

УДК 612.83+681.5

О. О. Шугуров

Днепропетровский национальный университет им. Олеса Гончара

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕЛИНЕЙНОСТЕЙ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ СПИННОГО МОЗГА МЕТОДОМ ПСЕВДОСЛУЧАЙНЫХ СТИМУЛОВ

Изучены переходные процессы интегративной системы на входе спинного мозга (СМ) кошки при активации периферических нервов псевдослучайными стимулами и регистрации потенциалов дорсальной поверхности (ПДП) СМ. Параметры системы оценивали путем нахождения ядер ряда Винера с учетом реакции СМ, предвиденной этим рядом. Найлены первые три ядра, которые позволили адекватно описать переходные процессы при формировании первых компонентов ПДП. Для описания работы нейронов, которые образуют N_2 - и N_3 -компоненты, необходимо использовать ядра более высокого порядка.

О. О. Шугуров

Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара

ИДЕНТИФИКАЦИЯ НЕЛИНЕЙНОСТЕЙ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ СПИННОГО МОЗГУ МЕТОДОМ ПСЕВДОВИПАДКОВИХ СТИМУЛІВ

Досліджено перехідні процеси інтегративної системи на вході спинного мозку (СМ) кішки при активації периферичних нервів псевдовипадковими стимулами та реєстрації спинномозкових потенціалів дорсальної поверхні (ПДП). Параметри системи оцінювали шляхом знаходження ядер ряду Вінера з урахуванням передбаченої таким рядом реакції СМ. Знайдено перші три ядра, які дозволили адекватно описати перехідні процеси при формуванні потоків вихідних сигналів (ПДП). Для опису роботи нейронів, що утворюють N_2 - та N_3 -компоненти, необхідно додатково використовувати ядра вищих ступенів.

O. O. Shugurov

Oles' Gonchar Dnipropetrovsk National University

NONLINEAR IDENTIFICATION OF NEURON SYSTEMS OF A SPINAL CORD BY THE METHOD OF PSEUDO-CASUAL STIMULI

We have investigated nonlinear properties of integrative system of a spinal cord (SC) of cats by the method of pseudo-casual stimulation of nerves as well as the evoked potentials (EP) of SC. Nonlinearity of target reaction was estimated by calculation of nuclei of a Viner series. We have found the first three nuclei, which enabled us to describe adequately N_1 -components and P-phase of EPSC. We have shown that for the descriptions of N_2 - and N_3 -components of EP one needs a calculation of nuclei of a high order.

Введение

Методы, предусматривающие использование кросскорреляционных функций, являются достаточно общим, прямым и мощным средством для решения задач идентификации многих биологических систем [9; 12]. Однако практическое применение белого шума во многом ограничено, поскольку последний физически не реализуем из-

за его бесконечной полосы частот и, следовательно, бесконечной мощности. На практике используют аппроксимирующие сигналы, которые проявляют свойства гауссового белого шума в некоторой приемлемой области [8]. Рассмотренный подход можно применять для достаточно широкого класса физиологических стационарных систем, которые имеют конечную память (когда время установления стационарного состояния конечно) [7; 9]. К такому классу можно отнести и интегративную систему регуляции на входе спинного мозга (СМ) [2].

В стандартном случае математическую модель исследуемой системы можно построить с помощью ряда Винера, представляющего собой иерархию функционалов (то есть функции, аргументом которых также являются функции) с возрастающими степенями [1; 11], причем сумма таких функционалов полностью описывает любую систему. Принимая во внимание то, что значение сигнала-реакции системы в заданный момент времени определяется минувшим значением сигнала-стимула, можно сказать, что понятие функционала используется для описания зависимости между стимулом и реакцией системы. Ядра, входящие в состав функционалов, зависят не от реакции системы на стимул, а от характеристик системы. Каждый следующий порядок ядра описывает степень ее нелинейности [10]. Поэтому указанные методы были использованы для идентификации интегративной входной системы на входе спинного мозга.

Материал и методы исследований

В наших исследованиях реакцию интегративной системы СМ оценивали по изменениям его потенциалов дорсальной поверхности (ПДП) [2]. По стандартной методике регистрировали потенциалы дорсальной поверхности (ПДП) СМ в области сегментов L₅–S₁. Периферические нервы *tibialis communis* и *peroneus communis* с силой 3 порога (П) стимулировали пачками псевдослучайных импульсов со случайной амплитудой в пределах 0,05 П. Импульсы формировали на ЭВМ с использованием крейта КАМАК (модули АЦП и ЦАП), и с помощью RND функции в теле управляющей программы [5]. Максимальный и минимальный период межимпульсных интервалов стимулов подбирались таким образом, чтобы они соответствовали нормальным физиологическим условиям, то есть $1\ 000 > T > 10$ мс (поскольку $T > 1\ 000$ мс рассматривали как одиночные стимулы, а при $T < 10$ мс – ПДП практически вырождаются).

Стимуляцию нерва проводили несколько раз подряд одинаковой псевдослучайной пачкой и таким образом накапливали значения изменения амплитуды реакции в одной реализации [3]. Далее делали построение математической модели системы (нахождение ядер системы с помощью ряда Винера).

Результаты

Стандартный белый шум состоит из составных функций любой частоты и амплитуды при нормальном распределении амплитуды сигнала. Можно говорить о том, что различные системы эквивалентны тогда и только тогда, когда они одинаково реагируют на сигнал в виде белого шума, поскольку и на любой другой сигнал они будут реагировать одинаково. Задача идентификации системы сводится к нахождению математической модели системы, реакция на белый шум которой совпадала бы с реакцией реальной системы. Члены ряда Винера ортогональны относительно сигнала, который является гауссовым белым шумом [1]. Поэтому, если ряд обрывается на n -м члене (как это бывает на практике), то полученная аппроксимация с помощью ядер $\{h_0, h_1, \dots, h_n\}$ является самой лучшей из соображений минимума среднеквадратической погрешнос-

ти. Следовательно, идентификация входной интегративной системы СМ по сути сводится к нахождению ее ядер.

Для нахождения ядер системы первичной интеграции сенсорных потоков на уровне СМ входов использованы псевдослучайные стимулы, созданные на ЭВМ и поданные на периферические нервы. Анализировали зарегистрированные ПДП (рис. 1).

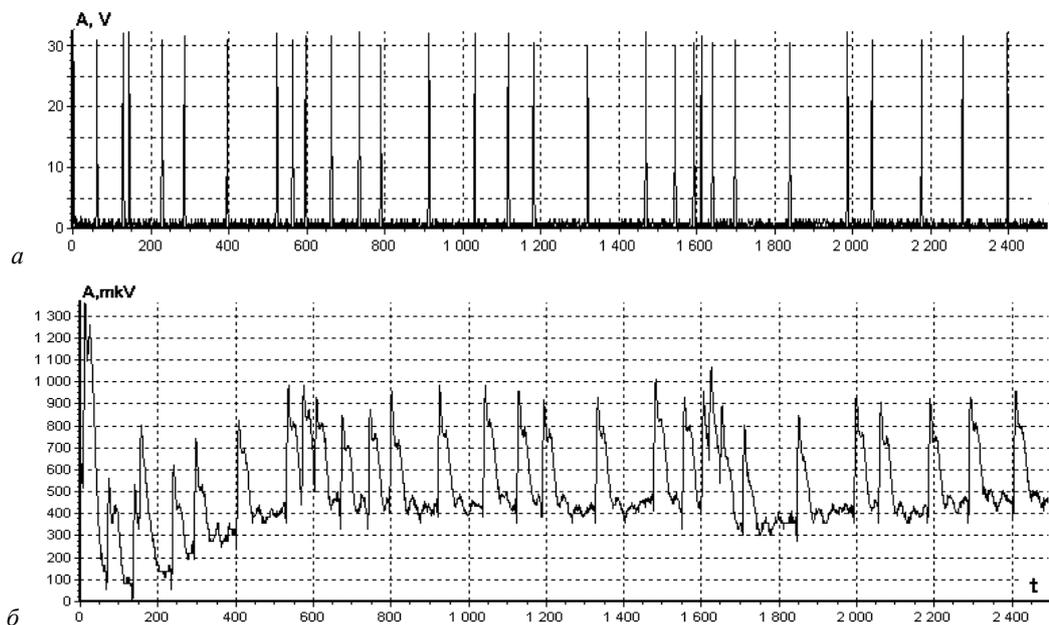


Рис. 1. Псевдослучайные стимулы (*a*), поданные на ТПВ, и зарегистрированная ответная реакция (ПДП) входной системы СМ (*б*): на *a* и *б* по оси *X* – время в дискретных точках (1 точка – 0,66 мс); по оси *Y* – напряжение в В и мкВ (для *a* и *б* соответственно)

Вычисление кросскорреляционных функций предполагает выполнение большого числа математических операций, причем это число быстро возрастает с увеличением порядка ядра [11]. Поэтому обычно ограничиваются несколькими членами разложения в ряд Винера и получают модель, описывающую исследуемую систему с приемлемой степенью точности. Что касается проблемы оценки статистических характеристик с допустимо малыми погрешностями, то обычно ее можно решить с помощью псевдослучайных сигналов, которые по природе своей являются периодическими [8; 11]. Следовательно, в каждом конкретном случае можно сделать выбор между широкополосным гауссовым белым шумом и псевдослучайным сигналом [8].

Поиск сигнала, использование которого позволило бы уменьшить естественную избыточность случайного квазибелого шума и в то же время сохранить необходимые свойства его автокорреляционных функций, привел к псевдослучайным (детерминированным периодическим) сигналам [11], которые близки по свойствам своих автокорреляционных функций псевдобелым шумам и легко генерируются в лабораторных условиях. Автокорреляционная функция второго порядка равна нулю в области, примыкающей к началу координат, что позволяет исключить статистические ошибки, однако автокорреляционные функции четных высоких порядков обладают недостатками, которые особенно проявляются в системах, имеющих нелинейности высоких степеней [10]. Поэтому в исследованиях использовали псевдослучайные сигналы, генерируемые на ЭВМ RND-функцией. Благодаря многократному повторению найденных последовательностей имелась возможность накапливать и усреднять регистрируемые данные

(см. рис. 1). Используемый в таких исследованиях стандартный набор случайных импульсов, поданных на стимулируемый нерв, задает «физиологически приемлемые» интервалы, свойственные нормальной работе нейронов СМ. При этом кривые изменения амплитуды одиночных ответов ПДП от межстимульных периодов хорошо описываются степенной функцией, свойственной графику изменения амплитуды N_1 -компонента при парной или ритмической стимуляции [6].

Для нахождения ядер систем, задействованных во входных и выходных структурах СМ, в наших опытах использован метод взаимных корреляций Ли-Шетцена [1]: на вход исследуемой системы подавали входные сигналы (псевдослучайные стимулы) $x(t)$ и регистрировали ее реакцию $y(t)$ на этот сигнал, затем проводили вычисление ядер системы. Обобщенно получено следующее:

а) ядро нулевого порядка h_0 представляет собою среднее значение реакции входной системы СМ на псевдослучайные импульсы;

б) ядро первого $h_1(\tau)$ порядка выражается через кросскорреляционную функцию входного сигнала (белого шума) и сигнала реакции. Ядро первой степени показало уровень линейных характеристик системы, времени задержки сигнала в системе, максимального нарастания и спада сигнала;

в) ядро второго порядка $h_2(\tau_1, \tau_2)$ позволило оценивать нелинейные характеристики входной интегративной системы (взаимодействие между значениями стимула предыдущих моментов времени по отношению к их влиянию на значение реакции в данный момент времени).

По аналогии, для оценки ядра n -го порядка необходимо получить кросскорреляционную функцию n -го порядка входного сигнала и той части сигнала ответной реакции, которая не описывается предыдущими $n-1$ функционалами.

Пусть $x(t)$ псевдослучайный сигнал – стимул (см. рис. 1а), тогда, применив его к изучаемой системе (СМ), получим на выходе ее реакцию $y(t)$ в виде набора псевдослучайных ПДП (см. рис. 1б). В данном случае амплитуды ПДП зависят в первую очередь от межстимульных интервалов в пачке. Ядром нулевого порядка h_0 для системы нейронов на входе СМ является значение среднего по $y(t)$, для ПДП (см. рис. 1б) $h_0 = 103,8$ мкВ. Следовательно, суммарный уровень ответной реакции возбуждения, выраженной в «негативности» (во всех исследованиях использовали такое расположение электродов, когда негативные компоненты ПДП относительно базисной линии были направлены вверх, позитивные – вниз) существенно меньше «позитивности» тормозных процессов.

Средней вычисленной реакцией системы является нулевой член ряда Винера $G_0 = h_0$. Поэтому на следующем этапе анализа из зарегистрированного сигнала $y(t)$ (ПДП) вычитали G_0 и получали $y_0(t)$ – реакцию с нулевым средним. Проведя анализ взаимной корреляции ϕ между ПДП с нулевым средним $y_0(t)$ и псевдослучайным сигналом-стимулом $x(t)$ по формуле [1]:

$$h_1(\tau) = (1/P)\phi_{yx}(\tau), \quad (1)$$

где P – мощность сигнала, получили ядро первого порядка $h_1(\tau)$ входной системы СМ (рис. 2а). Оценка ядра показала, что оно по своей форме и временным параметрам напоминает тренд развития ПДП, который можно получить при нанесении одиночного стимула на периферический нерв [2].

При следующем шаге анализа воздействовали математически псевдослучайным сигналом-стимулом $x(t)$ на ядро h_1 , и получили реакцию, предвиденную ядром первой степени – $G_1(t)$ (см. рис. 2б). Если из сигнала реакции с нулевым средним $y_0(t)$ вычтем

сигнал, описанный ядром первого порядка $G_1(t)$, то получим нелинейную часть реакции $y_1(t)$ (см. рис. 2б). Последняя, в основном, являясь непериодической функцией с небольшими всплесками и спадами, не имеет характеристической формы, за счет ортогональности может использоваться для последующего вычисления последующих ядер системы.

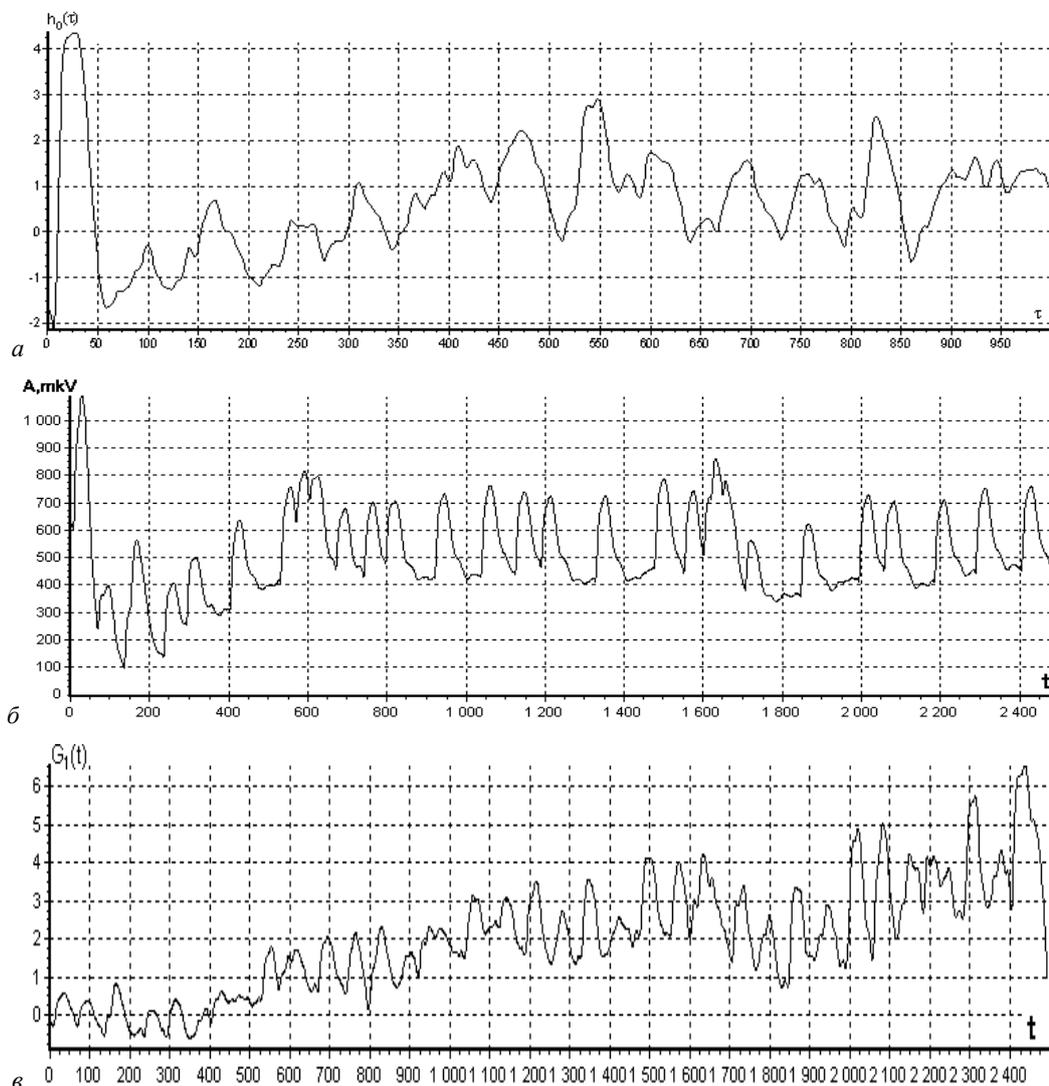


Рис. 2. Ядро первого порядка $h_1(\tau)$ системы (а), теоретическая реакция вычисленного ядра $G_1(t)$ (б) и нелинейная часть реакции $y_1(t)$ (в), оставшаяся после вычитания из сигнала – реакции ядра первого порядка $G_1(t)$ на входное воздействие: по оси Y – условные единицы, по оси X – время (1 000 точек = 660 мс); ввиду выхода реакции на уровень, близкий к постоянному, на а приведена только ее начальная часть (до 1 000 мс)

В дальнейшем, снова проводя анализ взаимной корреляции между нелинейной частью ПДП и сигналом-стимулом по формуле:

$$h_2(\tau_1, \tau_2) = \left(\frac{1}{2P^2} \right) \phi_{y_0xx}(\tau_1, \tau_2), \quad (2)$$

нашли ядро второго порядка $h_2(\tau_1, \tau_2)$ входной системы СМ (рис. 3).

Данное ядро показывает [4], как отвечает система на сдвиги стимулов по времени (τ_2) относительно предыдущих временных сдвигов (τ_1), то есть от своей предыстории. Такие взаимоотношения проявляют усиление (темный цвет) или ослабление (светлые области) ответной реакции на определенных временных интервалах, зависящих от нелинейных свойств системы.

Центральная косая линия реакции системы для ядра второго порядка соответствует варианту, когда сдвиги стимулов по времени для τ_2 и τ_1 равны между собой, то есть в любой момент времени группы стимулы «сливаются» в один случайный поток. В этом случае реакция системы на таком участке изменения соответствует ядру первого порядка (временные интервалы всплесков $h_1(\tau)$ приходятся на затемненные участки такой линии (рис. 3).

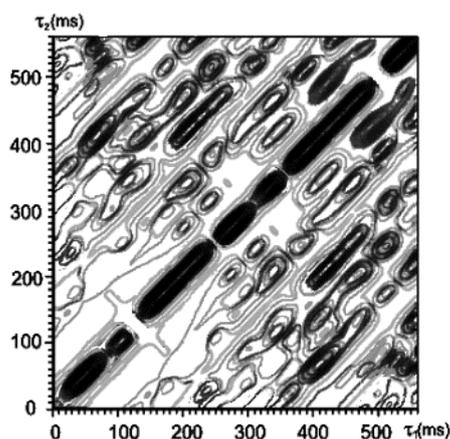


Рис. 3. Вычисленное ядро второго порядка $h_2(\tau_1, \tau_2)$ исследуемой интегративной системы на входе СМ: темные участки – усиление реакции (50...100 %), серые – малое усиление (0...50 %), светлые – ослабление дополнительной реакции (–100... –50 %), светло-серые – малое ослабление ответов (–50...0 %); построена по отношениям ответов на псевдослучайные сигналы-стимулы, сдвинутые на время τ_1 относительно сдвинутых ранее на время τ_2 (мс)

Фактически ядро второго порядка показывает, что можно предвидеть дополнительную реакцию биологической системы уже после нескольких стимулов, сдвинутых друг относительно друга на определенные (τ_1 и τ_2) периоды времени.

На коротких интервалах времени между тремя сигналами наблюдается определенное торможение каждого третьего ответа (светлые участки на рис. 3), в зависимости от предыстории (межимпульсным периодом между первым и вторым стимулом). Из графика видно, что при малых интервалах времени после первого стимула (до 100–200 мс) реакция на следующий (вплоть до 500 мс) будет иметь подавляющий характер (наличие преимущественно «светлых» областей на нижних и передних частях поверхности ядра).

На некоторых определенных интервалах наблюдается «нулевая реакция», связанная со спецификой процессов «угнетения – подкрепления». На больших интервалах между вторым и третьим стимулом, как правило, происходит усиление реакции на последний стимул (темные области). Усиление реакции может идти только на определенных интервалах времени (например, на 50–70 мс после 400 миллисекундной задержки после первого стимула), что связано как со свойствами передаточных характеристик нейронной группы N_1 -компонента, так и вторичным угнетением их активности со стороны поздних компонентов, активированных «предыдущим» воздействием.

Далее методом влияния сигналом-стимулом $x(t)$ на вычисленное $h_2(\tau_1, \tau_2)$ была получена вероятностная реакция системы, предвиденная ядром второго порядка $G_2(t)$. В соответствии с формулой, учитывающей нелинейные свойства системы, далее все ожидаемые реакции системы $G_0(t)$, $G_1(t)$, $G_2(t)$ суммировали, и в результате была получена ответная реакция на входе СМ (в виде ПДП), предвиденная всеми тремя ядрами Винера (рис. 4).

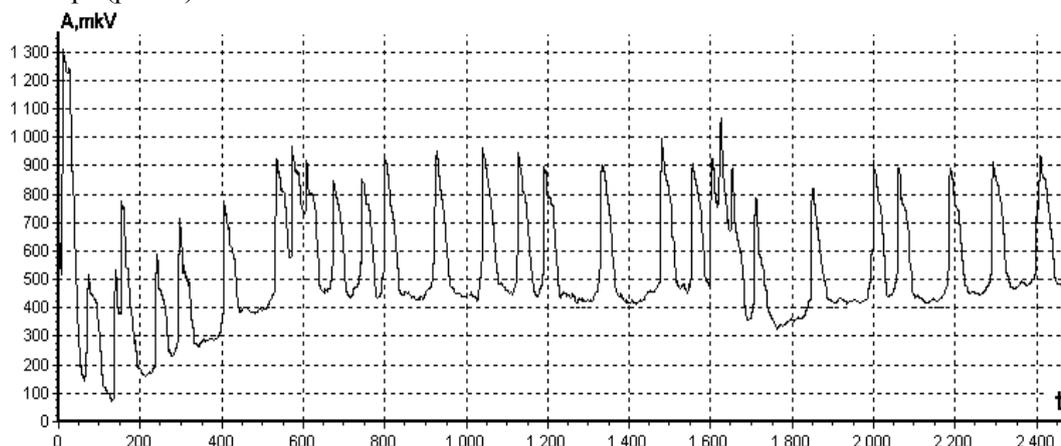


Рис. 4. Реакция регуляторной системы СМ, предвиденная первыми тремя ядрами ряда Винера

Сравнение ожидаемой реакции (рис. 4) и реальных регистраций потенциалов СМ (см. рис. 1б) показало, что полученные ядра достаточно точно описывают реакцию на уровне первых негативных компонентов ПДП. Второй компонент проявляется в небольшой степени и нуждается в отработке ряда Винера на основе ядер более высокого порядка (третьего и выше).

Обсуждение и выводы

В целом, даже первые три ядра ряда Винера описывают ожидаемую реакцию системы (рис. 4) достаточно близко к набору потенциалов, полученных в эксперименте (рис. 1б). Отличие этих данных прежде всего в малом присутствии амплитудного вклада в вычисленные ПДП для N_2 -компонента. Однако с точки зрения «интегрального уровня» каждого ответа в пачке, очевидно, что он близок к таковому для исследуемых ответов. С другой стороны, нейроны N_2 -компонента – сегментарные и полисинаптические клетки, связанные с относительно медленными волокнами $A_{\chi\delta}$ и подверженные угнетению со стороны системы пресинаптического контроля. Их электротонические проявления являются нелинейными на фоне нелинейных изменений в системе быстрых волокон A_β , связанных с нейронами N_1 -компонента и, вероятно, полный учет состава ПДП требует вычисления ядер третьего порядка и выше, что теоретически возможно.

Таким образом, по сравнению с другими методами анализа нелинейных систем (например, с методом фазовой плоскости или гармонической линеаризации), метод белого шума может быть применен для описания любой достаточно сложной физиологической системы.

Найденные математические параметры (ядра системы), которые имеют определенный функциональный смысл, позволяют анализировать эффективность работы первичного кодирования афферентных сигналов. Указанные параметры включают информацию о свойствах и структуре регуляторной системы на входе СМ.

Данные анализа позволили распознать нелинейность входной системы регуляции и вычислить точные параметры такой нелинейности. Подход позволяет значительно упростить проблему оценки реакции системы на конкретные потоки разрядов при использовании всего нескольких межстимульных интервалов.

Для описания относительно простой системы первичного спинального взаимодействия, функционирующего на основе отрицательной обратной связи (два главных компонента ПДП – N_I и P -волна), достаточно адекватно описывают три первых ядра ряда Винера. Для расширения результатов на полисинаптические реакции необходимо привлекать ядра более высокого порядка. Найденные ядра позволяют строить модели системы, реакция которой достаточно близка к «естественной» (что видно по идентичности регистрируемых и математически предсказанных ответов), и использовать такие модели для оценки влияния внешних и внутренних возмущающих факторов на мозговые структуры.

Библиографические ссылки

1. **Мармарелис П.** Анализ физиологических систем. Метод белого шума / П. Мармарелис, В. Мармарелис. – М. : Мир, 1981. – 480 с.
2. **Шугуров О. А.** Вызванные потенциалы спинного мозга / О. А. Шугуров, О. О. Шугуров. – Д. : Наука і освіта, 2006. – 319 с.
3. **Шугуров О. О.** Применение упреждающего усреднения при исследовании вызванных потенциалов мозга / О. О. Шугуров, О. А. Шугуров // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 619–622.
4. **Шугуров О. О.** Идентификация нелинейностей регуляторных нейрональных систем спинного мозга с помощью белого шума // Сучасні питання фізіол. та мед. Матер. Всеукр. наук. конф. – Д.: Вид-во Дніпропетр. ун-ту, 2007. – С. 107.
5. **Шугуров О. О.** Управление частотными режимами стимулятора с помощью ЭВМ / Компьютерная медицина – 2007. Матер. Междунар. научно-практ. конф. // Клиническая информатика и телемедицина. – 2008. – Т. 4, № 5. – С. 152.
6. **Шугуров О. О.** Частотні параметри масових потенціалів спинного мозку при ритмічній стимуляції шкірних нервів // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Біологія. Екологія. – 2007. – Вип. 15, т. 1. – С. 209–215.
7. **Mancini M.** White noise analysis of temporal properties in simple receptive fields of cat cortex / M. Mancini, B. C. Madden, E. C. Emerson // Biol. Cybern. – 1990. – Vol. 63. – P. 209–219.
8. **Marmarelis V. Z.** Identification of nonlinear systems through multi-level random signals // Proc. 1st Symp. on Testing and Identification of Nonlinear Systems. – Pasadena, California: California Institute of Technology, 1975. – P. 106–124.
9. **Marmarelis V. Z.** Nonlinear dynamic modelling of physiological system. – Hoboken, NJ: Wiley Interscience, 2004. – 541 p.
10. **Neri P.** Estimation of nonlinear psychophysical kernel // J. Vision. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 82–91.
11. **Nykamp D. Q.** Full identification of a linear-nonlinear system via cross-correlation analysis / D. Q. Nykamp, D. L. Ringach // J. Vision. – 2002. – Vol. 2, N 1. – P. 1–11.
12. **Wu M. C.-K.** Complete functional characterization of sensory neurons by system identification / M. C.-K. Wu, S. V. David, J. L. Gallant // An. Rev. Neurosci. – 2006. – Vol. 29. – P. 477–505.

Надійшла до редколегії 01.02.2010