуды превышающих $Front/2$ разных знаков, следующих друг за другом) не должно влиять на работу алгоритма.

Поиск ПИ осуществляется следующим образом:

1. Построение эталонного интегрального описания ПИ.

На основе произвольной реализации ПИ, с помощью (1) и (2) строилось интегральное описание сигнала, которое включает в себя вычисление амплитудных характеристик сигнала **Front, Noise, Polarity** на основе (1) и определение, на основе (2), вектора признакового описания **E** длительностью 1.5 мс, относительно времени возникновения F_a .

2. Поиск простых импульсов осуществляется в три этапа:

а) поиск "абсолютного" признака - поиск перепада амплитуды ΔA_x на тестовой записи соответствующего условию:

$$Front < |\Delta A_x| < 10/3 * Front \text{ \underline{и} } sign(\Delta A_x) = Polarity;$$

б) сравнение интегрального признакового описания - при выполнении условия (а) проводится сравнение **E** с признаковым описанием окрестности "подозрительной" точки длительностью 1.5 мс начиная с ΔA_x - **X** (проверяемый сигнал). Построение **X** осуществляется по (2) на основе амплитудных характеристик эталонного интегрального описания. Сравнение проводится для всех подмножеств признаковых описаний **X** и **E** одного знака

- \mathbf{X}_m и \mathbf{E}_l соответственно, (где m и l количество признаков) при условии, что $\exists X_i \in \mathbf{X}_m : |X_i| \geq A$, или $\exists E_i \in \mathbf{E}_l : |E_i| \geq A$, по следующему алгоритму:

если

$$0.5 * |\text{Summ}(\{E\}_l)| \leq |\text{Summ}(\{X\}_m)| \leq 1.5 * |\text{Summ}(\{E\}_l)|;$$

и, если

$$0.5 * l \leq m \leq 1.5 * l + 1;$$

и, если

при этом выполняется (3);

то

интегральное описание проверяемого и эталонного сигнала совпадает. При этом порядок следования сравниваемых подмножеств признаков одного знака должен быть одинаковым.

в) определение периода рефрактерности - после успешного сравнения интегрального описания проверяемого сигнала с эталоном анализируются два фрагмента записи по обе стороны от проверяемого сигнала с целью определения наличия периода рефрактерности. Для этого, используя (2), строятся два множества признаков \mathbf{X}_1 и \mathbf{X}_2 длительностью по 2 мс каждый (\mathbf{X}_1 начиная от ΔA_x влево и \mathbf{X}_2 от $\Delta A_x + 1.5$ мс вправо). Оба фрагмента анализируются одинаковым способом. Процедура проверки проводится для всех подмножеств признаков одного знака (например \mathbf{X}_{1k} , где k - количество признаков) и выглядит следующим образом:

если

$$|\text{Summ}(\{X\}_{1k})| > 2/5 * F * k;$$

и если

$$k > 1;$$

то

считается, что до/после сигнала присутствует активность;

иначе

считается, что до/после сигнала активность отсутствует и ΔA_x можно считать моментом "возникновения" сигнала.

При динамике формы сигнала в процессе регистрации от одной реализации к другой интегральное описание эталонного сигнала корректировалось в соответствии с усредненной формой ПИ.

2. МЕТОДЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛОКАЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ НИЗКОЙ АМПЛИТУДЫ.

Ранее [5] было показано, что искомые низкоамплитудные полевые потенциалы могут быть маскированы и искажены рядом артефактных потенциалов. В связи с этим встала необходимость в разработке методов, повышающих достоверность получаемых данных. В качестве таковых были разработанные несколько методических приемов:

2.1. Суммация потенциалов в нескольких выборках референтных импульсов.

С помощью суммации неперекрывающихся выборок референтных событий оценивалась стабильность низкоамплитудного локального потенциала относительно времени возникновения референтного импульса и достоверность полученных данных (повторяемость параметров искомого сигнала - амплитуда, длительность, форма) (рис. 2А). Дальнейшему анализу подвергались только те случаи, в которых низкоамплитудные полевые потенциалы в тестовых отведениях присутствовали при суммации во всех выборках референтных импульсов.

2.2. Суперпозиция отдельных реализаций и усредненных событий.

Для того, чтобы принять решение о необходимости дальнейшего накопления референтных событий для выделения локальных низкоамплитудных потенциалов была использована суперпозиция отдельных реализаций событий и результата их усреднения (рис. 2Б). Из рисунка видно, что при амплитуде сигнала около 80 мкВ и амплитуде шума - 200 мкВ достаточно порядка 20 накоплений, чтобы уверенно определить наличие искомого локального потенциала. Вместе с тем, вследствие большого вклада шумов при малом числе накоплений параметры сигнала могут быть искажены и необходимо 200-300 накоплений для более детального анализа выявленных низкоамплитудных полевых потенциалов.

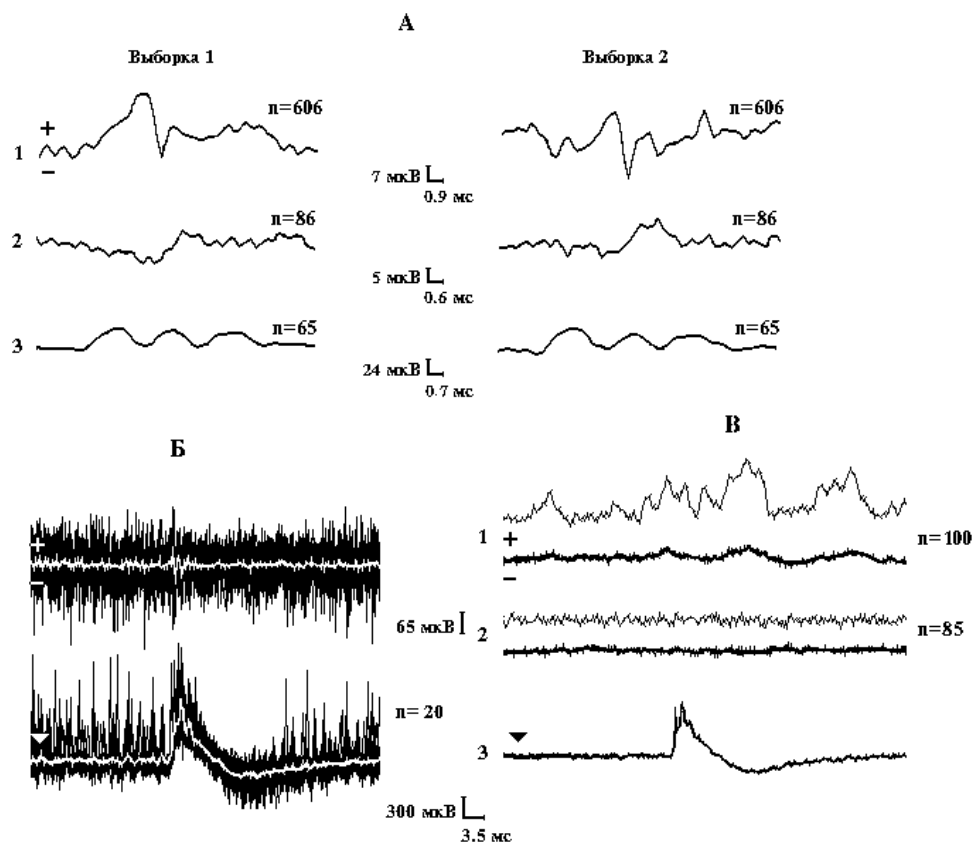


Рис. 2. Примеры применения методов для увеличения достоверности идентификации низкоамплитудных полевых потенциалов, n во всех случаях указывает число накоплений:

А - Примеры двух неперекрывающихся выборок для трех различных потенциалов (1-3), регистрируемых тестовыми электродами;

Б - Метод суперпозиции референтного (внизу) и тестового (вверху) усредненных потенциалов и его оригинальных регистраций;

В. - Пример использования методов определения дисперсии потенциалов и исключения активности КП, регистрируемой тестовым электродом:

1 - результаты анализа в случае присутствия активности КП, регистрируемой тестовым электродом, синхронной в окне анализа с референтным событием;

2 - то же при исключении активности КП, регистрируемой тестовым электродом, из заданного окна анализа ($n=15$);

3 - усредненный референтный СИ.

На (1-3) приведены результаты анализа одной и той же КП, на (1-2) - потенциалы, регистрируемые тестовым электродом:

() - дисперсия потенциалов, () - усреднение потенциалов.

2.3. Вычисление дисперсии потенциалов.

В ряде случаев для быстрой оценки влияния высокоамплитудных сигналов, регистрируемых тестовым электродом, на результаты суммации

использовался метод определения дисперсии потенциалов, которая вычисляется в том же окне, что и суммация потенциалов (см. рис. 2В). Это позволяет существенно сократить время необходимое для анализа, что является принципиальным при проведении поисковых исследований в режиме on-line.

2.4. Исключение идентифицированных высокоамплитудных потенциалов и сигналов межканальной емкостной проводимости на тестовом канале.

Проведенные модельные исследования показали, что при наличии на тестовом канале собственной нейронной активности количество накоплений референтных потенциалов должно быть увеличено (в 2-10 раз, в зависимости от амплитуды высокоамплитудных потенциалов) по сравнению со случаем отсутствия активности, при том же уровне шума, для выявления низкоамплитудного полевого потенциала той же амплитуды. Однако, при исключении случаев возникновения собственного высокоамплитудного сигнала синхронно с референтным событием количество накоплений можно сократить на 30% при вероятности совместного разряда (в окне анализа) $p = 0.15$, амплитуде исключаемого сигнала 2 мВ и амплитуде шума 100 мкВ.

Необходимость выделять из потока импульсов одной природы только те, которые удовлетворяют определенным условиям, часто возникала и в других случаях анализа импульсной активности. Для анализа этих случаев был разработан алгоритм формирования "сложного события". Момент возникновения "сложного события" определялся моментом возникновения "референтного события" (т. е. события из анализируемого потока импульсов) при соблюдении некоего "дополнительного условия". Им может быть любое событие или события (до 10 в реализованной версии программы), в том числе и референтное, которое бы определенным образом соотносится во времени с референтным. Так, для решения задачи исключения собственной активности на тестовом электроде при выделении локальных потенциалов было введено понятие "*отсутствие события*" в заданном временном окне, относительно референтного события.

Пример суммы потенциалов при исключении нейронной активности на тестовом электроде представлен на рис 2, В-2. Видно, что потенциалы на тестовом электроде, выявляющейся при суммеции всех референтных импульсов (см. рис 2, В-1), полностью обусловлены активностью КП, регистрируемой этим электродом.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТИРОВАНИЯ РАЗРАБОТАННЫХ АЛГОРИТМОВ.

3.1 Оценка эффективности алгоритма поиска.

Алгоритм поиска был протестирован при обработке тестовых последовательностей зашумленных сигналов биологической формы и идентификации импульсов КП. Оценка эффективности алгоритма для поиска и идентификации импульсов, близких по форме к ПИ КП, в тестовой последовательности импульсов, представлена на рис 3. Видно, что при отношении сигнал/шум 6 и более с помощью программной реализации разработанного алгоритма удается идентифицировать 97% импульсов с заданными параметрами, при этом ложно определенные события (случайные выбросы шума) полностью отсутствуют. Эта величина соответствует минимальной границе отношения сигнал/шум при надежной регистрации нейронной активности в наших нейрофизиологических экспериментах.

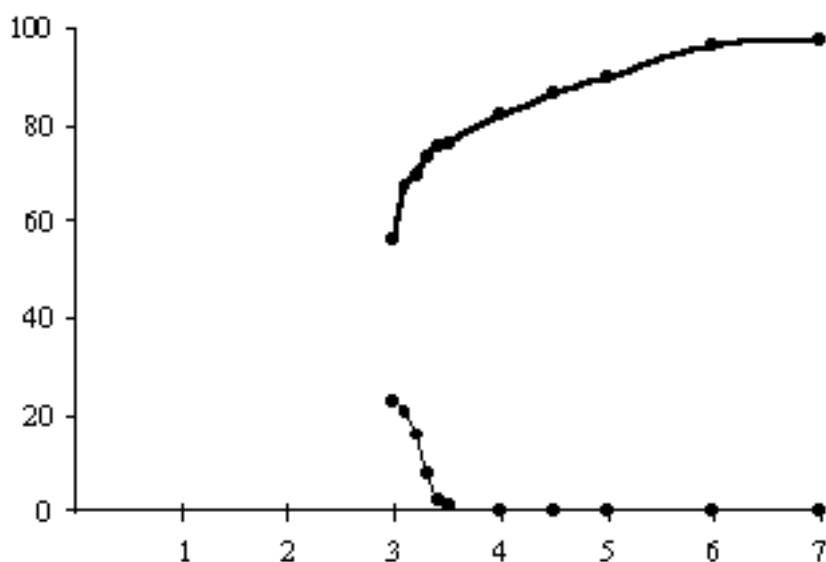


Рис. 3. Зависимость количества правильно идентифицированных простых импульсов () и ложно определенных событий() от отношения сигнал/шум.

При обработке регистраций реальной электрической активности КП мозжечка в этом же диапазоне отношений сигнал/шум количество идентифицированных ПИ зависело от ряда факторов, (в первую очередь от резких изменений амплитуды и фронта ПИ в процессе регистрации и от искажений его формы при дискретизации потенциала) и было, в среднем, несколько меньше (80-90%), чем при обработке тестовых последовательностей импульсов. Кроме того, в ряде случаев появились и

ложно определенные события - потенциалы иного типа, близкие по фронту и другим параметрам признакового описания к идентифицируемому импульсу. Однако медленные колебания потенциалов, в том числе и большой амплитуды, имеющие более плавный фронт и артефактные высокочастотные пачки импульсов, следующие друг за другом с интервалом меньшим рефрактерности, полностью игнорировались при работе алгоритма.

Для преодоления погрешностей алгоритма идентификации импульсов был разработан ряд его модификаций. Одна из них состояла в коррекции признакового описания идентифицируемого импульса в процессе регистрации на основе усреднения его параметров. Это позволило увеличить количество идентифицируемых импульсов при сильной динамике их параметров. Для возможности анализа наиболее сложных случаев регистрации активности разработан метод коррекции результатов алгоритмического поиска оператором (исключение ложных событий и добавление неидентифицированных ПИ).

Тестирование алгоритма поиска ПИ выявило интересный факт, который заключался в том, что в результате поиска большая часть СИ не была идентифицирована как ПИ. Процент ложных срабатываний на СИ алгоритма поиска зависел от формы СИ. Это позволяет использовать предложенный алгоритм для поиска СИ. При этом поиск может осуществляться тем же способом, что и для ПИ, но успешным является тогда, когда не выполняются последние два условия (форма и период рефрактерности) в процедуре поиска и идентификации ПИ.

3.2. Оценка числа накоплений для метода выделения локальных потенциалов

Для экспериментальной оценки количества накоплений, необходимого для выявления тестовых потенциалов различной амплитуды в зависимости от уровня шумов, моделировалась ситуация отведения на одном канале референтного, а на другом - тестового сигнала, синхронного с референтным. Амплитуда тестового сигнала не менялась, амплитуда шума варьировалась от 22 до 11200 мкВ. Шум моделировался с помощью генератора псевдослучайных чисел. Результаты тестирования приведены на рис 4.

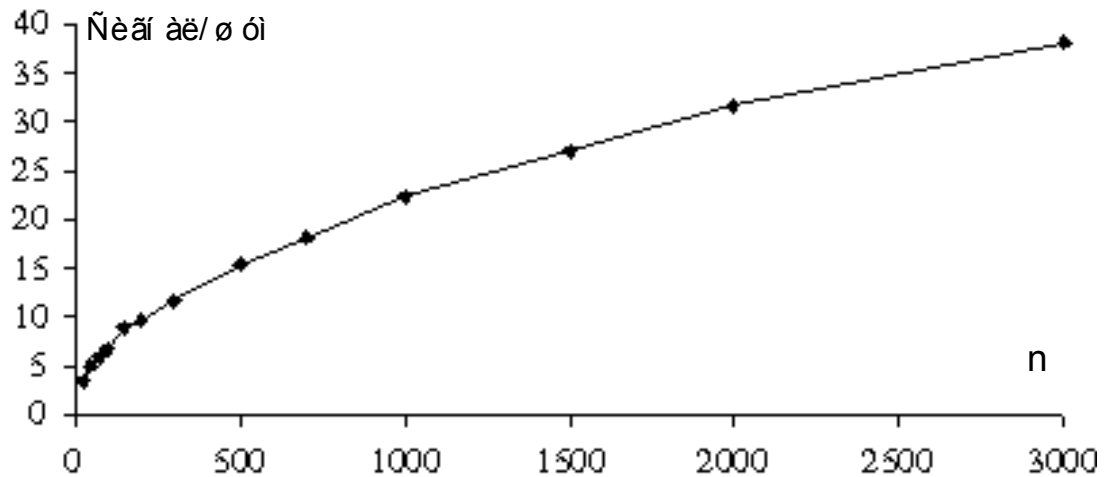


Рис. 4. Зависимость отношения сигнал/шум для тестового потенциала от количества накоплений n референтного сигнала при усреднении.

Видно, что выявляемость тестового сигнала значительно возрастает с увеличением количества накоплений референтного потенциала. Экстраполирую полученные данные на условия отведения активности КП и полевых потенциалов можно констатировать что, для надежной идентификации тестового потенциала имеющего сигнала амплитуду порядка 10 мкВ при амплитуде шума порядка 100 мкВ достаточно около 250 накоплений (без наличия собственной активности на тестовом канале). Это означает, что при средней частоте СИ 1 Гц, достаточно регистрировать активность референтной КП в течении 5 мин. Такое время приемливо для проведения нейрофизиологических экспериментов в режиме on-line и в случае обнаружения искомого локального потенциала позволяет осуществлять направленный поиск КП имеющей общее ЛВ с референтной КП в эксперименте. Это время может быть меньшим за счет применения дополнительных методов анализа результатов, полученных с помощью усреднения потенциалов, таких как метод суперпозиции и оценка дисперсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Описанные в данной работе алгоритмы (идентификации унитарных и сложных референтных событий, оценка дисперсии, метод суперпозиции) позволили преодолеть большинство проблем, возникающих при поиске низкоамплитудных полевых потенциалов, отражающих активность ЛВ, общего с референтной КП коры мозжечка [5].

Разработанный комплекс алгоритмов и методов может значительно увеличить эффективность нейрофизиологических исследований, направленных на поиск КП, управляемых общим ЛВ, облегчить интерпретацию данных, получаемых при суммации потенциалов. Разработанная техника обеспечивает анализ экспериментальных данных в режиме on-line, что дает возможность проводить направленный поиск КП в местах обнаружения полевых потенциалов, соответствующих критериям активности ЛВ, общего с референтной КП.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 97-04-48324.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Буреш Я., Крекуле И., Брожек Г. Применение ЭВМ в нейрофизиологических исследованиях. - Л.: Наука, 1984, 240 с.
2. Волошин М.Я. Электрофизиологические методы исследования головного мозга в эксперименте. - Киев: Наук. думка, 1987, 192 с.
3. Гусев А.Г. Синаптические взаимодействия между нейронами сенсомоторной коры бодрствующего кролика - Журн. высш. нерв. деятельности., т. 43, N 6, 1993.
4. Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга. - М.: Наука, 1980. 184 с.
5. Дунин-Барковский В.Л., Маркин С.Н., Подладчикова Л.Н. Оценка вклада сложных и простых импульсов клеток Пуркинье в локальные потенциалы коры мозжечка. - Биофизика Т. 42, Вып. 2, 1996, сс. 516-521.
6. Куфлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу// М.: Мир, 1979. - 440 с.
7. Мещерский Р.М. Анализ нейронной активности.// М.: Наука, 1972. 224 с.
8. Микрокомпьютеры в физиологии. под ред. Фрейзера.// М.: Мир, 1990. - 383 с.
9. Пятигорский Б.Я., Зайтман Г.А., Черкасский В.Л., Чинаров В.А. Автоматизированный электрофизический эксперимент.// Киев: Наук. думка, 1985. - 216 с.
10. Dunin-Barkowski W.L., Larionova N.P. Computer simulation of the cerebellar cortex compartment// J.Biol.Cybernetics. 1985. V.51. №6. P.399.
11. Ito M. The cerebellum and neural control.// New York. Raven Press. 1984.
12. Marr D. A theory of cerebellar cortex.// J. Physiol. 1969. V.202. 14. P.437.

13. Sasaki, J.M. Bower, and R. Linas Multiple Purkinje cell recording in rodent cerebellar cortex// European J. of Neurosci. 1989. V.1. P.572.