



Харченко Александр Андреевич

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛАСТЕРНОЙ
СИНХРОНИЗАЦИИ И ИНТЕГРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СЕТИ
С ПРИЛОЖЕНИЕМ К НЕЙРОННЫМ АНСАМБЛЯМ МОЗГА**

Специальность 05.13.18 – Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ
Специальность 01.04.03 – Радиофизика

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Саратов 2019

Работа выполнена в автономной некоммерческой организации высшего образования «Университет Иннополис»

Научные руководители: доктор физико-математических наук, профессор
Храмов Александр Евгеньевич

кандидат физико-математических наук
Максименко Владимир Александрович

Официальные оппоненты: Масленников Олег Владимирович.
кандидат физико-математических наук.,
научный сотрудник Отдела нелинейной
динамики, ИПФ РАН, г. Нижний Новгород,

Прохоров Михаил Дмитриевич,
доктор физико-математических наук,
профессор РАН, главный научный сотрудник,
СФ ИРЭ имени В.А. Котельникова РАН,
г. Саратов

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования «Национальный
исследовательский Нижегородский
государственный университет
им. Н.И. Лобачевского»

Защита состоится «3» октября 2019 г. в 13.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.242.08 при ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.» по
адресу: 410054. г. Саратов, ул. Политехническая. 77. корп. 1, ауд. 319.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО
«Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»
и на сайте www.sstu.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



С.А. Корчагин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Исследование процессов синхронизации в сложных сетях является активно развивающимся научным направлением в информатике, радиофизике, биофизике и нейронауке. Особый интерес представляет анализ режима кластерной синхронизации, соответствующий формированию групп (кластеров) синхронизованных элементов (узлов). Подобный режим наблюдается в адаптивных сетях – системах, в которых структура межэлементных связей меняется во времени в соответствии с динамикой элементов. В частности, изменение структуры связей характерно для нейронных сетей головного мозга.

Анализу процессов кластерной синхронизации в сложных сетях посвящено большое количество публикаций, в том числе работы A.-L. Barabási, B. Barzel, S. Boccaletti, J. Kurth, Y. Moreno, A. N. Pisarchik, Z. Wang, В.И. Некоркина, В.Б. Казанцев, Г.В. Осипова, В.И. Пономаренко, М. Д. Прохорова, А.Е. Храмова и др. В данных работах исследование сложных сетей осуществляется, как правило, путем построения и анализа соответствующих математических моделей. При этом для описания динамики сети в целом используются данные о динамике отдельных элементов и межэлементных связей. Динамика отдельных элементов сети и межэлементных связей характеризует поведение сети на микроскопическом уровне. Наряду с микроскопическими характеристиками состояние сети может быть описано при помощи интегральных сигналов, которые представляют собой усредненную активность отдельных групп элементов сети или всей сети в целом.

При исследовании сетей с большим числом взаимодействующих элементов имеется только интегральная информация, в то время как информация о поведении сети на микроскопическом уровне оказывается недоступной. Типичным примером является анализ нейронных ансамблей головного мозга. В данном случае интегральными сигналами являются сигналы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или магнитоэнцефалограммы (МЭГ), отражающие коллективное поведение больших групп (кластеров) нейронов. Сигналы ЭЭГ и МЭГ характеризуются нестационарной частотно-временной структурой и представляют собой совокупность электромагнитных колебаний, генерируемых нейронными ансамблями в различных частотных диапазонах.

Анализу нейронной динамики, основанному на интегральных сигналах активности мозга, посвящены работы G. Buzsáki, P. Fries, G. van Luijtelaar, А.Я. Каплана, А.А. Фролова, М. Лебедева, А.Е. Осадчего, Е.Ю. Ситниковой, А.Е. Храмова и др. В данных работах, как правило, исследуются режимы

нейронной активности, характеризующиеся определенными спектральными свойствами сигналов ЭЭГ и МЭГ. В то же время известно, что нейронные ансамбли мозга одновременно вовлечены в различные процессы (например, обработка информации и принятие решений). При этом в сети головного мозга формируются кластеры, которым соответствуют различные частотно-временные свойства интегральных сигналов. В данном направлении остаются неизученными вопросы, касающиеся определения количества кластеров в нейронной сети и их размеров с использованием регистрируемых интегральных сигналов. Решению данных задач имеет большое значение при изучении патологической активности, например эпилепсии, для анализа размеров популяций нейронов лобной коры (поверхности мозга) и таламуса (внутренней области мозга) головного мозга, вовлекаемых в формирование эпилептического приступа.

Таким образом, актуальной задачей является разработка математического аппарата (моделей и численных методов) для оценки количества сформированных кластеров в нейронной сети головного мозга и размеров нейронных популяций, вовлекаемых в данные кластеры, основываясь на регистрируемых интегральных сигналах.

Целью работы является развитие методов математического моделирования, алгоритмов и комплексов программ для оценки количества сформированных кластеров и их размеров в сетях элементов, в частности нейронных ансамблях головного мозга, основываясь на регистрируемых интегральных сигналах.

Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи:

1. Построение математической модели сети осцилляторов Курамото с адаптивными связями для изучения процессов формирования и динамики синхронных кластеров.
2. Изучение возможности использования интегральных сигналов для оценки синхронной динамики сети осцилляторов без использования информации о динамике всех ее элементов.
3. Разработка комплекса программ для исследования сетей со сложной топологией связей.
4. Анализ экспериментальных данных динамики нейронных ансамблей мозга разработанными методами для оценки формирующихся синхронных кластеров при абсанс-эпилепсии.
5. Создание комплекса программ для потоковой обработки экспериментальных нейрофизиологических данных для анализа эффектов в долговременных записях.

Предметом исследования являются математические модели сетей со сложной топологией связей, в которых реализуются различные типы

режимов кластерной синхронизации, а также реальные нейрофизиологические данные животных с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии¹.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечиваются корректной физической и математической постановкой задачи и подтверждаются проведенными исследованиями точности и устойчивости расчетных методик, решением тестовых задач и сравнением результатов с результатами полученными другими авторами.

Научная новизна работы (соответствует пунктам 1, 3 и 5 паспорта специальности 05.13.18 «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» и пунктам 2 и 4 паспорта специальности 01.04.03 «Радиофизика») заключается в следующих новых результатах:

1. Развита математические методы и программный комплекс на их основе для обнаружения кластеров в сети со сложной топологией связей, отличающийся использованием интегральных сигналов, описывающих поведение сети в целом без использования информации о динамике всех элементов сети и межэлементных связей.

2. Показано, что изменения структуры связей сети и формирование кластеров приводят к изменению характеристик вейвлетного энергетического спектра интегрального сигнала.

3. Предложен эффективный численный алгоритм оценки относительного размера синхронного кластера сети со сложной топологией связей с применением непрерывного вейвлетного преобразования, отличающийся использованием спектральных характеристик интегрального сигнала.

4. На основе численного алгоритма разработан программный комплекс для количественной оценки нейронных кластеров, участвующих в формировании специфических форм проэпилептической активности в мозге крыс линии WAG/Rij с генетической предрасположенностью к абсанс-эпилепсии.

5. Показано, что относительный размер ансамбля нейронов, участвующих в формировании предэпилептической дельта-активности в лобной коре, составляет 8-25% от числа нейронов, участвующих в формировании эпилептического приступа, а относительный размер нейронного ансамбля тета/альфа-активности составляет около 25-40%. В таламусе соответствующий параметр составляет 17-48% и 28-44% для дельта- и тета/альфа-активности, соответственно.

6. Разработан программный комплекс для автоматического обнаружения кластеров нейронной активности, предшествующей формированию приступа

¹Разновидность эпилепсии, характеризующаяся бессудорожными приступами – абсансами. Абсанс-эпилепсия характеризуется кратковременным отключением сознания во время приступов.

абсанс-эпилепсии. В результате применения метода число предсказанных событий составило $87.7\% \pm 7.08\%$, при этом, время прогнозирования составило 0.8 ± 0.16 секунды.

Основные результаты и положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные математические модели и программный комплекс на их основе позволяют оценить количество синхронных кластеров в сетях нелинейных осцилляторов, в том числе и с адаптивными механизмами динамики межэлементных связей, с использованием интегральных сигналов.

2. Предложенный численный алгоритм оценки относительного размера синхронного кластера сети со сложной топологией связей по интегральным характеристикам с использованием непрерывного вейвлетного преобразования позволяет определить относительный размер синхронного кластера путем измерения амплитуды пиков вейвлетного спектра интегрального сигнала.

3. При формировании пик-волнового разряда (электроэнцефалографического маркера эпилептического приступа) размер нейронного кластера, вовлеченного в формирование предшественника приступа в таламо-кортикальной нейронной сети головного мозга крысы, составляет порядка 40% от кластера, формирующего сам пик-волновой разряд. В коре головного мозга данное соотношение оказывается меньше, чем в таламусе, что свидетельствует о ведущей роли коры головного мозга в формировании эпилептического приступа.

4. Предложены численный метод и программный комплекс на его основе для обнаружения предшественников эпилептических приступов по многоканальным сигналам ЭЭГ, регистрируемых у крыс в коре головного мозга и таламусе. Точность предсказания составила $87.8\% \pm 7.08\%$, при этом приступы были предсказаны за 0.8 ± 0.16 секунды.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были представлены докладами на XV Всероссийской школе-семинаре «Физика и применение микроволн» (Москва, 2014, 2015 гг.), XVI Всероссийской школе-семинаре «Волновые явления в неоднородных средах» (Москва, 2015 гг.), XVII научной школе «Нелинейные волны» (Нижний Новгород, 2016), международной конференции «Complex dynamical systems and synchronization in neuroscience» (Саратов, 2015), на X и XI Всероссийских конференциях молодых ученых «Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» (Саратов, 2015, 2016 гг.), на международной школе для молодых ученых по оптике, лазерной физике и биофизике «Saratov Fall Meeting» (Саратов, 2015, 2016 гг.), на научной конференции «Нелинейные дни в Саратове для молодых» (Саратов, 2014), на международной конференции для молодых ученых «Presenting academic achievements to the

world» (Саратов, 2015), на XI международной школе конференции «Хаотические автоколебания и образование структур» (Саратов, 2016).

Личный вклад. Все предложенные в работе математические модели и научные результаты получены лично автором. Постановка задач, обсуждение результатов и их интерпретация проводились либо лично автором, либо совместно с научными руководителями и соавторами опубликованных работ

Публикации. Основное содержание и результаты диссертации отражены в 13 публикациях автора, включая 7 статей в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Список основных работ автора, отражающих существо диссертационной работы, приведен в конце автореферата.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность диссертационного исследования, приведен краткий исторический обзор результатов, сформулирована цель работы, приводится краткое содержание диссертации, описание объекта исследования и методики исследования.

В качестве объекта исследования рассматриваются модели сетей нелинейных осцилляторов и реальные сети – ансамбли нейронов головного мозга. Сеть представляет собой совокупность элементов и связи между ними (рисунок 1). В модели сети, изображенной на рисунке 1, *а*, в качестве узлов выступают нелинейные осцилляторы.

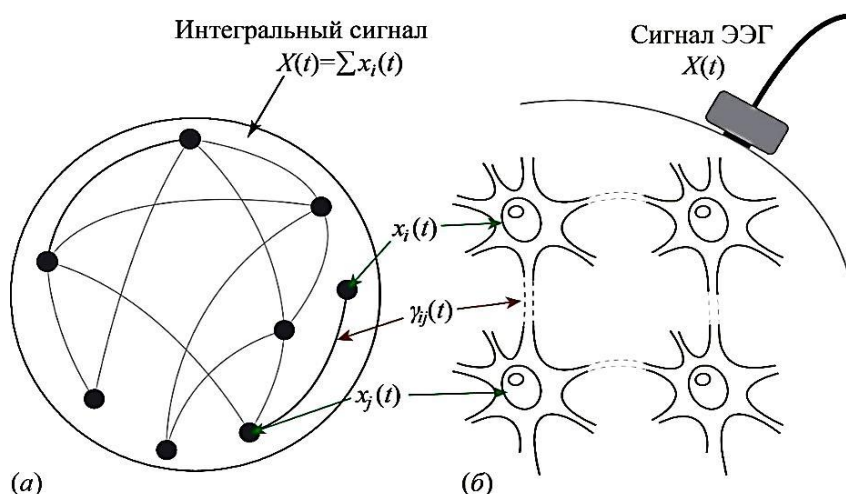


Рисунок 1 – (а) изображение модельной сети нелинейных элементов. $x_i(t)$ – микроскопические характеристики сети, $X(t)$ – интегральный сигнал. (б) модель сети нейронов головного мозга, $x_i(t)$ – величины, характеризующие динамику отдельных нейронов, $X(t)$ – интегральный сигнал (сигнал ЭЭГ). $\gamma_{ij}(t)$ характеризует силу связи

Состояние каждого узла определяется переменной x_i , характеризующей амплитуду колебаний i -го осциллятора. Временная зависимость $x_i(t)$ определяется особенностями собственной динамики элемента сети (параметрами осциллятора) и его взаимодействием с остальными элементами. Совокупность переменных $x_i \dots x_N$, характеризующих поведение элементов сети, является микроскопическими характеристиками сети. Связь между элементами сети x_i и x_j характеризуется коэффициентом γ_{ij} , называемым силой связи или весом связи. Значения коэффициентов γ_{ij} могут быть как постоянными, так и изменяющимися во времени. В первом случае структура (или топология) связей является стационарной, во втором – нестационарной и/или адаптивной. Наряду с набором микроскопических параметров, динамических переменных $x_i(t)$, динамика сети может быть описана при помощи интегрального сигнала $X(t)$, представляющего собой усредненную активность всех элементов сети.

Нейронный ансамбль головного мозга может быть описан в рамках модели сети, в узлах которой находятся нейроны (рисунок 1, б). В качестве микроскопической характеристики такой сети выступают величины $x_i(t)$, характеризующие изменения величины мембранного потенциала отдельных нейронов. В рамках диссертационной работы математическое моделирование динамики нейронов осуществляется с использованием известной математической модели фазового осциллятора. Взаимодействие между отдельными нейронами осуществляется посредством синаптических связей. При этом структура данных связей постоянно меняется (возникают новые связи, некоторые связи разрушаются). Таким образом, коэффициенты γ_{ij} , характеризующие силу связей между нейронами, зависят от времени. В качестве интегральной характеристики нейронной сети $X(t)$ выступает сигнал электроэнцефалографии, представляющий собой суммарную электрическую активность большой группы нейронов.

Очевидно, что процессы, протекающие в нейронной сети на микроскопическом уровне, влияют на интегральные характеристики сети. При этом если в реальных нейрофизиологических экспериментах исследуются интегральные сигналы, математические модели дают возможность анализировать как интегральные, так и микроскопические характеристики, в частности позволяют наблюдать процессы формирования синхронных кластеров.

В первой главе описана математическая модель для анализа формирования кластерной синхронизации в сетях со сложной топологией связей и предложен численный алгоритм для оценки числа и относительных размеров структурных кластеров на основе анализа энергетического вейвлетного спектра интегрального сигнала.

В данной главе рассматривается фазовая синхронизация, которая означает, что разность фаз между элементами сети не меняется со временем или находится в определённых границах. Для моделирования процессов фазовой синхронизации в качестве узлов сети используются осцилляторы Курамото²

$$\dot{\varphi}_i = \delta_i + \lambda \sum_{j=1}^N \omega_{ij} \sin(\varphi_j - \varphi_i), \quad (1)$$

где φ_i описывает фазу i -го осциллятора, δ_i – заданная случайным образом круговая частота i -го осциллятора, N – число осцилляторов в сети, λ – интенсивность связи, которая играет роль управляющего параметра, изменяемого в пределах $(0,5)$, ω_{ij} – вес связи, определяющий силу взаимодействия между j -м и i -м узлами.

С учетом соотношения (1) амплитуда колебаний i -го осциллятора определяется выражением $x_i(t) = \sin(\varphi_i(t))$.

Для моделирования процесса формирования кластеров делается допущение, что веса связей ω_{ij} изменяются с течением времени по закону³:

$$\dot{\omega}_{ij}(t) = \omega_{ij}(t) [s_i p_{ij}^T(t) - \sum_{l=1}^N \omega_{il}(t) p_{il}^T(t)], \quad (2)$$

где, $s_i = \sum_{j=1}^N \omega_{ij}$ – сумма входящих связей для узла i , $p_{ij}^T(t)$ – степень локальной синхронизации между осцилляторами i и j , усредненная по времени в интервале $[t-T, t]$, $T=100$ с, что соответствует 10-20 периодам колебаний, что достаточно для корректной оценки фазовой синхронизации.

$$p_{ij}^T(t) = \frac{1}{T} \left| \int_{t-T}^t e^{\sqrt{-1}(\varphi_i(t') - \varphi_j(t'))} dt' \right|. \quad (3)$$

Согласно соотношениям (2)-(3), связь между синхронизованными элементами сети усиливается. В соотношении (2) первый член в скобках характеризует степень синхронизации между элементами i и j , в то время как второй член пропорционален степени синхронизации i -го элемента с остальными элементами. Таким образом, связь между элементами i и j усиливается, если степень синхронизации между ними больше, чем с остальными элементами. При этом также предполагается, что повышение некоторой связи от одного элемента сети уравнивается ослаблением других связей этого узла. Данный механизм осуществляется путем наложения условия

$$\sum_{j \neq i}^N \omega_{ij} = 1, \quad (4)$$

которое характеризует постоянство суммы всех весов связей, входящих в узел в любой момент времени. Механизм изменения связей (2)-(4) был ранее предложен S. Assenza для описания процессов формирования различных типов

²Rodrigues F. A., Peron, T. K. D., Ji, P., Kurths, J. The Kuramoto model in complex networks. Physics Reports, 2016. V. 610, P. 1-98.

³Nicosia V., Valencia M., Chavez M., Díaz-Guilera A., Latora V. Remote synchronization reveals network symmetries and functional modules. Physical review letters, 2013. V. 110(17). P. 174102.

топологий связи при эволюции сетей и впервые применен в нашей работе для анализа формирования режимов кластерной синхронизации.

В качестве интегральной характеристики сети рассматривается сигнал $X(t)$, полученный путем усреднения значений $x_i(t)$, описывающих динамику отдельных элементов, по всей сети

$$X(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t). \quad (5)$$

Для анализа интегрального сигнала $X(t)$ (5) рассматривается его энергетический вейвлетный спектр, который рассчитывается по формуле $W(f,t) = |M(f,t)|^2$, где $M(f,t)$ – комплексный коэффициент вейвлет-преобразования

$$M(f,t') = \sqrt{f} \int_{-\infty}^{+\infty} X(t) \psi^*((t-t')f) dt \quad (6)$$

(символ * обозначает комплексное сопряжение). В качестве материнского вейвлета используется вейвлет Морле

$$\psi(\zeta) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} \exp(j2\pi\zeta) \exp\left(-\frac{\zeta^2}{2}\right). \quad (7)$$

Здесь ζ – аргумент функции, описывающей материнский вейвлет (7).

Уравнения модели (1)-(5) численно исследовались для различных значений параметра λ . Уравнения (1)-(5) интегрировались со случайно заданными начальными условиями в течении интервала времени $T=1500$ с. Затем полученные значения ω_{ij} , определяющие силу взаимодействия между j и i -узлами, были использованы для визуализации структуры связей в сети. Во время интегрирования производился расчёт интегрального сигнала $X(t)$. После переходного процесса отрезок временного ряда длительностью $T = 500$ с был использован для построения энергетического спектра $W(f)$ интегрального сигнала. Количество кластеров N определялось путем анализа полученной структуры связей.

На рисунке 2, а изображена зависимость числа кластеров от параметра λ , характеризующего интенсивность взаимодействия между элементами сети. Видно, что число сформированных кластеров уменьшается с увеличением λ .

Для рассмотренных параметров структура сети характеризуется наличием нескольких связанных групп элементов (кластеров). При этом связи между элементами, входящими в один кластер, оказываются сильнее, чем связи между элементами из разных кластеров. Согласно соотношениям (2)-(4), элементы, находящиеся в одном кластере, находятся в режиме фазовой синхронизации. Регистрируемая в данных случаях интегральная характеристика сети меняется под действием процессов кластерной синхронизации. Рассчитанные энергетические спектры интегральных сигналов характеризуются наличием ярко выраженных пиков (соответствующих

основным спектральным компонентам сигналов, генерируемых осцилляторами из разных кластеров), причем число пиков совпадает с числом сформировавшихся кластеров.

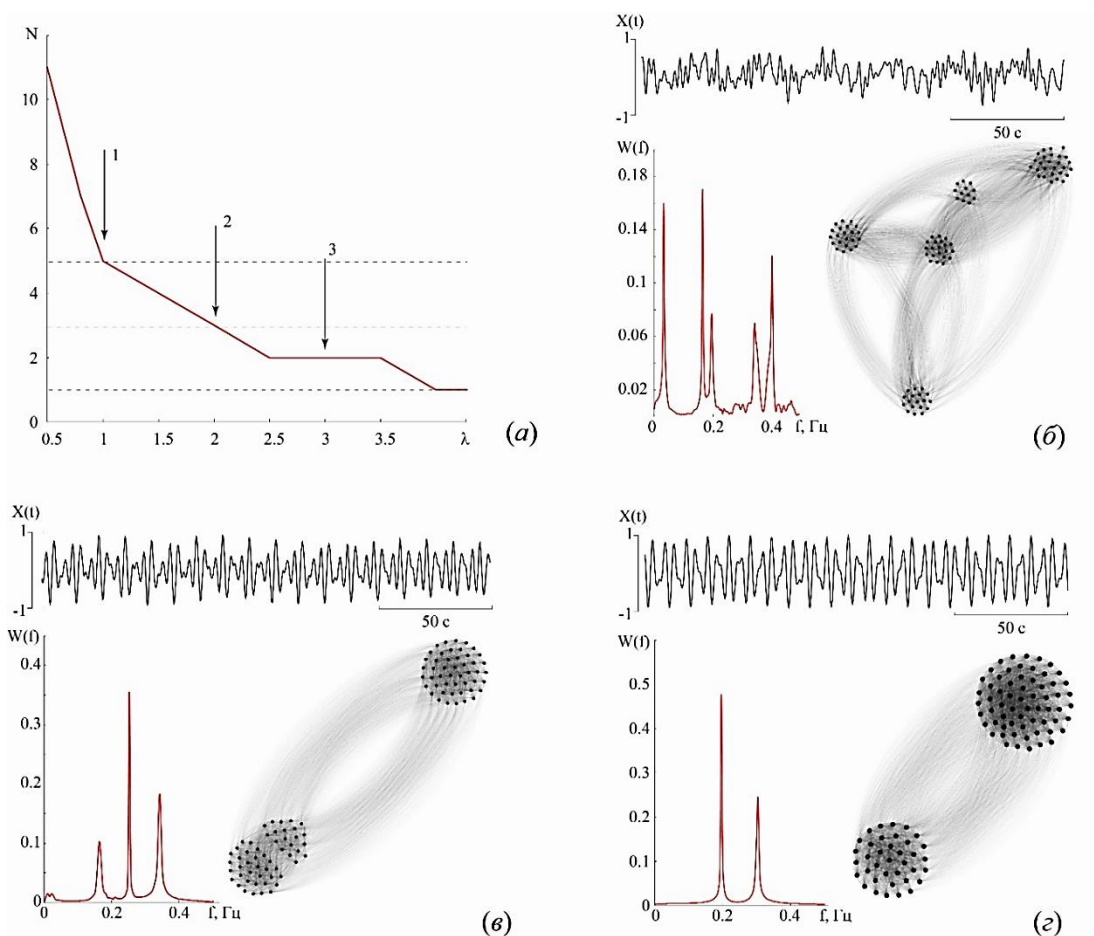


Рисунок 2. (а) Зависимость числа кластеров в сети N от значения λ , характеризующего интенсивность взаимодействия между элементами. (а) Топология сети, интегральный сигнал и энергетический спектр для трех различных значений параметра λ : $\lambda=1$ (б), $\lambda=2$ (в), $\lambda=3$ (г)

Приведенные результаты получены на основе **численного алгоритма для оценки числа и относительных размеров структурных кластеров в сети на основе анализа энергетического вейвлетного спектра интегрального сигнала**. Алгоритм реализуется в три этапа:

- Этап 1. Вейвлетное преобразование интегрального сигнала $X(t)$ и вычисляется энергетический спектр $W(f)$ в заданном частотном диапазоне Δf .

- Этап 2. Количество образовавшихся кластеров соответствует количеству пиков в вейвлетном спектре $W(f)$ на частотах f_i , $i=1 \dots n$, где n – количество кластеров. Для каждого кластера определяют набор интегральных характеристик: частота f_i и нормированная амплитуда $A_i = \sqrt{f_i} W(f_i)$.

- Этап 3. Согласно предположению о том, что отношение между числом элементов сети N_i , входящих в i -й кластер, и числом элементов N_j , входящих в j -й кластер, пропорционально отношению амплитуд соответствующих

спектральных компонент $N_i/N_j \sim A_i/A_j$, относительный размер синхронного кластера определяется соотношением $\delta_i = A_i/A_j$. Индекс i соответствует рассматриваемому кластеру, а индекс j соответствует некоторому кластеру, относительно которого определяется размер i -го синхронного кластера сложной сети.

Таким образом, с использованием разработанной математической модели сети с адаптивными связями впервые показано, что изменения структуры связей сети и формирование кластеров приводят к изменению характеристик вейвлетного энергетического спектра интегрального сигнала. На основе результатов численного моделирования предложен численный алгоритм для оценки числа и относительных размеров структурных кластеров в сети на основе анализа энергетического вейвлетного спектра интегрального сигнала.

Во второй главе описаны комплексы программ для моделирования процессов кластерной синхронизации и интегрального сигнала сети осцилляторов со сложной топологией связи и оценки количества и размеров структурных кластеров на основе анализа энергетического вейвлетного спектра интегрального сигнала. В работе предлагаются два программных комплекса:

1. Программный комплекс для моделирования процессов кластерной синхронизации. Схема программного комплекса показана на рисунке 3.

2. Программный комплекс для оценки количества сформированных кластеров и их размеров. Данный программный комплекс реализует численный алгоритм, описанный в первой главе. Схема программного комплекса представлена на рисунке 4.



Рисунок 3 – Функциональная схема взаимодействия подпрограмм в программном комплексе, осуществляющем расчет интегрального сигнала в сети осцилляторов с изменяющимися во времени весами связей. Штриховыми линиями показаны участки программы, выполняемые в цикле

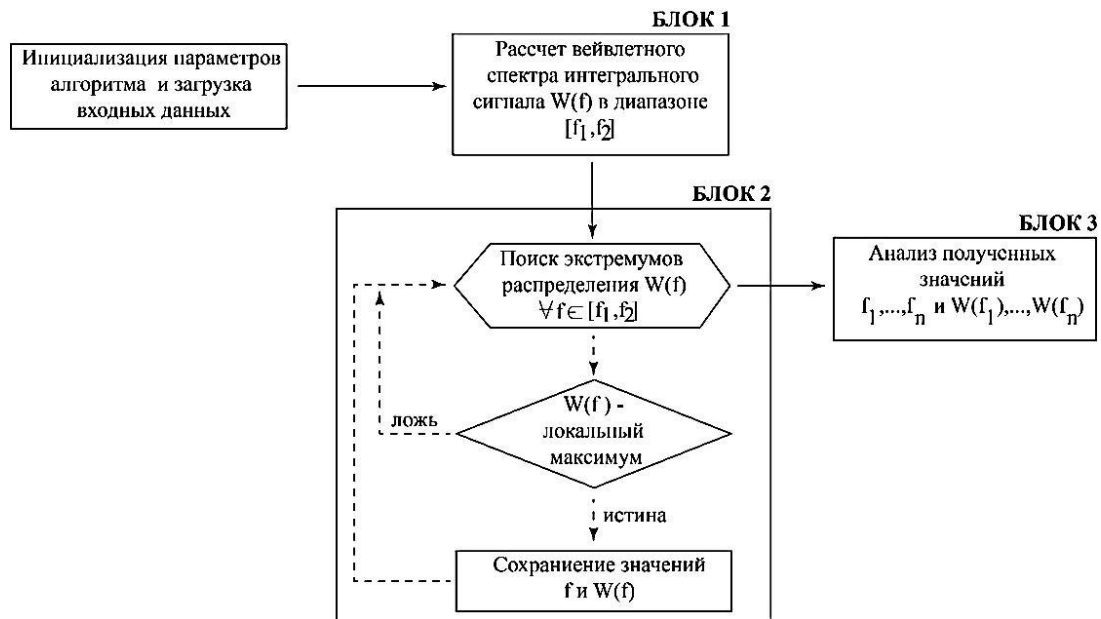


Рисунок 4 – Функциональная схема взаимодействия подпрограмм в программном комплексе, осуществляющем оценку характеристик структурных кластеров в сети на основе анализа энергетического вейвлетного спектра интегрального сигнала.

Штриховыми линиями показаны участки программы, выполняемые в цикле

В третьей главе разработанные программные комплексы апробированы на примере сети фазовых осцилляторов Курамото с адаптивными связями (2). Данная модель подробно описана в первой главе автореферата. В данном случае рассматривается сеть из 150 осцилляторов, значения собственных частот осцилляторов δ_i задаются случайным образом в диапазоне $[0, 2\pi]$, параметр связи между генераторами варьируется в диапазоне $0 \leq \lambda \leq 3.5$ с постоянным шагом $\Delta = 0.1$.

Результаты численного моделирования с использованием программного комплекса, показывают, что при малых значениях параметра $0 \leq \lambda < 1.5$ в сети наблюдается асинхронная динамика, но уже при $\lambda = 1.5$ появляется три четко выраженных кластера (подобная ситуация описана в рамках первой главы). При увеличении интенсивности связи λ происходит установление режима глобальной фазовой синхронизации.

Соответствующие вейвлетные спектры интегрального сигнала для данной сети приведены на рисунке 5, а для различных значений коэффициента связи λ : $\lambda=1.5$ (зависимость 1), $\lambda=2$ (зависимость 2), $\lambda=2.5$ (зависимость 3), $\lambda=3$ (зависимость 4), $\lambda=3.5$ (зависимость 5). Локальные максимумы на полученных спектрах соответствует возникающим кластерам. Из рисунка видно, что в случае $\lambda=1.5$ в рассматриваемой сети существует три кластера. С увеличением значения λ число кластеров уменьшается и в сети устанавливается режим полной фазовой синхронизации, характеризующийся формированием единого кластера, включающего все элементы сети.

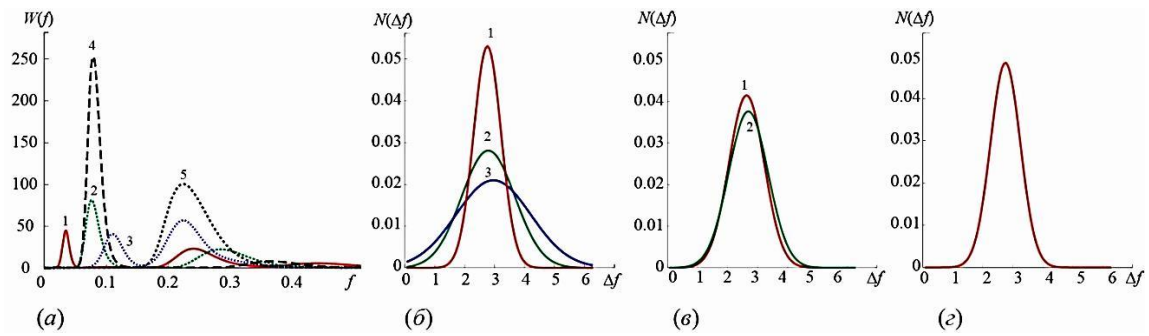


Рисунок 5 – (а) Вейвлетный спектр интегрального сигнала (5), полученный для различных значений силы связи: $\lambda=1.5$ (1), $\lambda=2$ (2), $\lambda=2.5$ (3), $\lambda=3$ (4), $\lambda=3.5$ (5). Распределение разности фаз между осцилляторами для различных значений силы связи: $\lambda=1.5$ (б), $\lambda=2.5$ (в), $\lambda=3.5$ (г). Цифрами на графике обозначены кластеры, возникающие в сети

На рисунке 5, б-г показана эволюция распределения разностей фаз внутри кластеров. Полученные распределения позволяют не только качественно, но и количественно установить число связанных осцилляторов в каждом кластере. Проводя сопоставление вейвлет-спектров интегрального сигнала и полученных распределений разностей фаз, можно заметить, что для случая малой связи $\lambda=1.5$ (рисунок 5, б) спектральная компонента с максимальной амплитудой соответствует распределению разностей фаз с наибольшей дисперсией, в то время как распределение разностей фаз с наименьшей дисперсией соответствует второму по величине пику на вейвлет-спектре сигнала. По количеству входящих в кластер осцилляторов рассмотренные кластеры примерно сопоставимы. В случае $\lambda=2.5$ (рисунок 5, в) кластеры также сопоставимы по количеству входящих в них осцилляторов, так как характеризуются равной дисперсией и значением амплитуды вейвлетной энергии. Случай большой связи соответствует единственному кластеру также с Гауссовым распределением фаз осцилляторов (рисунок 5, г).

Полученные результаты демонстрируют связь между числом элементов в каждом кластере с амплитудой соответствующей компоненты в вейвлетном спектре, рассчитанного для интегрального сигнала, что открывает возможности диагностики характеристик кластеров, в первую очередь числа входящих в них элементов, по интегральным характеристикам.

Разработанные программные комплексы апробированы на примере сети фазовых осцилляторов Курамото с изменяющейся во времени структурой связей. В результате выявлена связь между амплитудой спектральных компонент энергетического вейвлет-спектра и соотношением числа элементов сети, вовлеченных в сформированные кластеры, осуществляющие генерацию данных ритмов.

В четвертой главе на основе математических методов, разработанных для расчёта количественных характеристик для описания процессов синхронизации в сетях со сложной топологией связей и апробированных на модельных сетях, разработаны комплексы программ для анализа нейрофизиологических данных.

На первом этапе методика оценки размеров кластеров, описанная в третьей главе, применяется для анализа частотно-временной структуры сигналов ЭЭГ крыс с генетической предрасположенностью к абсансной эпилепсии. Для анализа используются сигналы ЭЭГ, регистрируемые при помощи инвазивных электродов в лобной области коры мозга и таламических ядрах.

На рисунке 6 показаны типичные записи ЭЭГ, соответствующие переходу от нормальной активности к патологической (формирование приступа абсансной эпилепсии). Для рассматриваемых фрагментов ЭЭГ показаны вейвлетные энергетические спектры. Видно, что возникновение приступа сопровождается генерацией мощных ритмов на частотах 3-5 Гц и 7-12 Гц. Обнаруженные паттерны являются предшественниками эпилептического приступа и могут быть использованы для его предсказания.

Применяя разработанный в рамках диссертационной работы метод, можно оценить размер нейронной популяции, участвующей в формировании тета/альфа- и дельта-активности, предшествующей развитию эпилептического приступа.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что относительный размер ансамбля нейронов, участвующих в формировании дельта-предшественника (~3.9 Гц) в лобной коре, составляет около 8-25% от числа нейронов в ансамбле, участвующих в формировании эпилептического приступа, а относительный размер нейронного ансамбля тета/альфа-предшественника (~9 Гц) составляет около 25-40%. В таламусе соответствующий параметр составляет 17-48% и 28-44% для дельта-предшественников и тета/альфа-предшественников, соответственно.

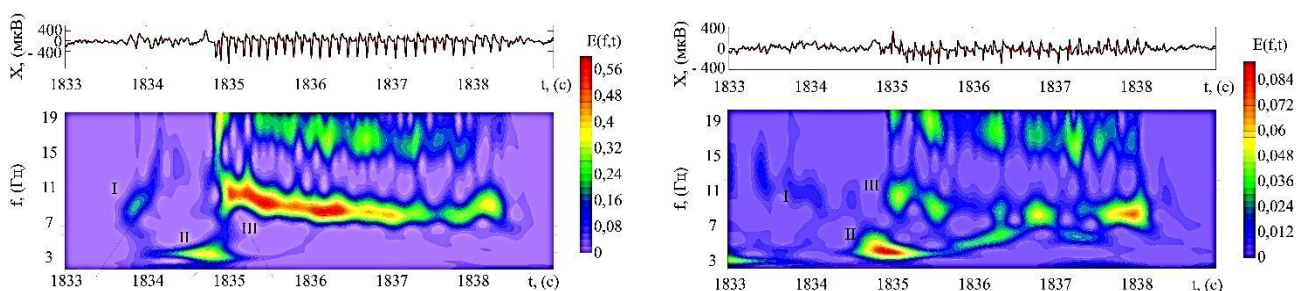


Рисунок. 6 –Фрагменты ЭЭГ и вейвлетные энергетические спектры, соответствующие пик-волновой активности во фронтальной коре (слева) и таламусе (справа).

Стрелками на вейвлет поверхностях показаны: I – тета/альфа-предшественник, II – дельта-предшественник, III – начало приступа

На втором этапе методика выделения глобальных кластеров в сетях, характеризующихся набором интегральных характеристик, описанная в первой главе, применяется для детектирования предшественников эпилептического приступа по многоканальным данным ЭЭГ.

С учетом того, что отдельный сигнал ЭЭГ $X_i(t)$ характеризует динамику нейронного ансамбля, вводится в рассмотрение параметр $A_i(t)$

$$A_i(t) = \frac{\int_{5\Gamma_{ц}}^{10\Gamma_{ц}} W_i(f, t) df}{\int_{3\Gamma_{ц}}^{5\Gamma_{ц}} W_i(f, t) df}. \quad (13)$$

Данный параметр характеризует степень вовлеченности нейронов рассматриваемого ансамбля в генерацию активности в диапазоне 5-10 Гц, предшествующей возникновению эпилептического приступа.

Полученные коэффициенты $A_i(t)$, $i=1, \dots, N$ являются локальными характеристиками таламо-кортикальной сети, узлами которой являются нейронные ансамбли, расположенные в различных слоях коры головного мозга и таламических ядрах. Для диагностики глобальной синхронизации вводится параметр $G(t)$, характеризующий увеличение синхронизации между данными областями и увеличение степени их вовлечения в генерацию активности, предшествующей возникновению приступа:

$$G(t) = \prod_{i=1}^N A_i(t). \quad (14)$$

В данном случае N – число рассматриваемых каналов ЭЭГ. В соответствии с работой⁴ используются три электрода, расположенные в слое 5 коры головного мозга и в таламических ядрах ANT и PO. Параметр $G(t)$ измеряется в режиме реального времени с частотой, определяемой частотой дискретизации сигналов ЭЭГ и сопоставляется с некоторым пороговым значением, позволяющим различать моменты возникновения синхронизации от процессов, регистрируемых на ЭЭГ в фоновом режиме.

На рисунке 7, а проиллюстрирована блок-схема алгоритма детектирования предшественников эпилептических приступов, на рисунке 7, б – изменение во времени глобальной характеристики (14) на временном интервале, соответствующем переходу от нормальной активности к эпилептическому приступу.

⁴Maksimenko V.A., Heukelum S., Makarov V.V., Kelderhuis J., Luttjohann A., Koronovskii A.A., Hramov A.E., van Luijtelaa G Absence Seizure Control by a Brain Computer Interface. Scientific Reports. 2017. V. 7, 2487 P. 1-8.

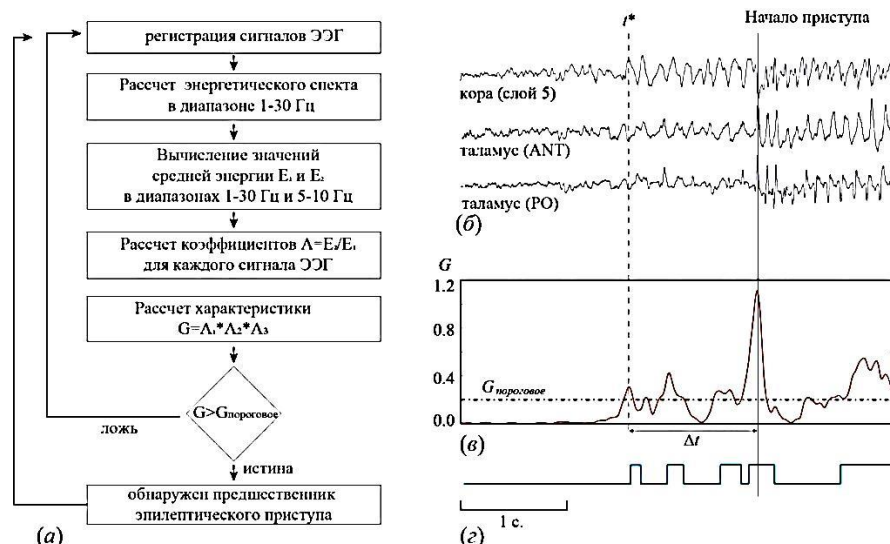


Рисунок 7 – (а) блок-схема алгоритма детектирования предвестников эпилептических приступов, (б) набор записей ЭЭГ, иллюстрирующих возникновение приступа, (в) изменение во времени глобальной характеристики таламо-кортикальной сети на временном интервале, соответствующем переходу от нормальной активности к эпилептическому приступу (г) телеграфный сигнал иллюстрирует моменты времени, для которых рассмотренная глобальная характеристика превышает заданное пороговое значение

Видно, что за секунду до возникновения приступа наблюдается резкое увеличение $G(t)$. Данное увеличение обусловлено двумя факторами: увеличением значений коэффициентов $A_i(t)$ для рассматриваемых каналов ЭЭГ и переходов высокоэнергетических спектральных компонент, характеризующих активность нейронов коры мозга и таламических ядер, в одну область спектра.

Из рисунка видно, что, анализируя динамику коэффициента $G(t)$ путем сопоставления ее с пороговым значением $G_{\text{пороговое}}$, возможно детектирование активности, предшествующей возникновению приступа. В рамках данной работы были проанализированы 4-часовые записи ЭЭГ, содержащие в среднем 50 эпилептических приступов. В результате применения метода число предсказанных приступов у исследуемых животных составило $87.8\% \pm 7.08\%$, при этом приступы были предсказаны за 0.8 ± 0.16 секунды.

Таким образом, в четвертой главе рассмотрено применение разработанных алгоритмов и численных методов на их основе для анализа нейрофизиологических данных (сигналов ЭЭГ эпилептических крыс). Проведена оценка соотношения числа нейронов, формирующих кластеры активности, предшествующей возникновению эпилептических приступов, и эпилептическую активность. Показано, что в коре головного мозга данное соотношение оказывается меньше, чем в таламусе, что свидетельствует о ведущей роли коры головного мозга в формировании эпилептического приступа.

В заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен метод оценки относительного размера синхронного кластера сети со сложной топологией связей по интегральным сигналам.

2. Исследована модель адаптивной сети осцилляторов Курамото. При изучении вопроса об установлении синхронизации был использован аппарат непрерывного вейвлетного преобразования.

3. В рамках исследованных математических моделей на основе изучения интегрального сигнала всей сети с использованием предложенных развитых радиофизических методов разработана методика количественной оценки о соотношении взаимодействующих осцилляторов внутри кластеров, образующихся в результате увеличения силы связи между ними.

4. Исследована количественная оценка нейронных ансамблей участвующих в формировании специфических форм активности в мозге животных, больных эпилепсией: пик-волновых разрядов, 5-9 Гц колебаний и сонных веретен, а также их предшественников.

5. Разработан численный метод автоматического детектирования кластеров нейронной активности, предшествующей формированию приступа абсансной эпилепсии. Метод реализован в виде программы для ЭВМ, которая может быть использована для анализа длительных записей нейронной активности ЭЭГ или МЭГ.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ

1. Харченко, А.А. Исследование синхронизации в сети нелинейных осцилляторов со сложной топологией связей по интегральным регистрируемым характеристикам / А.А. Харченко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Известия Российской академии наук. Серия Физическая. – 2014. – Т. 78. 12. – С. 1616-1620.
2. Харченко, А.А. Синхронизация элементов сложной сети при различных размерах их ансамблей / В.В. Макаров, Г.В. Осипов, В.А. Максименко, А.А. Харченко // Письма в журнал технической физики. – 2015. – Т. 41, 2 – С. 34-40.
3. Харченко, А.А. Анализ формирования кластеров в адаптивной сети осцилляторов Курамото по интегральным сигналам / А.А. Харченко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Известия Российской академии наук. Серия Физическая. – 2016. – Т. 80. 2 – С. 220-223.
4. Харченко, А.А. Автоматизированная система для предсказания эпилептических приступов по многоканальным записям электрической

активности мозга / В.А. Максименко, А.А. Харченко, А. Люттьёханн // Информационно-управляющие системы. – 2018. – Т. 4 – С. 115-122.

***Публикации в изданиях, индексируемых в базах данных
Scopus и Web of Science***

5. Harchenko, A.A. Analysis of structural patterns in the brain with the complex network approach / V.A. Maksimenko, V.V. Makarov, A.A. Harchenko, A.N. Pavlov, M.V. Khramova, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov // Proceeding of SPIE. – 2015. – Vol. 9322. – P. 932213.
6. Harchenko, A.A. Analysis of the establishment of the global synchronization in complex networks with different topologies of links / A.E. Hramov, A.A. Harchenko, M.V. Khramova, A.A. Koronovskii, M.K. Kurovskaya, V.V. Makarov, O.I. Moskalenko, A.N. Pavlov, S.K. Dana // Proceeding of SPIE. – 2016. – Vol. 9707. – P. 970712.
7. Harchenko, A.A. Analysis of the characteristics of the synchronous clusters in the adaptive Kuramoto network and neural network of the epileptic brain / A.E. Hramov, A.A. Harchenko, V.V. Makarov, M.V. Khramova, A.A. Koronovskii, A.N. Pavlov, S.K. Dana // Proc. SPIE. – 2016. – Vol. 9917. – P. 991725.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ

8. Храмов А.Е., Журавлев М.О., Харченко А.А. Программа для расчета индекса синхронизации в сети нелинейных осцилляторов со сложной топологией связей (SoCN): Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015611621, 2015 // Правообладатель: ФГБОУ ВПО СГТУ имени Гагарина Ю.А.// Официальный бюллетень Реестра программ для ЭВМ. Москва. 02.02.2015.

Публикации сборников трудов конференций

9. Харченко, А.А. Исследование синхронизации в сети нелинейных осцилляторов со сложной топологией связей по интегральным регистрируемым характеристикам / А.А. Харченко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Волновые явления в неоднородных средах: сб. науч. тр. по материалам XIV Всерос. школы-семинара. – М., 2014. – С. 51-52.
10. Харченко, А.А. Анализ формирования кластеров в адаптивной сети осцилляторов Курамото по интегральным сигналам / А.А. Харченко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Материалы XV Всероссийской школы-

семинара «Физика и применение микроволн» им. А.П.Сухорукого: сб. науч. тр. – М., 2015. – С. 35-38.

11. Харченко, А.А. Формирование фазовых кластеров в адаптивной сети осцилляторов Курамото / А.А. Харченко, В.В. Макаров, А.Е. Храмов // Материалы X Всероссийской конференции молодых ученых: сб. науч. тр. – Саратов, 2015. - С. 184-185.
12. Харченко, А.А. Исследование фазовой синхронизации в многослойной адаптивной сети осцилляторов Курамото / А.А. Харченко, В.В. Макаров // Нелинейные волны – 2016: сб. науч. тр. по материалам XVII научной школы. – Нижний Новгород, 2016. – С. 149.
13. Харченко, А.А. Оценка размеров популяций нейронного ансамбля крыс линии WAG/Rij, вовлеченных в формирование различных типов ритмической активности / А.А. Харченко, А.А. Короновский, А.Е. Храмов // Материалы XI Всероссийской конференции молодых ученых: сб. науч. тр.– Саратов, 2016. – С. 224-225.
14. Харченко, А.А. Оценка размеров низкочастотных предшественников различных типов ритмической активности в нейронном ансамбле крыс линии WAG/Rij / А.А. Харченко, А.Е. Храмов, В.В. Грубов, Е.Ю. Ситникова // Хаотические автоколебания и образование структур: сб. науч. тр. по материалам XI Междунар. школы. – Саратов, 2016. – С. 112.

Подписано в печать 26.07.2019

Формат 60×84 1/16

Бум. офсет.

Усл. печ. л. 1,0

Уч.-изд. л. 1,0

Тираж 100 экз.

Заказ 42

Бесплатно

Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.

410054, Саратов, Политехническая ул., 77

Отпечатано в Издательстве СГТУ. 410054, Саратов, Политехническая ул., 77

Тел.: 99-87-39, e-mail: izdat@sstu.ru