

**ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ В РЕАЛЬНОМ  
ВРЕМЕНИ ИМПУЛЬСОВ НЕЙРОНОВ.  
ОБЗОР ПРОБЛЕМ И МЕТОДОВ**

**О.К. ЧИБИРОВА, А. ВИЛЛА, Т.И. АКСЕНОВА**

Рассмотрена задача выделения импульсов индивидуальных нейронов из сигналов, полученных при внеклеточной регистрации активности нескольких нейронов. Описаны методы классификации импульсов нейронов, их достоинства и недостатки. Показана необходимость усовершенствования существующих подходов, в частности, из-за отсутствия достаточно быстродействующих методов. Предложено использование разработанных авторами алгоритмов для создания технических средств классификации импульсов нейронов в условиях дефицита времени.

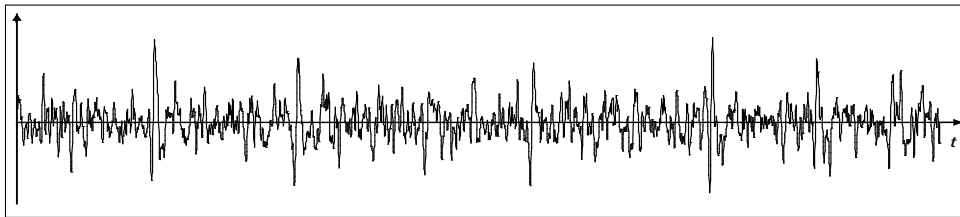
Значение информационных технологий в жизни современного общества постоянно возрастает, что отражается в развитии новых отраслей медицинской инженерии. В частности, использование современных математических методов обработки сигналов и изображений в медицине позволило создать оборудование и разработать уникальные методы оперативного лечения некоторых заболеваний. Сегодня при проведении ряда операций хирурги частично или полностью управляют процессом с экрана монитора с помощью программных средств. Использование новейших информационных технологий не только делает лечение менее травматичным, но и позволяет осуществить такие виды вмешательства, которые принципиально невозможны традиционными методами.

К относительно новым методам лечения относится, в частности, высокочастотная стимуляция различных глубинных структур головного мозга (ВЧС), применяемая при лечении таких тяжелых заболеваний, как болезнь Паркинсона, эпилепсия и др. С этой целью в процессе хирургической операции, проводимой с использованием специальных микроманипуляторов, стимулирующий микроэлектрод имплантируется в различные мозговые структуры. Несмотря на то, что указанные хирургические операции успешно проводятся уже в течение пятнадцати лет, до сих пор существуют нерешенные проблемы обработки сигналов — нейронной активности, регистрируемой в процессе операции.

Например, для точного определения локализации кончика микроэлектрода необходимо в реальном времени анализировать электрическую активность отдельных нейронов в структуре, которую предполагается стимулировать. Определенный набор характеристик регистрируемой нейронной активности [1] является той информацией, которая используется для идентификации области локализации микроэлектрода. Однако имплантируемый микроэлектрод обычно находится в непосредственной близости к группе нейронов, вследствие чего регистрируется мультинейронная активность,

т.е., сигнал является результатом суммарной активности группы нейронов. Таким образом возникает необходимость решения задачи распознавания импульсов (потенциалов действия) отдельных нейронов и выделения импульсных рядов из мультинейронной активности непосредственно во время операции. На рисунке показана запись мультинейронной активности длительностью 100 мс, зарегистрированная в субталамическом ядре головного мозга пациента, страдающего болезнью Паркинсона во время хирургического вмешательства.

В отличие от нейрофизиологических экспериментов, когда выделение импульсных рядов отдельных нейронов по форме импульсов можно осуще-



Запись активности нескольких нейронов

ствлять в режиме off line, в нейрохирургии это разделение необходимо проводить в реальном времени. Используемое в настоящее время программное обеспечение не позволяет эффективно решать эту задачу. В реальном времени выделяют только импульсные ряды нейронов, у которых амплитуда потенциалов действия превышает некий заданный порог. Если в непосредственной близости от электрода находится несколько нейронов, хирург вынужден использовать характеристики суммарной активности многих нейронов вместо индивидуальных характеристик каждого из них, что существенно искажает картину. На разрабатываемые методы и алгоритмы решения задачи распознавания импульсов индивидуальных нейронов наложены жесткие временные ограничения. Анализ суммарной активности в каждой точке нахождения микроэлектрода не должен занимать более 2–5 мин, так как в процессе операции анализируются десятки возможных положений электрода. Кроме того, необходима автоматическая система, требующая лишь минимального взаимодействия с пользователем, что означает создание самообучающихся алгоритмов распознавания сигналов.

Отметим, что задача сортировки импульсных рядов отдельных нейронов возникает также в нейрофизиологии во время проведения определенных типов экспериментов на животных при изучении деятельности головного мозга.

### **ЗАДАЧА СОРТИРОВКИ ИМПУЛЬСОВ НЕЙРОНОВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ИЗ СИГНАЛА МУЛЬТИНЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ**

Выделение импульсных рядов отдельных нейронов из сигнала мультинейронной активности в последние 2–3 десятилетия является предметом интенсивных исследований. Предложено множество различных подходов к решению этой проблемы. Однако все они имеют недостатки, затрудняющие их применение в экспериментах на животных и делающие его невозможным во время операций по вживлению микроэлектродов для ВЧС.

Отсутствие методов, надежно работающих в реальном времени — причина того, что во многих лабораториях до сих пор используются простейшие аппаратные методы. В частности, при решении задачи выделения импульсов при пересечении заданного порога используется одна из основных характеристик потенциала действия — его максимальная амплитуда. Порог задается пользователем. Очевидным достоинством этого метода является его простота. Однако при этом невозможно различить нейроны, потенциалы действия которых несущественно различаются по амплитуде, но отличаются по форме. Кроме того, в результате можно наблюдать только один нейрон с импульсами, имеющими максимальную амплитуду, или смесь импульсных рядов нейронов с близкими по амплитуде импульсами. В отсутствие разделения импульсных рядов невозможно изучать и взаимодействия нейронов.

Указанные проблемы инициировали многочисленные попытки решения задачи разделения импульсных рядов нейронов. Предложено множество различных алгоритмов классификации сигналов, в той или иной степени адаптированных к решению специфической задачи классификации импульсных разрядов отдельных нейронов. Особенности этой задачи состоят в следующем.

Каждый нейрон генерирует импульсы характерной и относительно стабильной формы, являющейся функцией расположения нейрона относительно микроэлектрода, а также размера и морфологии клетки [2]. Тем не менее, форма импульсов может варьироваться в определенных пределах. Существуют два источника вариабельности. С одной стороны — это «шум» микроэлектрода. С другой — форма импульса систематически изменяется в связи с внутренними процессами, протекающими в клетке. Характер внутренней вариабельности таков, что импульсы одного нейрона могут быть нелинейно деформированы не только по амплитуде, но и по фазе. Например, вследствие пачечной активности (резкое увеличение частоты разряда нейрона на коротком промежутке времени) форма импульса несколько изменяется как по амплитуде, так и во времени [3–5]. Это затрудняет использование многих стандартных методов классификации и кластерного анализа, основанных на предположении о нормальном распределении наблюдений. Задача классификации осложняется также тем, что количество классов, т. е. количество наблюдаемых нейронов, не задано априори. Кроме этого, необходим быстросрабатывающий самообучающийся алгоритм, допускающий реализацию в реальном времени.

Для разделения смеси импульсов нейронов необходимо решить следующие подзадачи:

1. Выделение собственно импульсов из суммарного сигнала.
2. Выбор пространства признаков.
3. Обучение алгоритма классификации, требующее оценки количества классов и оценки параметров классов на обучающей выборке.
4. Классификация.

В различных работах решение каждой из этих подзадач реализовано в реальном времени или off-line, автоматически, полуавтоматически или вручную. Во многих работах первая подзадача (выделение импульсов из сигнала) и последняя (классификация) решаются в реальном времени и автоматически [4, 6]. Наиболее сложной является задача автоматического обучения алгоритма (оценка числа и параметров классов на обучающей выборке). Часто формирование обучающей выборки проводится вручную, так как испо-

льзуемые алгоритмы обучения неустойчивы к грубым ошибкам. Такой анализ проводится в режиме off-line и неприменим в условиях оперативного лечения пациентов. Результат обучения также часто контролируется и корректируется пользователем [4]. Число наблюдаемых классов в большинстве работ полагается заданным [4, 6, 9–11]. Некоторые алгоритмы классификации работают без предварительного обучения, но в этом случае классификация проводится в режиме off-line для большой выборки [7, 8].

## **КЛАСТЕРИЗАЦИЯ В ПРОСТРАНСТВЕ ПРИЗНАКОВ И МЕТОД СОПОСТАВЛЕНИЯ С ЭТАЛОНАМИ**

Алгоритмы классификации импульсов, основанные на анализе их формы, можно условно разделить на две основные категории: сопоставление с эталонами [4, 9 – 13] и кластеризация в пространстве признаков [7, 14–18].

Алгоритмы сопоставления с эталонами — это алгоритмы классификации импульсов, основанные на сравнении формы импульса с предварительно определенными эталонами. В качестве признаков чаще всего используются все точки оцифровки сигнала на отрезке, соответствующем импульсу. При кластеризации в пространстве признаков в качестве признаков рассматриваются величины, характеризующие форму импульса (максимальная и минимальная амплитуда, ширина импульса и т.д.) и строятся кластеры в пространстве выбранных признаков.

**Выделение импульсов из сигнала.** Обычно для этого используется порог, определяемый на основе статистических характеристик сигнала и наложенного на него шума. При пересечении порога выделяются сегменты сигнала определенной длины, которые полагаются соответствующими импульсу одного из нейронов. Основная проблема, осложняющая последующую классификацию, состоит в том, что шум является нестационарным, его амплитуда меняется во времени и может быть сравнима с амплитудой сигнала. Кроме того, на сигнал часто накладываются артефакты высокой амплитуды. В результате участки шума и артефакты ошибочно отождествляются с импульсами, что влечет за собой наличие грубых ошибок в обучающей выборке.

**Выбор пространства признаков.** Используются характеристики формы импульсов, такие как время между локальными экстремумами, разность амплитуд в точках экстремумов и т.п. [14, 15] либо форма импульса учитывается непосредственно, когда в качестве признаков рассматриваются значения сигнала в точках оцифровки сигнала.

В некоторых работах ставится также задача оптимизации пространства признаков [9, 19, 24–27]. В частности, в [20, 21] используется метод главных компонент. В [6, 15, 22] для того, чтобы уменьшить объем вычислений, используется подход, называемый сопоставлением с эталоном в пространстве признаков уменьшенной размерности, в котором рассматриваются не все точки оцифровки сигнала, а лишь некоторые из них. В работе [6] из 64 точек оцифровки выбирается 8 с максимальной дисперсией. Кластеризация, оценка среднего, а также и последующая классификация проводятся в 8-мерном пространстве признаков. Иногда оптимизация пространства признаков проводится вручную [4]. При этом оператор выбирает из многих предложенных признаков те, по которым импульсы обучающей выборки максимально различаются.

Если в качестве признаков рассматриваются значения сигнала в точках оцифровки, то в силу вариабельности формы импульса возникает проблема совмещения импульсов или синхронизации по фазе. Как уже отмечалось выше, в связи с внутренними процессами, протекающими в клетке, форма импульса нелинейно меняется как по амплитуде, так и по оси времени [3]. Но даже в предположении, что внутренняя вариабельность отсутствует, наличие лишь внешнего шума приводит к тому, что точка пересечения порога при выделении импульсов соответствует разной фазе, что порождает задачу совмещения сигналов. В работе [8] предлагается сопоставлять их по центру масс. Аналогичный подход рассматривается в [3]. При сопоставлении импульсов лишь посредством сдвига не учитывается нелинейная вариабельность формы. Распределения в пространстве признаков получаются негауссовы, что затрудняет применение методов, основанных на предположении о нормальном распределении признаков. Поэтому используются более сложные вероятностные модели [3], например, иерархической смеси гауссовых распределений [8]. В работе [4] авторы пытаются учесть нелинейную деформацию, разбивая сигнал на сегменты, соответствующие определенным фазам, и сопоставляя эти сегменты по отдельности. Сопоставляются сегменты по принципу минимизации площади между кривыми, после чего пользователь вручную задает границы кластеров для классификации.

**Обучение алгоритма для последующей классификации.** В случае использования метода сопоставления с эталонами необходимо построить образцы, в случае кластеризации в пространстве признаков — кластеры. При этом количество классов заранее неизвестно и должно быть оценено в процессе обучения. Кроме этого, обучение должно быть проведено при наличии в обучающей выборке грубых ошибок.

В простейшем случае обучение производится вручную, т.е. пользователь сам либо проводит границы между кластерами, либо выбирает образец на основе визуальной инспекции [11]. Этот процесс неэффективен, так как занимает много времени и требует высокой квалификации пользователя. Например, в работе [4] для кластеризации используется 27 признаков, для каждого из которых пользователь должен выставить границы. Даже при экспериментах на животных, когда, вообще говоря, нет жестких ограничений по времени, это создает существенные трудности.

Отмеченные выше проблемы (высокоамплитудный шум, артефакты, нелинейная вариабельность импульсов, неизвестное априори количество классов и жесткие ограничения по времени) делают достаточно сложной какую-либо автоматизацию этого этапа. Чаще всего для проведения автоматического обучения пользователь производит предварительную визуальную инспекцию обучающей выборки на наличие грубых ошибок и артефактов, выбирая для обучения лишь некоторые из выделенных импульсов. Иногда обучение проводится для разного предполагаемого количества классов, после чего пользователь вручную выбирает наилучший вариант [13, 17, 18]. В работе [16] для оценки числа классов используется критерий максимального правдоподобия.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Последняя из подзадач — непосредственно классификация — достаточно проста и состоит лишь в том, что выделенные импульсы относятся к тому

или иному кластеру, определенному на этапе обучения, либо не классифицируются. Многие из разработанных на данный момент приложений [15] работают на этом этапе автоматически в реальном времени.

Часто, например, в работах [7, 19] классификация производится без предварительного обучения, путем кластеризации большой выборки (от 50 000 до 100 000 импульсов). В этом случае классификация проводится вне реального времени.

Следует отметить работы, в которых решается задача разделения смеси импульсов нейронов с использованием кластеризации в пространстве признаков или сопоставления с эталонами. Для импульсов одного нейрона признаки образуют сгущения или кластеры в пространстве признаков. Для автоматической кластеризации сначала применялись стандартные методы, когда в качестве оценки центра класса берется среднее, а классификация производится по принципу минимума евклидова расстояния до центра класса. Позднее стали применяться более сложные алгоритмы, например, байесовская кластеризация [16]. Здесь в качестве статистической модели кластера используется мультивариантное гауссово распределение, что позволяет определить границы кластеров и оценить достоверность классификации. Кроме того, предлагается метод автоматического удаления грубых ошибок путем выделения их в отдельный класс с большим радиусом и малым весом. Число классов оценивается с помощью критерия максимального правдоподобия для композиции разного числа гауссовских распределений [17, 18]. Однако метод дает хорошие результаты только в том случае, если данные хорошо согласуются с предположением о нормальности и, кроме этого, требует большого объема вычислений.

В работе [7] предлагается схема иерархической кластеризации, которая не предполагает нормального распределения внутри кластеров. Вся выборка разбивается на большое количество кластеров с помощью рекурсивной бисекции. Затем пары кластеров объединяются, если отношение плотности вероятности между кластерами к плотности вероятности внутри кластеров превышает заданный порог. В [19] так же, как и в предыдущей работе, производится разбиение обучающей выборки на большое количество малых кластеров. Далее, в предположении, что форма импульса меняется непрерывно во времени, кластеры объединяются, если количество точек в полосе между кластерами превышает рассчитанный порог. Эта работа интересна тем, что позволяет учитывать возможное изменение формы импульса во времени. Однако оба описанных выше алгоритма требуют большого количества вычислений и не являются алгоритмами, работающими в реальном времени.

Медицинское оборудование, выпускаемое компаниями «Альфа-Омега» (Израиль) и «Медтроник» (США), используемое при проведении оперативного лечения ВЧС, оснащено программным обеспечением, реализующим алгоритмы классификации импульсов нейронов, основанные на сопоставлении с эталонами. Можно считать, что это наиболее распространенный и общепринятый подход к решению задачи.

В простейших приложениях эталоны определяются вручную на основе визуальной инспекции отдельных импульсов [11, 12], что является трудоемким процессом, требующим высокой квалификации оператора. Качество выбора образцов при таком подходе невысоко.

В большинстве работ центры классов оцениваются с помощью среднего. Для этого на этапе обучения проводится кластеризация, затем вычисля-

ется среднее для каждого кластера. Однако при автоматическом выделении импульсов из сигнала практически невозможно избежать в выборке грубых ошибок и артефактов. Поэтому часто обучающая выборка подбирается оператором, либо вручную определяются границы кластеров [4].

В ряде работ используется итерационная процедура поиска эталонов. Обычно в алгоритмах сопоставления с эталонами в качестве пространства признаков используются все значения в точках оцифровки сигнала. Для правильного сопоставления точек оцифровки приходится предварительно решать проблему совмещения импульсов. Итерационные процедуры, предложенные в работах [9, 10], пересчитывают среднее на каждом шаге, предварительно сопоставляя импульсы, сдвигая их относительно друг друга и выбирая сдвиг, максимизирующий корреляцию между ними. Пересчет среднего на каждом шаге значительно увеличивает время вычислений. Для того чтобы сделать оценку с помощью среднего более устойчивой к грубым ошибкам, в [13] используется нечеткая кластеризация. Предполагается, что каждый импульс принадлежит каждому кластеру с определенной вероятностью, которая вычисляется на основе евклидова расстояния до центра класса. Для построения кластеров применяется итерационный метод — аналог метода ближайшего соседа для нечетких множеств. Для оценки центра класса используется взвешенное среднее. Весовые коэффициенты вычисляются по степени принадлежности импульса заданному кластеру. Для оценки количества кластеров максимизируется отношение величин, характеризующих компактность кластеров и их «разделяемость». Итерационная процедура построения кластеров требует достаточно громоздких вычислений и повторяется многократно.

В описанных выше методах используются вычисления во временной области. Однако разрабатывались также подходы, основанные на использовании частотных методов. Один из них — оптимальная линейная фильтрация [23] — основан на построении оптимальных фильтров, которые соответствуют одному из эталонов и отвергают остальные. Этот подход дает результаты классификации, которые хуже, чем при использовании многих из описанных выше методов. Однако его преимущество состоит в том, что, построив взаимоортогональные фильтры, можно попытаться также решать проблему детектирования перекрывающихся по времени импульсов.

Для распознавания импульсов нейронов применялись также искусственные нейросети [24]. Предложенный в работе [24] алгоритм позволяет учитывать нелинейную деформацию импульсов, в отличие от методов линейной кластеризации, и, соответственно, дает лучшие результаты классификации. Используется самообучающийся алгоритм, но импульсы для обучения выбираются вручную. Алгоритм требует предварительной оценки количества классов. Этот подход также позволяет рассматривать задачу распознавания перекрывающихся импульсов.

В работах [5, 25, 26] предлагаются алгоритмы классификации с использованием вэйвлет-разложения. Кластеризация проводится в пространстве коэффициентов вэйвлет-разложения. На этапе обучения оценивается количество классов и строятся эталоны. В работе [5] для этого используется нечеткая кластеризация при значительном времени обучения. В [25, 26] классификация проводится вне реального времени.

Таким образом, несмотря на значительное количество работ, все известные подходы к решению задачи разделения смеси активности многих

нейронов имеют те или иные недостатки, мешающие их эффективному использованию при изучении нейрофизиологической активности мозга и, особенно, во время нейрохирургических операций ВЧС. Главными являются недостаточная степень автоматизации процесса обучения и недостаточное быстроедействие.

Шагом на пути создания надежного и быстрого метода решения задачи является предложенный авторами автоматизированный метод распознавания импульсов индивидуальных нейронов на основе нелинейных уравнений динамики, быстроедействие которого допускает его применение в режиме реального времени [27, 29]. Задача распознавания импульсов нейронов — задача распознавания сигналов, имеющая свою специфику среди задач распознавания образов. Выбор пространства признаков — одна из ключевых, часто неформализованных проблем, возникающих в процессе решения. Традиционный выбор в качестве признаков значений сигнала, наблюдаемых на дискретном множестве точек, приводит к типичным проблемам, одна из которых синхронизация по фазе. Сдвиг по фазе приводит к тому, что классы приобретают структуру и могут не образовывать кластеров (компактных множеств) в пространстве признаков. Сложная структура классов осложняет процедуру обучения даже при наличии обучающей выборки с известной функцией принадлежности. Однако в некоторых задачах получить такую обучающую выборку невозможно, в частности, в случае распознавания импульсов нейронов. Так как размерность задачи может быть очень велика, применение трудоемких методов типа искусственных нейросетей становится малопригодным в задачах, близких к реальному времени. Выбор в качестве признаков независимых от фазы инвариантов является неформальной процедурой.

Для решения многих задач обработки и распознавания сигналов эффективен подход, основанный на использовании для описания сигналов моделей возмущенных автоколебаний [30]. Предполагается, что наблюдаемый сигнал — это сумма полезного сигнала  $x(t)$ , являющегося решением обыкновенного нелинейного дифференциального уравнения с возмущением, и широкополосного шума  $\xi(t)$ . Невозмущенное уравнение описывает автоколебательную систему с устойчивым предельным циклом. Предполагается, что возмущение  $F(x, \dots, t)$ , входящее в уравнение динамики — случайный процесс с нулевым математическим ожиданием, малым временем корреляции, ограниченный с вероятностью, близкой к единице. Такая модель сигнала позволяет описать сдвиги по фазе. Кроме того, при выполнении изложенных выше предположений траектории имеют асимптотически нормальное распределение в фазовом пространстве в окрестности предельного цикла [31]. Это позволяет свести задачу распознавания сигналов к хорошо изученной задаче разделения смеси нормальных распределений [32]. Предполагается, что каждый из наблюдаемых сигналов описывается одним из нескольких возмущенных уравнений динамики, и сигналы распознаются в соответствии с этими уравнениями. В [32–34] предложен алгоритм распознавания сигналов «с учителем» для классификации результатов хроматографического эксперимента.

Для задачи разделения смеси импульсов нейронов разработан самообучающийся алгоритм с одновременной оценкой числа классов, центров и радиусов классов [27–29]. Сигнал характеризуется появлением в случайные моменты времени импульсов, которые относятся к одной из генеральных



совокупностей  $X_j$ ,  $0 \leq j \leq p < \infty$ . Предполагается, что каждая генеральная совокупность соответствует активности одного из нейронов ( $p$  — количество регистрируемых нейронов). Составляющие ее сигналы, отрезки ряда наблюдений, описываются одним и тем же возмущенным уравнением динамики, в соответствии с которым и производится распознавание. Отметим, что в качестве признаков для классификации используется вектор наблюдаемых значений сигнала и вычисленных  $n-1$  его производных, синхронизированных по фазе ( $n$  — порядок уравнения динамики).

Таким образом, размерность пространства признаков увеличивается, поэтому кроме сигнала рассматриваются также значения производных. Но так как задача сводится к хорошо известной задаче разделения смеси нормальных распределений, то увеличение размерности пространства признаков компенсируется упрощением проблем обучения и распознавания. В результате использования разработанного ранее эффективного метода численного дифференцирования [35] и эффективного метода оценки центров классов алгоритм, реализованный на базе описанного подхода, требует минимального времени (примерно 30 с на PC Pentium 3 500 МГц) на обучение и может быть использован в реальных условиях проведения оперативного вмешательства ВЧС. Алгоритм обучения — полуавтоматический. Результат его работы — разбиение обучающей выборки на классы и оценка их центров, которые предлагается использовать в качестве эталонов при последующем распознавании импульсов в реальном времени.

Для оценки эффективности алгоритма в работе [29] проведено тестирование, для которого использовался искусственный сигнал, содержащий зашумленную смесь трех эталонных импульсов. Сравнение разработанного алгоритма с другими методами (классификацией в пространстве коэффициентов вэйвлет-преобразования, методом главных компонент и классификацией в пространстве признаков уменьшенной размерности) показали преимущество разработанного алгоритма.

Алгоритм апробирован на реальных данных, зарегистрированных во время семи хирургических операций ВЧС [36]. Обработано 127 одноканальных записей нейронной активности головного мозга, зарегистрированных в субталамическом ядре пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, и выделено 492 импульсных ряда отдельных нейронов, для которых проведен анализ типов нейронной активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых методов обработки сигналов является актуальной задачей современной нейрофизиологии. В частности, при проведении экспериментов на животных по изучению деятельности головного мозга и операций ВЧС необходимо решать задачи классификации наблюдаемых импульсов нейронов. Развиваемый авторами подход к решению задач обработки и распознавания сигналов с использованием моделей возмущенных автоколебаний позволил разработать эффективный автоматизированный алгоритм распознавания импульсов нейронов, допускающий реализацию в реальном времени. Перспективность проводимых исследований подтверждается апробацией на реальных данных. В дальнейшем требуется создание надежного и удобного программного обеспечения, которое предоставит все необходи-

мые возможности нейрофизиологам. Необходимы также изучение устойчивости и клиническая проверка как методов и алгоритмов, так и реализующих их программных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *DeLong M.R.* Activity of pallidal neurons during movement // *Journal of neurophysiology*. — 1997. — № 78. — P. 199 – 213.
2. *Wheeler B.S., Heetderks W.J.* A comparison of techniques for classification of multiple neuron signals // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1982. — № 12. — P. 752 – 759.
3. *Fee M. S., Mitra M.P., Klenfeld D.* Variability of Extracellular Spike Waveforms of Cortical Neurons // *Journal of Neurophysiology*. — 1996. — **76**, № 6. — P. 3823–3835.
4. *Gadikie R., Albus K.* Real-time separation of multineuron recordings with a DSP32C signal processor // *Journal of neuroscience methods*. — 1995. — **57**, № 2. — P. 187 – 193.
5. *Zouridakis G., Tam D.C.* Multy-unit spike discrimination using wavelet transforms // *Comput. Biol. Med.* — 1997. — **27**, № 1. — P. 9 – 18.
6. *Kreiter A.K., Aertsen A.J., Gerstein G.L.* A low coast single board solution for real time unsupervised waveform classification of multyneuron recording // *Journal of neuroscience methods*. — 1989. — № 30. — P. 59-69.
7. *Fee M. S., Mitra M.P., Klenfeld D.* Automatic sorting of multiple unit neuronal signals in the presence of anisotropic and non-Gaussian variability // *Journal of neuroscience methods*. — 1996. — № 69. — P. 175 – 188.
8. *Sahani M.* Latent Variable Models for neural data analysis. Thesis for the degree of doctor of philosophy. 1999. California institut of technology.
9. *Forster C., Handwerker H.O.* Automatic classification and analysis of microneurographic spike data using a PC/AT // *Journal of neuroscience methods*. — 1990. — № 31. — P.109 – 118.
10. *Peterson B.E., Merzenich M.M.* EXP: a Macintosh program for automating data acquisition and analysis applied to neurophysiology // *Journal of neuroscience methods*. — 1995. — № 57. — P. 121 – 131.
11. *Bergman H., DeLong M.R.* A personal computer-based spike detector and sorter: implementation and evaluation // *Journal of neuroscience methods*. — 1992. — № 41. — P.187 – 197.
12. *Okada M., Maruyama N.* Software system for real-time discrimination of multy-unit nerve impulses // *Computer programming in biomedicine*. — 1982. — № 14 (2). — P. 57 – 64.
13. *Zouridakis G., Tam D.C.* Identification of reliable spike templates in multi-unit extracellular recordings using fuzzy clustering // *Computer methods and programs in biomedicine*. — 2000. — № 61. — P. 91 – 98.
14. *Feldman J.F., Roberge F.A.* Computer detection and analysis of neuronal spike sequences // *Informatika*. — 1971. — № 9. — P. 185 – 197.
15. *Dinning G.J.* Real-time classification of multiunit neural signals using reduced feature set // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* — 1981 — № 28. — P. 804 – 812.
16. *Lewicki M.S.* Bayesian modeling and classification of neural signals // *Neural computation*. — 1994. — № 6. — P. 1005 – 1030.
17. *Cheesman P., Shutz J.* AutoClass: A Bayesian Classification system //5th Intern. conf. of machine learning, 1988 (San Francisco). — P. 54 – 64.
18. *Chikering E.H., Orban G.A.* Efficient approximation for the marginal likelihood of Bayesian network with hidden variables // *Machine Learning*. — 1997. — № 29. — P. 279 – 284.
19. *Snider R.K., Bond A.B.* Classification of non-stationary neural signals // *Journal of neuroscience methods*. — 1998. — № 84. — P. 155 – 166.

20. *Glaser E.M.* Separation of neuronal activity by waveform analysis // *Advances in Biomedical engineering*. — 1971. — № 1. — P. 77 – 136.
21. *Design of laboratory for multineuron studies* / G.L. Gerstain, M.J. Bloom, I.E. Espinosa et al. // *IEEE Trans. System. Man Cybern.* — 1983. — № 13. — P. 668 – 676.
22. *Unsupervised waveform classification for multi-neural recordings* / M. Salganicoff, M. Sarna, L. Sax, G.L. Gerstein // *Journal neuroscience methods*. — 1988. — № 25. — P. 181 – 187.
23. *Gozani S.N., Miller J.P.* Optimal discrimination and classification of neuronal action potential waveforms from multiunit multychannel recording using software-based linear filters // *IEEE Trans. Biomed. eng.* — 1994. — **41**, № 4. — P. 358 – 372.
24. *Data processing for multichannel optical recordings: action potential detection by neural network* / S. Yamada, H. Kage, M. Nakashima et al. // *Journal of neuroscience methods*. — 1992. — № 43. — P. 23 – 33.
25. *Letelier J.C., Weber P.P.* Spike sorting based on discrete wavelet transform coefficients // *Journal of neuroscience methods*. — 2000. — № 101. — P. 93 – 106.
26. *Hulata E., Segev R., Ben-Jacob E.* A method for spike sorting and detection based on wavelet packets and Shannon's mutual information // *Journal of neuroscience methods*. — 2002. — № 117. — P. 1 – 12.
27. *Распознавание импульсов нейронов с использованием нелинейных уравнений динамики* / Т.И. Аксенова, И.В. Тетко, О.К. Чибирова, А. Вилла // *Проблемы управления и информатики*. — 2001. — № 3. — С. 16 – 27.
28. *Detection and separation of extracellular neuronal discharges* / Т.И. Аксенова, I.V. Tetko, O.A. Dryga et al. // *Smart Engineering System Design, Proc. ANNIE'01, 3–8 November, St. Louise, USA, ASME Press, New York, 2001.* — P. 557–562.
29. *An unsupervised automatic method for sorting neuronal spike waveforms in awake and freely moving animals* / Т.И. Аксенова, О.К. Чибирова, О.А. Dryga et al. // *Methods*. — 2003. — № 30. — P. 178 – 187.
30. *Аксенова Т.И., Тетко И.В.* Распознавание сигналов с использованием нелинейных уравнений динамики // *Проблемы управления и информатики*. — 1999. — № 6. — С. 103 – 111.
31. *Гудзенко Л.И.* Статистический метод определения характеристик нерегулируемой автоколебательной системы // *Изв. вузов. Радиофизика*. — 1962. — **5**, № 3. — С. 573 – 587.
32. *Analysis and Pattern Recognition of HPLC Trace Organic Impurity Patterns in Phase Space* / Т.И. Аксенова, I.V. Tetko, A.A. Patiokha et al. // *Smart Engineering System Design, Proc. ANNIE'99, 7–10 November, St. Louise, USA, ASME Press, New York, 1999.* — **9**. — P. 935 – 940.
33. *Pharmaceutical Fingerprinting in Phase Space. 1. Construction of Phase Fingerprints* / Т.И. Аксенова, I.V. Tetko, A.G. Ivakhnenko et al. // *Anal. Chem.* — 1999. — № 71 (13). — P. 2423 – 2430.
34. *Pharmace Fingerprinting in Phase Space. 2. Pattern Recognition* / I.V. Tetko, Т.И. Аксенова, А.А. Patiokha // *Anal. Chem.* — 1999. — № 71 (13) — P. 2431–2439.
35. *Аксенова Т.И., Шелехова В.Ю.* Быстрые алгоритмы оценки производных с использованием интегральных операторов свертки // *Кибернетика и вычислительная техника*. — 1997. — Вып. 107. — С. 63 – 73.
36. *Unsupervised Spike Sorting of extracellular electrophysiological recording in Subthalamic Nucleus of Parkinsonian patients* / О.К. Чибирова, Т.И. Аксенова, A.L. Benabid // *Biosystems*. — 2005. — № 79. — P. 159 – 171.

Поступила 16.10.2003