

УДК 577.38+ 577.352.54

С. А. Кочубей

Днепропетровский национальный университет им. Олеса Гончара

ОСОБЕННОСТИ РАСЧЕТА КОЭФФИЦИЕНТА СИНХРОНИЗАЦИИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Рассмотрены особенности расчета коэффициента синхронизации колебаний в моделях нейронных сетей мозга. Метод расчета синхронизации основан на кросс-корреляции времен потенциалов действия любых пар нейронов. Недостатком этого метода является способ выбора длительности временного интервала, с помощью которого происходит перевод последовательности генерации потенциалов действия в нейронах сети в бинарный цифровой формат с последующим расчетом величины кросс-корреляции. С использованием принципа оптимизации, позволяющего наиболее точно различать степень синхронизации колебаний в сети, разработан метод определения «оптимальной» величины данного временного интервала.

С. А. Кочубей

Дніпропетровський національний університет ім. Олеса Гончара

ОСОБЛИВОСТІ РОЗРАХУНКУ КОЕФІЦІЕНТА СИНХРОНІЗАЦІЇ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ

Розглянуто особливості розрахунку коефіцієнта синхронізації коливань у моделях нейронних мереж мозку. Метод розрахунку синхронізації базується на крос-кореляції часу потенціалів дії будь-яких пар нейронів. Недолік цього методу – спосіб вибору тривалості часового інтервалу, за допомогою якого відбувається переведення послідовності генерації потенціалів дії у нейронах мережі у бинарний цифровий формат із наступним розрахунком величини крос-кореляції. Із використанням принципу оптимізації, який дозволяє найточніше розрахувати ступінь синхронізації коливань у мережі, розроблено метод визначення «оптимальної» величини даного часового інтервалу.

S. A. Kochubey

Oles' Gonchar Dnipropetrovsk National University

PECULIARITIES OF CALCULATION OF THE SYNCHRONIZATION COEFFICIENT IN NEURONAL NETWORKS

The peculiarities of calculation of the synchronization coefficient in the brain neuronal network are discussed. The synchronization analysis is based on the cross-correlation of the action potential time for any pairs of neurons. The limitation of the method is a way of choosing the duration of time interval. It is used for transformation of the sequence of action potential chain to the binary numerical format with the following cross-correlation value calculation. Using optimization principle, which helps to define the network degree of synchronization exactly, we developed a method of the “optimal” time interval value determination.

Введение

В настоящее время большое значение в ходе исследования электрической активности головного мозга имеет изучение процесса возникновения синхронных электрических колебаний. Синхронные разряды нейронов регистрируются в различных струк-

турах мозга (таламусе, сенсорных системах [6], корковом центре обоняния [7], неокортексе [5], гиппокампе [2]) и, как было показано в ходе различных исследований, они играют ключевую роль в процессах перцепции, выборочного внимания [4; 9] и рабочей памяти [3; 8]. Нарушения механизма генерации синхронных колебаний являются одним из симптомов у пациентов больных шизофренией [11].

Одним из механизмов, обеспечивающих генерацию синхронных колебаний с частотой 30–120 Гц, соответствующих гамма-ритму, является шунтирующая задержка в сетях интернейронов гиппокампа, связанных между собой ГАМКэргическими синапсами. Шунтирующими называют синапсы, чей потенциал реверсии лежит в диапазоне между порогом возбуждения интернейрона и потенциалом покоя. Для детального изучения процессов синхронизации в нейронных сетях используют метод математического моделирования с построением соответствующей компьютерной модели той или иной сетевой структуры. Структурной единицей таких сетей служат модели одиночных нервных клеток, которые описывают динамику реальных нейронов вместе с их синаптическими связями. В качестве входного сигнала используется либо постоянное тоническое возбуждение, либо возбуждение, вызванное стохастической динамикой возбуждающих синапсов. В результате работы сети при достаточном внешнем возбуждении каждый из образующих ее интернейронов генерирует определенную последовательность потенциалов действия (ПД). Сетевую динамику традиционно представляют растрограммой (рис. 3а) – графиком, по оси ординат которого откладывается порядковый номер нейрона в сети, а по оси абсцисс – время генерации ПД этим нейроном. Такая растрограмма позволяет визуально оценить степень синхронизации колебаний в сети – при слабой синхронизации растрограмма представляет собой хаотический набор точек, а при сильной – серию упорядоченных точек, лежащих на вертикальной линии. Каждая линия отображает короткий промежуток времени, в течение которого большинство нейронов в сети сгенерировали разряд, тем самым обеспечив синхронную активность всей модели.

Однако для качественного анализа степени синхронизации колебаний в сети недостаточно лишь визуальной картины на растровом графике. Так, может вызывать затруднение оценка процентного количества нейронов, сгенерировавших синхронный разряд: при рассмотрении полученных выходных растрограмм может создаваться впечатление, что колебания синхронны, но при этом значительная часть нейронов в сети не сгенерировали ПД и поэтому такие колебания в сети нельзя считать синхронными. Следовательно, для количественной оценки колебаний вычисляют коэффициент синхронизации сети (k).

Как правило, на практике используется метод расчета, основанный на нормированной кросс-корреляции сигналов различных пар нейронов i и j в сети [12], каждый из которых может генерировать последовательность ПД (см. рис. 1а). В этом подсчете вначале вычисляется частота колебаний ПД для каждого из n нейронов в сети как обратная величина среднему межпиковому интервалу и находится средняя частота колебаний во всей сети f_{net} :

$$f_{net} = \frac{\sum_{i=1}^n f_i}{n} \quad (1)$$

Весь временной интервал, для которого вычисляется коэффициент синхронизации, разбивается на K равных отрезков, длительностью $\tau = \alpha / f_{net}$ (см. рис. 1а, пунктирная линия). На каждом K -отрезке факт генерации ПД для пары нейронов определяется в бинарном формате X : $X(l) = 1$ – если в текущем временном интервале l -й нейрон гене-

рирует ПД, и $X(l) = 0$ – если ПД не достигнут (соответственно $Y(l) = 1$ и $Y(l) = 0$ для второго нейрона). Тогда для каждой пары i -го и j -го нейронов парный коэффициент синхронизации определяется следующей формулой:

$$k_{ij}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^k X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^k X(l) \sum_{l=1}^k Y(l)}}. \quad (2)$$

Для случая, проиллюстрированного на рисунке 1, коэффициент синхронизации будет составлять:

$$k_{ij}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^k X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^k X(l) \sum_{l=1}^k Y(l)}} = \frac{1*1+0*1+1*0+1*1+1*0}{\sqrt{(1+0+1+1+1)*(1+1+0+1+0)}} = \frac{1}{\sqrt{3}}. \quad (3)$$

Коэффициент синхронизации всей сети k находится в результате усреднения коэффициентов k_{ij} всех пар нейронов.

При таком методе расчета важную роль играет значение параметра α , определяющего длительность временного интервала τ , который, в свою очередь, является ключевым при переводе колебаний потенциала в бинарную последовательность. Если параметр α слишком большой, то в один и тот же временной интервал τ будут попадать ПД с существенно различными временами генерации, то есть фактически синхронизация в сети отсутствует, а коэффициент синхронизации при таком широком интервале будет большим. При слишком малых значениях α получим достаточно узкий временной интервал τ , в результате чего даже незначительные сдвиги в моментах генерации ПД приведут к тому, что ПД будут попадать в разные временные интервалы τ , а значит, коэффициент синхронизации будет низким при видимой синхронности сети.

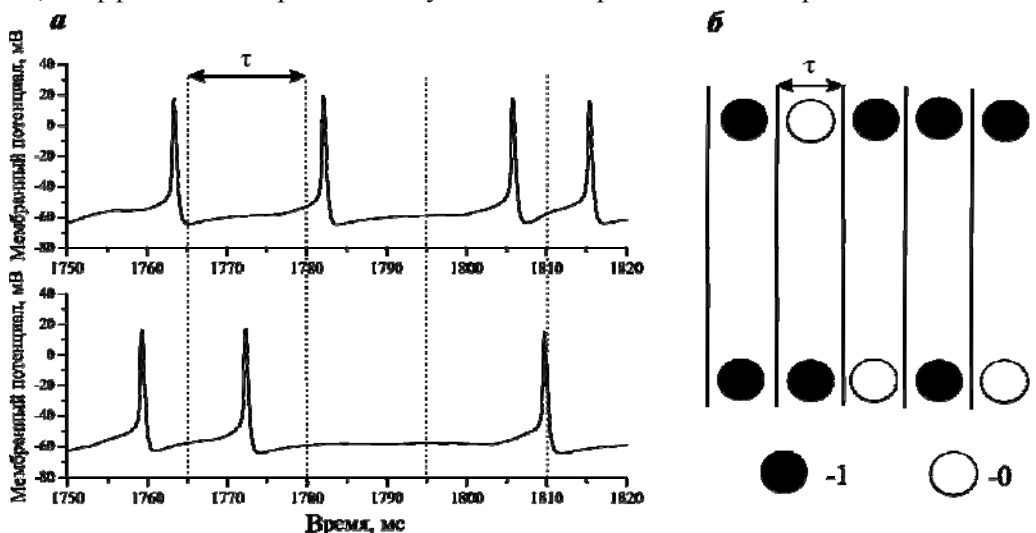


Рис. 1. Пример представления последовательности потенциалов действия, генерируемых двумя нейронами в сети (а), бинарным кодом (б) $X(l)$ и $Y(l)$:

если потенциал действия находится в пределах данного интервала – бинарный код равен 1, в обратном случае – 0

Обычно параметр α равен 0,1 [1; 10]. Однако иногда его значения варьировали от 0 до 1 [12]. Не было проведено обоснование критерия выбора параметра α , который бы позволил провести расчет коэффициента синхронизации в сети с наибольшей точно-

стью. Цель данной работы – оценить влияние величины параметра α на значение коэффициента синхронизации k колебаний потенциалов в модели нейронной сети.

Материал и методы исследований

В качестве модели нейронной сети, для которой рассчитывался коэффициент синхронизации колебаний, использована двухслойная модель (рис. 2а), первый слой которой представлял собой пирамидные нейроны слоя C_1 гиппокампа (см. рис. 2а, 1), а второй – кольцевую модель (см. рис. 2а, 2), состоящую из 200 интернейронов зубчатой извилины гиппокампа [10]. Нейроны первого слоя генерировали стохастический сигнал, передаваемый через возбуждающие синапсы во все интернейроны второго слоя, которые в ответ на это возбуждение способны генерировать последовательности ПД. Преобразование стохастического сигнала в последовательность потенциалов действия удобно рассмотреть с помощью растрограммы колебаний для пары нейронов – пирамидного и интернейрона (см. рис. 2б). Каждый интернейрон в пределах второго слоя соединен с 50 % своих ближайших соседей с вероятностью 0,57. Связь между ними осуществляется с помощью шунтирующих синапсов, чей потенциал реверсии находится в диапазоне между потенциалом покоя и порогом потенциала действия ($E_{syn} = -60$ мВ), что позволяет такой нейронной сети генерировать колебания с высоким уровнем синхронизации [10].

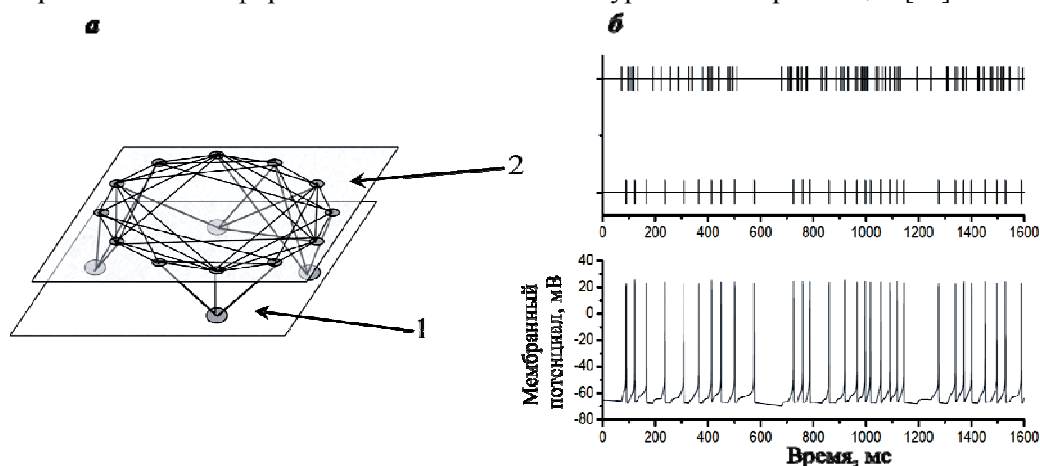


Рис. 2. Изображение модели сети и пример ее работы:

- а – модель двухслойной сети нейронов: 1 – пирамидные нейроны слоя C_1 гиппокампа, 2 – интернейроны (корзинчатые клетки зубчатой извилины гиппокампа);
- б – растрограмма последовательности стохастических возбуждающих импульсов и ответных ПД в интернейронах (соответственно верхняя и нижняя растрограммы) и отображение ответных ПД в виде колебаний мембранного потенциала (нижний график)

Стохастический возбуждающий сигнал, генерируемый нейронами первого слоя, описывался при помощи случайного пуассоновского процесса. Основным параметром этого сигнала служит средняя частота синаптического возбуждения f_{ex} , зависящая от среднего интервала времени между двумя последовательными ПД. Изменяя значение частоты f_{ex} и величину синаптической проводимости g_{syn} возбуждающего синапса, связывающего между собой нейроны первого и второго слоев, тем самым моделируем величину постсинаптических токов, входящих в интернейроны второго слоя. В результате интернейроны второго слоя сети генерировали последовательность ПД с разной степенью синхронизации. Подобная модель сети позволила исследовать зависимость коэффициента синхронизации k от параметра α для разной сетевой синхронизации.

Результаты и их обсуждение

Вначале исследовали сеть без синхронизации. Значение шунтированной синаптической проводимости приравняли к $g = 0$, а на ее вход подавался стохастический возбуждающий сигнал. В результате выходные сигналы сети были полностью рассинхронизированы (рис. 3а, 1). Параметр α изменяли в диапазоне от 0,01 до 1, при этом каждый раз производилось вычисление коэффициента синхронизации колебаний k для полученного выходного сигнала. В результате построен график зависимости коэффициента синхронизации от величины параметра α (рис. 3б, 1). Эта зависимость близка к линейной, коэффициент синхронизации возрастает с ростом параметра α . При низких значениях α коэффициент синхронизации близок к 0, что соответствует действительности (см. растрограмму колебаний). Однако с ростом параметра α коэффициент синхронизации также возрастает и стремится к 1, что не соответствует реальности, так как сеть полностью десинхронизована.

В последующих экспериментах величина проводимости шунтирующих синапсов возвращена к начальному значению, что позволило нейронной сети под влиянием стохастического синаптического возбуждения генерировать синхронизированные колебания. На вход сети подан синаптический сигнал со средней частотой $f_{ex} = 75$ Гц и проводимостью $g_{syn} = 1,5$ нСм. В результате сеть демонстрировала колебания с низкой степенью синхронизации (рис. 3а, 2). Далее, меняя параметр α , вычисляем коэффициент синхронизации для этой конкретной реализации сети и строим график зависимости k от α . (см. рис. 2б, 2). Как видно на графике, характер поведения кривой практически не изменяется по сравнению с первым экспериментом. Однако, начиная со значения $\alpha = 0,7$, наблюдается уменьшение угла наклона кривой. При следующем эксперименте уменьшили проводимость до 0,5 нСм, а частоту увеличили до 150 и 400 Гц (см. рис. 3а, 3 и 4 соответственно). При этих параметрах сеть начинала генерировать видимые синхронные колебания. Как и раньше, коэффициент синхронизации увеличивался с ростом параметра α (см. рис. 3б, линии 3 и 4 соответственно), но скорость возрастания уменьшилась, зависимость стала нелинейной, что видно по графику. При $\alpha \rightarrow 1$ коэффициент синхронизации стремится к 0,8.

В последующих экспериментах проводимость шунтирующих синапсов возвращена к начальному значению, что позволило нейронной сети под влиянием стохастического синаптического возбуждения генерировать синхронизированные колебания. На вход сети подан синаптический сигнал со средней частотой $f_{ex} = 75$ Гц и проводимостью $g_{syn} = 1,5$ нСм. Сеть демонстрировала колебания с низкой степенью синхронизации (см. рис. 3а, 2). Меняя параметр α , вычисляем коэффициент синхронизации для конкретной реализации сети и строим график зависимости k от α . (см. рис. 2б, 2). Характер поведения кривой практически не изменился по сравнению с первым экспериментом. Однако, начиная со значения $\alpha = 0,7$, наблюдается плавное уменьшение наклона кривой. Затем мы уменьшили проводимость до 0,5 нСм, а частоту увеличили до 150 и 400 Гц (см. рис. 3а, 3 и 4 соответственно). При этих параметрах сеть начинала генерировать видимые синхронные колебания. Как и раньше, коэффициент синхронизации увеличивался с ростом параметра α (см. рис. 3б, линии 3 и 4 соответственно), но скорость возрастания уменьшилась, зависимость стала нелинейной. При $\alpha \rightarrow 1$ коэффициент синхронизации стремится к 0,8.

При частоте синаптического возбуждения $f_{ext} = 750$ Гц и синаптической проводимости 0,5 и 0,1 нСм (см. рис. 3а, 5 и 6 соответственно) колебания в сети имели высокую степень синхронизации, что видно из соответствующих растрограмм. При этом коэффициент синхронизации резко возрастал с ростом параметра α в диапазоне $\alpha = 0,01 \div 0,25$, затем нелинейность зависимости k от α уменьшалась, и, начиная с $\alpha = 0,5$, практически не зависит от α и находится на уровне 0,85 и 0,90 соответственно для $g_{syn} = 0,5$ нСм и $g_{syn} = 0,1$ нСм.

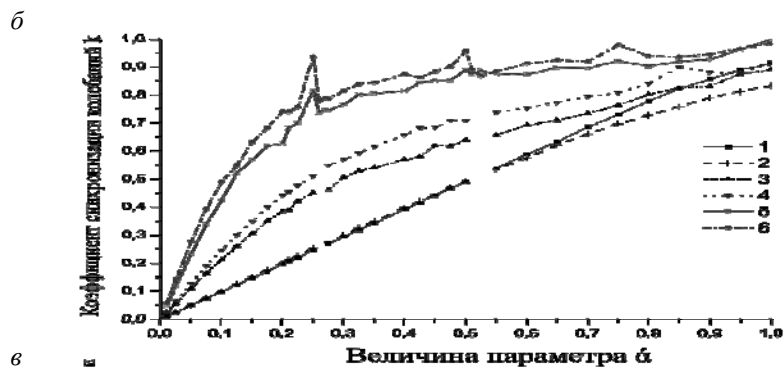
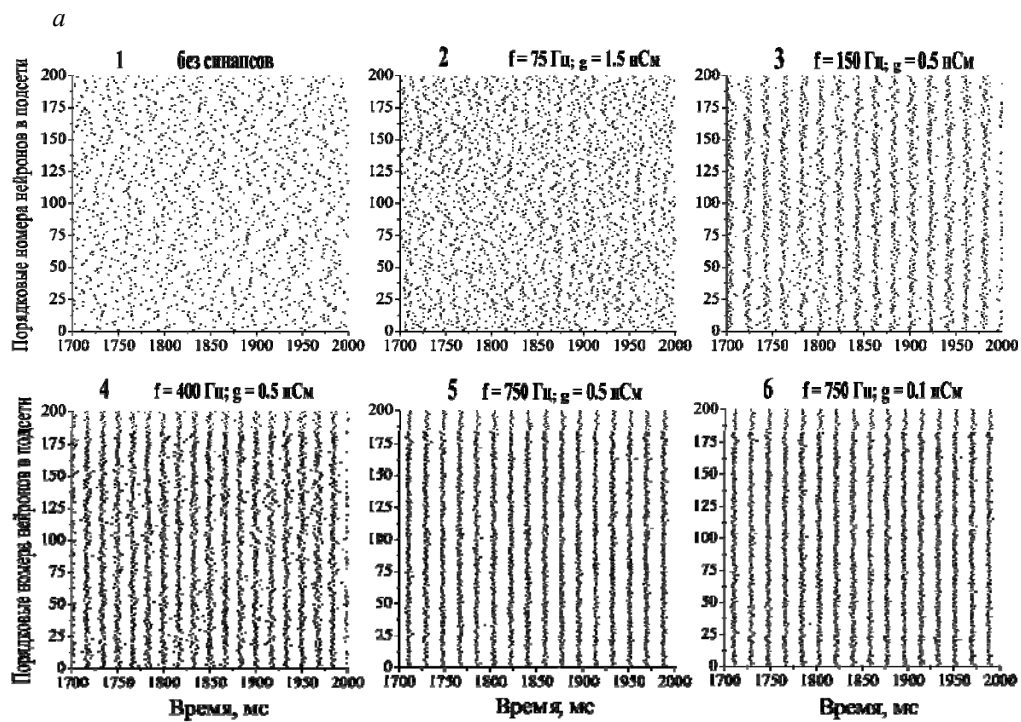


Рис. 3. Результаты работы модели при различных входных параметрах и их анализ:
a – растрограммы (1–6) колебаний нейронной сети при различных входных параметрах: средней частоте синаптического возбуждения f_{ex} и синаптической проводимости g_{syn} ;
б – зависимость коэффициента синхронизации колебаний в сети интернейронов от величины параметра α ; *в* – зависимость от α разности коэффициента k для случаев с различной степенью синхронизации (a_2 – a_6) и случая с полностью рассинхронизированной сетью (a_1); числа в легендах для *б* и *в* соответствуют номерам растрограмм в пункте *a*

Полученные результаты наглядно демонстрируют то, что выбор параметра $\acute{\alpha}$ играет ключевую роль при расчете коэффициента синхронизации колебаний в сети. Необоснованно использовать большие значения $\acute{\alpha} > 0,5$, так как полученное при этом k будет всегда большим, независимо от степени синхронизации сети. Это объясняется тем, что в широком интервале τ , определяемом параметром $\acute{\alpha}$, один и тот же интервал может охватывать времена генерации ПД даже при большой разности фаз между ними. Следовательно, если рассматривать формулу (2), знаменатель остается неизменным при любом параметре $\acute{\alpha}$, а числитель будет увеличиваться с увеличением $\acute{\alpha}$. При малых значениях $\acute{\alpha} (< 0,1)$ длительность интервала τ настолько мала, что наблюдается очень большая синхронизация в сети, когда разность фаз в последовательности ПД для разных нейронов практически отсутствует. ПД пары нейронов смогут оказаться в одном временном интервале, а, значит, увеличить значение коэффициента синхронизации. Однако остается неясным критерий выбора оптимального параметра $\acute{\alpha}$. Для оптимизации выбора параметра $\acute{\alpha}$ предложен метод, основанный на использовании разности коэффициентов синхронизации при одинаковых значениях $\acute{\alpha}$ для случаев, когда синхронизация в сети наблюдалась, и случая с полной рассинхронизацией в сети (при отключении шунтирующих синапсов, см. рис. 3а, 1). В результате установлена зависимость разности коэффициентов синхронизации от параметра $\acute{\alpha}$, позволяющая определить, при каком значении (см. рис. 3в) существует наибольшая разность. Из полученных результатов видно, что максимальная разность между соответствующими коэффициентами синхронизации наблюдается при $\acute{\alpha} = 0,25$. Следовательно, при использовании данного значения параметра $\acute{\alpha}$ можно наиболее четко различить фактическую степень синхронизации колебаний в сети.

Выводы

Проблема изучения процессов генерации синхронных колебаний в нейронных сетях головного мозга является актуальной как для современной нейронауки, так и для медицины. Из-за сложности постановки реальных экспериментов значительную роль в этом процессе играют модельные исследования при помощи построения компьютерных моделей реальных нейронных сетей. При этом важным является вопрос точной количественной оценки степени синхронизации в сети. Наиболее распространенным способом для нахождения коэффициента синхронизации служит метод, основанный на вычислении кросс-корреляции для пар нейронов, с предварительным представлением последовательностей потенциалов действий в бинарном формате. При этом важную роль играет принцип выбора длительности временного интервала $\tau = \acute{\alpha}/f_{net}$, с помощью которого происходит перевод ПД в бинарный формат, где $\acute{\alpha}$ – переменный параметр, а f_{net} – средняя частота колебаний в сети.

В работе показано влияние параметра $\acute{\alpha}$ (при прочих равных условиях) на величину коэффициента синхронизации, разработан метод, позволяющий определить оптимальную величину $\acute{\alpha}$, при которой возможно наиболее четко разграничить колебания в сети по степени их синхронизации. Такая величина составила $\acute{\alpha} = 0,25$.

Библиографические ссылки

1. **Bartos M.** Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21, N 8. – P. 2687–2698.
2. **Bartos M.** Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks / M. Bartos, I. Vida, V. Frotscher // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, N 20. – P. 13222–13227.

3. **Bertrand O.** Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation / O. Bertrand, C. Tallon-Baudry // *Int. J. Psychophysiol.* – 2000. – Vol. 38, N 3. – P. 211–223.
4. **Fries P.** Finding Gamma / P. Fries, R. Scheeringa, R. Oostenveld // *Neuron.* – 2008. – Vol. 58, N 3. – P. 303–305.
5. **Long M. A.** Abrupt maturation of a spike-synchronizing mechanism in neocortex // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25, N 32. – P. 7309–7316.
6. **Ritz R.** Synchronous oscillatory activity in sensory systems: new vistas on mechanisms / R. Ritz, T. J. Sejnowski // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 1997. – Vol. 7, N 4. – P. 536–546.
7. **Saghatelian A.** Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation // *Neuron.* – 2005. – Vol. 46, N 1. – P. 103–116.
8. **Tallon-Baudry C.** Oscillatory gamma-band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, N 2. – P. 722–734.
9. **Van Der Werf J.** Gamma-band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, N 34. – P. 8397–8405.
10. **Vida I.** Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates / I. Vida, M. Bartos, P. Jonas // *Neuron.* – 2006. – Vol. 49, N 1. – P. 107–117.
11. **Vierling-Claassen D.** Modeling gaba alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment // *J. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 99, N 5. – P. 2656–2671.
12. **Wang X. J.** Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model / X. J. Wang, G. Buzsaki // *J. Neurosci.* – 1996. – Vol. 16, N 20. – P. 6402–6413.

Надійшла до редакції 15.08.2009