



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET TEHNIČKIH NAUKA**



Departman za energetiku, elektroniku i telekomunikacije

**DEKOMPOZICIJA NEURALNE AKTIVNOSTI: MODEL ZA
EMPIRIJSKU KARAKTERIZACIJU INTER-SPAJK INTERVALA**

Doktorska disertacija

MENTOR:
prof. dr Dragana Bajić

KANDIDAT:
Gorana Mijatović

Novi Sad, 2018.



UNIVERZITET U NOVOM SADU
FAKULTET TEHNIČKIH NAUKA



KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj	RBR	
Identifikacioni broj	IBR	
Tip dokumentacije	TD	Monografska publikacija
Tip zapisa	TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada	VR	Doktorska disertacija
Autor	AU	Gorana Mijatović
Mentor	MN	prof. dr Dragana Bajić
Naslov rada	NR	Dekompozicija neuralne aktivnosti: model za empirijsku karakterizaciju inter-spajk intervala
Jezik publikacije	JP	Srpski (Latinica)
Jezik izvoda	JI	Srpski (Latinica)
Zemlja publikovanja	ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje	UGP	Autonomna Pokrajina Vojvodina
Godina	GO	2018
Izdavač	IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa	MA	FTN, Trg Dositeja Obradovića 6, 21000 Novi Sad
Fizički opis rada	FO	131 strana, 9 poglavlja, 30 slika, 6 tabela
Naučna oblast	NO	Elektrotehničko i računarsko inženjerstvo
Naučna disciplina	ND	Telekomunikacije i obrada signala
Predmetna odrednica/Ključne reči	PO	Inter-spajk intervali, dekompozicija neuralne aktivnosti, empirijska karakterizacija, probabilistički parametri, masivni skupovi podataka, klasterizacija, klasterizacija zasnovana na akumulaciji dokaza
UDK		
Čuva se	ČU	U biblioteci Fakulteta tehničkih nauka
Važna napomena	VN	
Izvod	IZ	Disertacija se bavi analizom mogućnosti brze, efikasne i pouzdane klasterizacije masivnog skupa neuralnih snimaka na osnovu probabilističkih parametara procenjenih iz obrazaca generisanja akcionih potencijala, tzv. "spajkova", na izlazu pojedinih neurona. Neuralna aktivnost se grubo može podeliti na periode intezivne, umerene i niske aktivnosti. Shodno tome, predložena je gruba dekompozicija neuralne aktivnosti na tri moda koja odgovaraju navedenim obrascima neuralne aktivnosti, na osnovu dobro poznatog Gilbert-Eliot modela. Modovi su dodatno raščlanjeni na sopstvena stanja na osnovu oso-

		<p>bina sukcesivnih spajkova, omogućujući finiji, kompozitni opis neuralne aktivnosti. Za svaki neuron empirijski se procenjuju probabilistički parametri grube dekompozicije - na osnovu Gilbert-Eliotovog modela i finije dekompozicije - na osnovu sopstvenih stanja modova, obezbeđujući željeni skup deskriptora. Dobijeni deskriptori koriste se kao obeležja nekoliko algoritama klasterizacije nad simuliranim i eksperimentalnim podacima. Za generisanje simuliranih podataka primenjen je jednostavan model za generisanje akcionih potencijala različitih oscilatornih ponašanja pobuđujućih i blokirajućih kortikalnih neurona. Validacija primene probabilističkih parametara za klasterizaciju rada neurona izvršena je na osnovu estimacije parametara nad generisanim neuralnim odzivima. Eksperimentalni podaci su dobijeni snimanjem kortikografskih signala iz dorzalnog anteriornog cingularanog korteksa i lateralnog prefrontalnog korteksa budnih rezus majmuna. U okviru predloženog protokola evaluacije različitih pristupa klasterizacije testirano je nekoliko metoda. Klasterizacija zasnovana na akumulaciji dokaza iz ansambla particija dobijenih k-means klasterovanjem dala je najstabilnije grupisanje neuralnih jedinica uz brzu i efikasnu implementaciju. Predložena empirijska karakterizacija može da posluži za identifikaciju korelacije sa spoljašnjim stimulusima, akcijama i ponašanjem životinja u okviru eksperimentalne procedure. Prednosti ovog postupka za opis neuralne aktivnosti su brza estimacija i mali skup deskriptora. Računarska efikasnost omogućuje primenu nad obimnim, paralelno snimanim neuralnim podacima u toku snimanja ili u periodima od interesa za identifikaciju aktiviranih i povezanih zona pri određenim aktivnostima.</p>
Datum prihvatanja teme od NN veća	DP	14. 07. 2016. godine
Datum odbrane	DO	
Članovi komisije	KO	<p>Predsednik prof. dr Tatjana Lončar Turukalo Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad</p> <p>Član prof. dr Nikola Đurić Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad</p> <p>Član doc. dr Olivera Šveljo Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad</p>

		Član	prof. dr Ivana Kovačić Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad
		Član	viši naučni saradnik dr Bazsó Fülöp Hungarian Academy of Science, Wigner Research Centre for Physics
		Mentor	prof. dr Dragana Bajić Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet tehničkih nauka, Novi Sad



**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF TECHNICAL SCIENCES**



KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number	ANO	
Identification number	INO	
Document type	DT	Monographic publication
Type of record	TR	Textual printed material
Contents code	CC	Ph.D. thesis
Author	AU	Gorana Mijatović, M.Sc.
Mentor	MN	prof. Dragana Bajić, Ph.D.
Title	TI	Decomposition of neural activity: model for empirical characterization of inter-spike intervals
Language of text	LT	Serbian (Latin)
Language of abstract	LA	Serbian (Latin)
Country of publication	CP	Republic of Serbia
Locality of publication	LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year	PY	2018
Publisher	PB	Author's reprint
Publisher's place	PP	Trg Dositeja Obradovića 6, 21000 Novi Sad
Physical description	PD	131 pages, 9 chapters, 30 figures, 6 tables
Scientific field	SF	Electrical and computer engineering
Scientific discipline	SD	Department for telecommunication and signal processing
Subject/Key words	S/KW	Inter-spike intervals, decomposition of neural activity, empirical neural characterization, probabilistic features, clustering, massive neural sets, evidence accumulation clustering
UC		
Holding data	HD	Library of Faculty of technical sciences
Note	N	
Abstract	AB	The advances in extracellular neural recording techniques result in big data volumes that necessitate fast, reliable, and automatic identification of statistically similar units. This study proposes a single framework yielding a compact set of probabilistic descriptors that characterise the firing patterns of a single unit. Probabilistic features are estimated from an inter-spike-interval time series, without assumptions about the firing

		<p>distribution or the stationarity. The first level of proposed firing patterns decomposition divides the inter-spike intervals into bursting, moderate and idle firing modes, yielding a coarse feature set. The second level identifies the successive bursting spikes, or the spiking acceleration/deceleration in the moderate firing mode, yielding a refined feature set. The features are estimated from simulated data and from experimental recordings from the lateral prefrontal cortex in awake, behaving rhesus monkeys. An efficient and stable partitioning of neural units is provided by the ensemble evidence accumulation clustering. The possibility of selecting the number of clusters and choosing among coarse and refined feature sets provides an opportunity to explore and compare different data partitions. The estimation of features, if applied to a single unit, can serve as a tool for the firing analysis, observing either overall spiking activity or the periods of interest in trial-to-trial recordings. If applied to massively parallel recordings, it additionally serves as an input to the clustering procedure, with the potential to compare the functional properties of various brain structures and to link the types of neural cells to the particular behavioural states.</p>
Accepted by Scientific Board on	ASB	2016/07/14
Defended on	DE	
Defend Board	DB	<p>President prof. Tatjana Lončar Turukalo, Ph. D. University of Novi Sad, Faculty of Technical sciences, Novi Sad</p> <p>Member prof. Nikola Đurić, Ph. D. University of Novi Sad, Faculty of Technical sciences, Novi Sad</p> <p>Member prof. Olivera Šveljo, Ph. D. University of Novi Sad, Faculty of Technical sciences, Novi Sad</p> <p>Member prof. Ivana Kovačić, Ph. D. University of Novi Sad, Faculty of Technical sciences, Novi Sad</p> <p>Member prof. Bazsó Fülöp, Ph. D. Hungarian Academy of Science, Wigner Research Centre for Physics</p>

		Mentor	prof. Dragana Bajić, Ph. D. University of Novi Sad, Faculty of Technical sciences, Novi Sad
--	--	--------	---

KANDIDAT: Gorana Mijatović

MENTOR: prof. dr Dragana Bajić

Dekompozicija neuralne aktivnosti: model za empirijsku karakterizaciju inter-spajk interвала.

SAŽETAK

Disertacija se bavi analizom mogućnosti brze, efikasne i pouzdane klasterizacije masivnog skupa neuralnih snimaka na osnovu probabilističkih parametara procenjenih iz obrazaca generisanja akcionih potencijala, tzv. "*spajkova*", na izlazu pojedinih neurona.

Neuralna aktivnost se grubo može podeliti na periode intenzivne, umerene i niske aktivnosti. Shodno tome, predložena je gruba dekompozicija neuralne aktivnosti na tri moda koja odgovaraju navedenim obrascima neuralne aktivnosti, na osnovu dobro poznatog Gilbertovog modela. Modovi su dodatno raščlanjeni na sopstvena stanja na osnovu osobina sukcesivnih spajkova, omogućujući finiji, kompozitni opis neuralne aktivnosti. Za svaki neuron empirijski se procenjuju probabilistički parametri grube dekompozicije – na osnovu Gilbertovog modela, i finije dekompozicije – na osnovu sopstvenih stanja modova, obezbeđujući željeni skup deskriptora. Dobijeni deskriptori koriste se kao obeležja nekoliko algoritama klasterizacije nad simuliranim i eksperimentalnim podacima. Za generisanje simuliranih podataka primenjen je jednostavan model za generisanje akcionih potencijala oscilatornih ponašanja pobuđujućih i blokirajućih kortikalnih neurona. Validacija primene probabilističkih parametara za klasterizaciju rada neurona, izvršena je na osnovu estimacije parametara nad generisanim neuralnim odzivima. Eksperimentalni podaci su dobijeni snimanjem kortikografskih signala iz dorzalnog anteriornog cingularanog korteksa i lateralnog prefrontalnog korteksa budnih rezus majmuna.

U okviru predloženog protokola evaluacije različitih pristupa klasterizacije testirano je nekoliko algoritama. Klasterizacija zasnovana na akumulaciji dokaza iz ansambla particija dobijenih k-means klasterovanjem dala je najstabilnije grupisanje neuralnih jedinica uz brzu i efikasnu implementaciju.

Predložena empirijska karakterizacija može da posluži za identifikaciju korelacije sa spoljašnjim stimulusima, akcijama i ponašanjem životinja u okviru eksperimentalne procedure. Prednosti ovog postupka za opis neuralne aktivnosti su brza estimacija i mali skup deskriptora. Računarska efikasnost omogućuje primenu nad obimnim, paralelno snimanim neuralnim podacima u toku snimanja ili u periodima od interesa za identifikaciju aktiviranih i povezanih moždanih zona pri određenim aktivnostima.

ZAHVALNICA

Ova teza je urađena na Fakultetu tehničkih nauka, pod rukovodstvom prof. dr *Dragane Bajić*, redovnog profesora Fakulteta tehničkih nauka na Katedri za Telekomunikacije i obradu signala. Profesorici Dragani se pre svega, posebno zahvaljujem, na ukazanoj prilici da 2011. godine krenem da radim kao istraživač saradnik na nacionalnom projektu Ministarstva Nauke i Tehnologije Republike Srbije, pod njenim rukovodstvom: "*Razvoj multivarijabilnih metoda za analitičku podršku biomedicinskoj dijagnostici*". Ukazana šansa i poverenje predstavljaju inicijalni korak koji će kasnije rezultovati izradom ove disertacije. Zahvaljujući profesorici Dragani, učestvovala sam i na projektu bilateralne saradnje Srbija – Mađarska: "*Statistical characterization of neural behavior in the cerebral cortex of behaving animals*", sa partnerima *Hungarian Academy of Sciences, Pázmány Péter Catholic University i Semmelweis University, Budapest*, 2010 – 2011. Profesorici Dragani izražavam zahvalnost i za sve korisne savete, sugestije i korekcije u okviru zajedničke saradnje, koje su neminovno unapredile moj istraživački put.

Hvala prof. dr *Tatjani Lončar Turukalo* na saradnji, stručnoj pomoći, podršci i svim smernicama u naučno-istraživačkom radu na koje me je upućivala od početka mog istraživačkog angažovanja. Izrada ove teze je direktna posledica učešća na projektu bilateralne saradnje Srbija – Francuska: "*Decoding hidden causes of decision from brain signals*", 2014 – 2015, pod rukovodstvom prof. Tatjane sa srpske strane. Profesorici Tatjani zahvaljujem na ukazanom poverenju za učešće na pomenutom projektu. Hvala prof. dr *Emmanuel Procyk-u*, rukovodiocu ovog projekta sa francuske strane, sa *Inserm Stem Cell and Brain Research U1208* Insituta pri Univerzitetu u Lionu, Francuska.

Zahvaljujem se članovima Komisije, koji su svojim sugestijama, komentarima i savetima doprineli poboljšanju kvaliteta ove disertacije. Posebno hvala prof. dr *Nikoli*

Đuriću, šefu Katedre za teorijsku elektrotehniku, na kojoj kao asistent radim posljednje tri godine. Nikoli izražavam zahvalnost za podršku i razumevanje.

Hvala mojim dragim kolegama sa Katedre. Posebno bih istakla prof. dr *Veru Bajović* i prof. dr *Karolinu Kasaš Lažetić*, kao primere kolegijalnosti, prijateljstva, podrške i energije koja vam život čini lepšim. Hvala dragim prijateljima i kolegama sa Katedre za telekomunikacije i obradu signala. Hvala mom divnom prijatelju i kolegi, dr *Nebojši Božaniću*, za podršku tokom zajedničkog rada, na dragocenim savetima i pomoći, kao i na prijateljstvu.

Neizmerno hvala mojoj porodici, mami *Rajki*, tati *Bogdanu*, sestri *Jeleni* i bratu *Aleksandru* na podršci, ljubavi i potpori. Posebno hvala mom bratu koji me je u osnovnoj školi učio matematiku. Hvala mu za podsticaj na razmišljanje, moje sazrevanje i na svojevremeno najboljem objašnjenju Pitagorine teoreme.

SADRŽAJ

I	UVOD	1
1	MOTIVACIJA	3
1.1	Organizacija teze	9
2	NEURONAUKA	11
2.1	Nervni sistem	11
2.1.1	Mozak	12
2.1.2	Snimanje moždane aktivnosti	14
2.2	Ćelijska struktura mozga	15
2.2.1	Morfologija neurona	15
2.2.2	Klasifikacija neurona	16
2.2.3	Akcioni Potencijal	18
2.2.4	Spajk niz	18
2.2.5	Detekcija spajkova	19
II	METODE	23
3	DEKOMPOZICIJA NEURALNE AKTIVNOSTI	25
3.1	Gruba dekompozicija neuralne aktivnosti	25
3.2	Združeni prikaz stanja u okviru tri moda	29
3.2.1	Probabilistički parametri	33
3.2.2	Pouzdana estimacija parametara u odnosu na dužinu ISI vremenskog niza	36
4	EMPIRIJSKA KARAKTERIZACIJA NEURALNIH OBRAZACA	37
4.1	Eksperimentalni signali	37
4.2	Simulirani signali	40
4.2.1	Generisanje kortikalanih dinamika	40

4.3	Algoritmi klasterizacije	43
4.3.1	HAC	44
4.3.2	KM	46
4.3.3	SC	47
4.3.4	aAPC	48
4.3.5	EAC	49
4.3.6	Validacione tehnike algoritama klasterizacije	50
4.3.7	Konzistencija rezultata različitih algoritama klasterizacije	51
4.3.8	Skupovi obeležja	52
4.3.9	Protokol evaluacije algoritama klasterizacije nad predloženim skupom obeležja	53
III	REZULTATI	57
5	ANALIZA PRAGA NISKE NEURALNE AKTIVNOSTI I STABILNA PROCENA PARAMATERA	59
5.1	Analiza praga za procenu niske neuralne aktivnosti	59
5.2	Pouzdana estimacija parametara u odnosu na dužinu ISI vremenske serije	61
6	REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE NAD SIMULIRANIM SIGNALIMA	63
6.1	Parametri u okviru SIM NET scenarija	63
6.2	Pristup zasnovan na ansamblu	64
6.3	Rezultati algoritama klasterizacije	66
7	REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE NAD EKSPERIMENTALNIM SIGNALIMA	79
7.1	Parametri nad eksperimentalnim signalima	79
7.2	Pristup zasnovan na ansamblu	81
7.3	Rezultati algoritama klasterizacije	81

8	REZULTATI POREĐENJA PREDLOŽENE METODE SA POSTOJEĆIM METODAMA	89
8.1	Rezultati poređenja	89
IV	DISKUSIJA I ZAKLJUČAK	99
9	DISKUSIJA	101
9.1	Zaključak	105
	LITERATURA	119

SLIKE

Slika 2.1	Četiri režnja leve i desne hemisfere mozga	13
Slika 2.2	Morfologija nervne ćelije	16
Slika 2.3	Prikaz neurona somatosenzornog korteksa sisara	17
Slika 2.4	Idealizovan prikaz akcionog potencijala	19
Slika 2.5	Ilustracija procedure izdvajanja LFP, MUA i SUA signala	20
Slika 2.6	Primer raster plota tri spajk niza	21
Slika 3.1	Ilustracija gruba dekompozicije neuralne aktivnosti	27
Slika 3.2	Gruba dekompozicija neuralne aktivnosti nad segmentom iz realnog signala spajking aktivnosti	28
Slika 3.3	Ilustracija usporavanja i ubrzavanja ispaljivanja spajkova	29
Slika 3.4	Markovljev model ubrzavanja i usporavanja svih ISI intervala jednog neurona	31
Slika 3.5	Združeni prikaz stanja u okviru sva tri moda	32
Slika 4.1	Eksperimentalni protokol	39
Slika 4.2	Kortikalni neuroni	42
Slika 4.3	Vrednosti ulaznih parametara a , b , c i d prilikom generisanja kortikalnih oscilatornih ponašanja	43
Slika 4.4	<i>Lifetime</i> kriterijum	46
Slika 5.1	Analiza predložene mere za procenu praga niske neuralne aktivnosti	60
Slika 5.2	Estimacija parametara u funkciji dužine ISI vremenskih serija	62
Slika 6.1	Kolor matrica ulaznih parametara u okviru SIM NET scenarija	65

- Slika 6.2 CI vrednosti za KM, SC i sve pristupe zasnovane na ansamblu nad SIM NET podacima 67
- Slika 6.3 $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$ matrica koasocijacije nakon sortiranja uzoraka prema AL, za slučaj generisanja similarinih neuralnih jedinica u izolaciji 68
- Slika 6.4 Dendrogram dobijen nad SIM NET $EAC-X_S - k = 5$ matricom koasocijacije upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja, za slučaj generisanja similarinih neuralnih jedinica u izolaciji 69
- Slika 6.5 Kolor matrica indeksa konzistencije između evaluiranih pristupa nad SIM NET podacima 69
- Slika 6.6 Primer matrice koasocijacije pre i posle sortiranja uzoraka primenom $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$. Matrica koasocijacije $EAC-X_S - k = 5$ i prikaz kolor kodovane matrice obeležja nakon $EAC-X_S - k = 5$ klasterizacije 75
- Slika 6.7 Raster plotovi dinamika po klasterima u okviru pristupa SIM NET $EAC-X_S - k = 5$, upotrebom AL nad MFB skupom obeležja 77
- Slika 6.8 Dendrogram dobijen nad SIM NET $EAC-X_S - k = 5$ matricom koasocijacije upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja sa naglašenim raster i polar plotovima koji pripadaju odgovarajućim klasterima 78
- Slika 7.1 Kolor matrica ulaznih parametara nad eksperimentalnim podacima 80
- Slika 7.2 CI vrednosti za KM, SC i sve pristupe zasnovane na ansamblu nad eksperimentalnim podacima 82
- Slika 7.3 Kolor matrica indeksa konzistencije između evaluiranih pristupa nad eksperimentalnm podacima 83

Slika 7.4	Dendrogram dobijen nad eksperimentalnim podacima EAC– X_S – $k = 5$ matricom koasocijacije upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja sa naglašenim raster i polar plotovima koji pripadaju odgovarajućim klasterima	88
Slika 8.1	Raster plotovi deset realizacija za tri istaknuta neuralna obrasca generisani sa različitim brzinama ispaljivanja	94
Slika 8.2	Poređenje proksi metrika i M skupa obeležja	95
Slika 8.3	Finija podela na osnovu brzine ispaljivanja upotrebom M skupa obeležja	96
Slika 8.4	Poređenje proksi metrika i probablističkih parametara nad simulacionim podacima koji obuhvataju neuralne odzive koji dominatno naginju ka jednoj od pet simuliranih dinamika	97
Slika 8.5	Histogrami parametra – dužina \mathbf{B} sekvence, za pet simuliranih kortikalnih dinamika	98
Slika 9.1	Preporuka za efikasno korišćenje parametara predloženog kompozitnog opisa neuralne aktivnosti	104

TABELE

Tabela 1	Vrednosti CI indeksa [%] između particija dobijenim nad M i MFB skupovima, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija.	71
Tabela 2	Vrednosti SI indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija.	72

Tabela 3	Vrednosti IS indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija. 73
Tabela 4	Vrednosti CI indeksa [%] između particija dobijenim nad M i MFB skupovima primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima. 84
Tabela 5	Vrednosti SI indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima. 85
Tabela 6	Vrednosti IS indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima. 86

LISTA SKRAĆENICA

AP	Akcioni Potencijal
APC	engl. " <i>Affinity Propagation Clustering</i> "
aAPC	engl. " <i>adaptive Affinity Propagation Clustering</i> "
AL	engl. " <i>Average Linkage</i> "
BK	Broj Klastera
CNS	Centralni Nervni Sistem
CH	engl. " <i>Chattering</i> "
CI	engl. " <i>Consistency Index</i> "

CL	engl. " <i>Complete Linkage</i> "
CeL	engl. " <i>Centroid Linkage</i> "
dACC	engl. " <i>dorsal Anterior Cingulate Cortex</i> "
DC	engl. " <i>Direct Current</i> "
DL	Dinamičke Labele
ECoG	engl. " <i>ElectroCorticoGraphy</i> "
EEG	engl. " <i>ElectroEncephaloGraphy</i> "
EAC	engl. " <i>Evidence Accumulation Clustering</i> "
FF	Fano Faktor
FS	engl. " <i>Fast-Spiking</i> "
HAC	engl. " <i>Hierarchical Agglomerative Clustering</i> "
HMMs	engl. " <i>Hidden Markov Models</i> "
IB	engl. " <i>Intrinsically Bursting</i> "
IS	engl. " <i>Isolation Index</i> "
ISI	Inter-Spajk-Interval
KM	engl. " <i>k-means</i> "
LFP	engl. " <i>Local Field Potential</i> "
LPFC	engl. " <i>Lateral Prefrontal Cortex</i> "
LTS	engl. " <i>Low-Threshold Spiking</i> "
MMO	engl. " <i>Multiple Metric Optimization</i> "
MUA	engl. " <i>Multi-Unit Activity</i> "

PSTH engl. *"Peri-Stimulus Time Histogram"*

PCA engl. *"Principal Component Analysis"*

PNS Periferni Nervni Sistem

RS engl. *"Regular Spiking"*

RZ engl. *"Resonator"*

SUA engl. *"Single Unit Activity"*

SL engl. *"Single Linkage"*

SC engl. *"Spectral Clustering"*

SI engl. *"Silhouette Index"*

TC engl. *"Thalamo-Cortical"*

WL engl. *"Ward Linkage"*

Deo I

UVOD

MOTIVACIJA

MOZAK je najsloženiji organ ljudskog tela. Predstavlja deo centralnog nervnog sistema i upravlja svim vitalnim aktivnostima koje su neophodne da bi organizam preživeo. On šalje i prima signale od svih ostalih delova tela, i od spoljašnje sredine. U mozgu se nalaze dva tipa ćelija: nervne i glijalne ćelije. Nervne ćelije (neuroni) se od ostalih ćelija razlikuju po tome što imaju sposobnost provodljivosti nervnih impulsa, odnosno akcionih potencijala (spajkova). Sekvenca spajkova čini spajk niz. Analiza spajk nizova (spajking aktivnosti) doprinosi dešifrovanju tzv. "neuralnog koda" – veze između spajk niza (ili nizova) i pojave stimulusa, što predstavlja jedan od glavnih predmeta istraživanja računarske neuronauke. Različiti stimulusi mogu biti povezani sa različitim odzivima spajk nizova, čineći proces analize i dešifrovanja neuralnog koda izuzetno složenim. Priroda i kompleksnost nervnog sistema još uvek nisu dovoljno ispitani, što predstavlja izazov za istraživače. Uobičajen metod za analizu spajk nizova predstavlja posmatranje razlike između dva uzastopna spajka, odnosno posmatranjem Inter-Spajk-Interval (ISI)-a. Prilikom izbora metoda treba uzeti u obzir sledeće bitne karakteristike neuralnih signala:

- Heterogenost – mozak predstavlja izuzetno složenu mrežu koju čine ćelije koje pripadaju određenim regionima sa odgovarajućim funkcijama; Međutim, teško je apriori predvideti neuralni odziv iako se radi o unapred poznatom regionu mozga.
- Varijabilnost – neuralni odziv je varijabilan i izložen uticaju šuma, iako se uslovi ponavljaju, tj. iako je stimulus isti (Steveninck et al., 1997).

- Disparitet u brzini ispaljivanja – ogleda se u činjenici da vreme odziva na stimulus može da varira (Woody, 1967).
- Kompleksnost neuralne mreže – analiza neuralnih signala potrebna je na više sistemskih nivoa, od individualnih neurona, preko analize sprega između neurona, veze između aktivnosti neurona i lokalnih potencijala polja, kao i različitih delova mozga.
- Visoka dimenzionalnost – obezbeđena multikanalnim tehnikama snimanja moždane aktivnosti.

KARAKTERIZACIJA NEURALNIH OBRAZACA kod životinja u budnom stanju ili snu ima izuzetan značaj za neurobiologe. Potpuno razumevanje kodovanja i prenosa neuralne informacije zahteva analizu ansambla neuralnih aktivnosti. Obrasci neuralne aktivnosti koji se ponavljaju tokom snimanja korelisani su sa pojavom stimulusa, neuralnom heterogenošću, kao i sa ponašanjem obučanih životinja uopšteno. Klasični primeri u okviru kognitivne neuronauke predstavljaju studije izučavanja korelisanosti neuralnih obrazaca sa procesom donošenja odluka (Kim and Shadlen, 1999), sa predikcijom pojavljivanja grešaka (Schultz et al., 1997), kao i sa tzv. "radnom memorijom" – kognitivnim sistemom ograničenog kapaciteta koji se tretira kao odgovoran za privremeno držanje informacija za dalju obradu (Funahashi and Kubota, 1994). Neuralni obrasci su manje ili više varijabilni između ponovljenih pokušaja u okviru eksperimenta. Dato odstupanje može da reflektuje skrivene promenljive povezane sa neuronima (Churchland et al., 2011), svojstvima neurona ili strukturom neuralne mreže (Constantinidis et al., 2002, Constantinidis and Klingberg, 2016). Stoga, identifikacija neuralnih obrazaca može da obezbedi ključnu informaciju o specifičnosti neuralne jedinice ili o strukturi posmatrane mreže neurona.

METODE ZA ANALIZU SPAJKING AKTIVNOSTI mogu da se podele u širem smislu na: metode koje ne uključuju stroge pretpostavke i parametarske metode (Brown et al., 2004).

Prva klasa metoda podrazumeva klasične metrike za analizu brzine neuralne aktivnosti, bazirane na raspodeli *ISI* signala. Koeficijent varijacije (odnos standardne devijacije i srednje vrednosti) određuje stepen rasipanja *ISI* raspodele (Christodoulou and Bugmann, 2001). Data mera se primenjuje na ceo *ISI* signal, stoga je osetljiva na brzinu ispaljivanja. Lokalna mera, neostljiva na varijacije u brzini ispaljivanja, predstavlja koeficijent varijacije dva susedna *ISI*-ja (Holt et al., 1996). Takođe, koriste se i mere lokalne varijacije koje razmatraju susedne *ISI*-je, sa ili bez perioda oporavka (Shinomoto et al., 2009, Shinomoto et al., 2003). Odraž regularnosti i intezivnog ispaljivanja može da se proceni i na osnovu lokacije maksimuma i oblika auto-korelacionog histograma (Paladini et al., 2003).

Uobičajen alat za analizu spajking aktivnosti od pokušaja do pokušaja u eksperimentu, predstavlja tzv. "*peri-stimulus vremenski histogram*", engl. "*Peri-Stimulus Time Histogram*" (*PSTH*), koji obezbeđuje uprosečavanje spajking aktivnosti poravnate u odnosu na trenutak od interesa (Gerstein and Kiang, 1960). Upravo iz razloga uprosečavanja, *PSTH* nije poželjan alat u mnogim slučajevima, pogotovo kada je reč o različitim eksperimentalnim uslovima i različitim stimulusima, čak iako se radi o istom regionu mozga (Radons et al., 1994). Svaki neuron može da se posmatra individualno ili kroz združeni *PSTH*, gde se analizira sprega među neuronima (Gerstein and Perkel, 1969). Nestacionarnost neuralne aktivnosti može biti procenjena na osnovu Fano Faktor (*FF*) a, poredeći varijabilnost analizirane neuralne aktivnosti sa očekivanom varijabilnošću Poasonovog procesa ($FF=1$) (Eden and Kramer, 2010). Usko povezan sa *FF* je Alan faktor koji se oslanja na susedne pokušaje, te je stoga manje osetljiv na promene u brzini ispaljivanja (Gaudry and Reinagel, 2007).

Ipak, klasifikacija različitih neuralnih obrazaca ne može pouzdano da se uradi samo na osnovu jedne od navedenih *ISI* metrika kao jedinog deskriptora (Kumbhare and Baron, 2015). Linearna kombinacija predloženih mera u cilju dobijanja tri nova obeležja za diskriminaciju tri istaknuta obrasca ispaljivanja, predložena je u (Kumbhare and Baron, 2015). Obrasci od interesa su: regularnost, nestacionarnost i intezivno ispaljivanje. Koeficijenti pri linearnom kombinovanju utvrđeni su na osnovu procene doprinosa svake

pojedinačne metrike u identifikaciji osnovnih obrazaca ispaljivanja. U ove svrhe korišćena je višestruka metrička optimizacija, engl. "*Multiple Metric Optimization*" (MMO), bazirana na linearnoj regresiji (Kumbhare and Baron, 2015).

PARAMETARSKIE METODE estimiraju parametre modela na osnovu eksperimentalnog skupa podataka korišćenjem tehnika estimacije. Spajking aktivnost usled uticaja različitih vrsta šuma u različitim pokušajima je neregularna, stoga tzv. "*tačkasti proces*" predstavlja pogodan pristup, odnosno, statistički gledano, spajk niz se modeluje kao realizacija tačkastog procesa u vremenu (Johnson, 1996). U okviru ovog pristupa, parametarske metode mogu da se primene na individualne spajk aktivnosti (Brown et al., 2004, Kass and Ventura, 2001) ili modelovanje većeg broja istovremeno snimanih aktivnosti (Chornoboy et al., 1988). Tačkasti procesi su se pokazali veoma korisnim prilikom dekodovanja stimulusa direktno iz spajking aktivnosti (Brown et al., 1998). Pregled modelovanja spajking aktivnosti na osnovu tačkastog procesa i efikasni algoritmi optimizacije istih, dat je u preglednom radu (Pillow et al., 2011).

Drugi primer dinamičkih modela predstavljaju tzv. "*state-space*" modeli. Najšire korišćeni među njima su skriveni Markovljevi modeli, engl. "*Hidden Markov Models*" (HMMs). HMMs za cilj imaju rekonstrukciju sekvence skrivenih stanja neurona zasnovanu na posmatranim vrednostima izlaza (ISI), čija verovatnoća pojavljivanja zavisi od kretanja kroz stanja. U radu (Camproux et al., 1996) krenulo se od pretpostavke da je svaka vrednost ISI-ja pridružena jednom od mogućih diskretnih stanja HMM-a. Pokazano je da su stanja korelisana sa odgovarajućim farmakološkim uslovima i da su verovatnoće prelaza korelisane sa pojavom stimulusa (Kemere et al., 2008). Napomenimo da je pojam "*korelacija*" preuzet iz literature u smislu statističke zavisnosti iako, strogo gledano, odgovara samo linearnoj zavisnosti. HMMs se primenjuju u mnogobrojnim studijama kako bi se estimirali neuralni obrasci od interesa, na primer neuralne dinamike senzitivnog korteksa treniranih životinja (Gat et al., 1997). Bitno je naglasiti ograničenje HMMs-a, koje se ogleda u činjenici da broj stanja modela mora biti određen unapred.

Pored HMMs, postoje i drugi dinamički modeli koji zahtevaju tačnu matematičku formulaciju (Deppisch et al., 1994, Danóczy and Hahnloser, 2006, Kemere et al., 2008, Smith and Brown, 2003, Petreska et al., 2011, Seidemann et al., 1996, Byron et al., 2009). Na primer, estimacija različitih obrazaca može da se iskoristi prilikom dekodovanja određenih, specifičnih akcija, kao što su početak pokreta (Shenoy et al., 2003) ili planiranje vremena (Achtman et al., 2007). Pregled određenog broja metoda u vezi sa "state-space" modelovanjem neuralne aktivnosti predstavljeni su u preglednim radovima (Churchland et al., 2007, Paninski et al., 2010).

Pored dinamičkih modela, pokazalo se da je otkrivanje specifičnih neuralnih aktivacija moguće i upotrebom analize glavnih komponenti, engl. "Principal Component Analysis" (PCA) (Chapin and Nicolelis, 1999). Ipak u nekim slučajevima PCA ne uspeva da "uhvati" temporalnu strukturu (Churchland et al., 2007, Cowley et al., 2013), odnosno pravci najveće varijanse mogu da dovedu i do pogrešnih zaključaka.

EKSPERIMENTALNE TEHNIKE SNIMANJA velikog broja paralelnih neuralnih snimaka daju nove izazove u oblasti računarske neuronauke u pogledu analize povezanosti neuralnih snimaka (Nicolelis and Lebedev, 2009). Tokom poslednjih nekoliko decenija, razvile su se različite metode istovremenog snimanja ekstracelularne neuralne aktivnosti. Metode uključuju elektro-fiziološki pristup (snimci pomoću više elektroda) (Gerstein and Aertsen, 1985, Guillory and Normann, 1999, Baker et al., 1999, Abeles and Gerstein, 1988, Baker et al., 1999, Nicolelis et al., 2003, Musallam et al., 2007, Eliades and Wang, 2008) ili pristup zasnovan na novim, tzv. "imidžing" tehnikama (Grinvald, 2005, Grinvald et al., 1991, Logothetis et al., 1999, Nikolenko et al., 2007, Ts'o, 1989, Ohki et al., 2005, Yuste, 2005).

Broj snimanka pojedinačnih aktivnosti neurona progresivno raste, reda veličine stotine pojedinačnih neurona kod životinja. Veliki broj istovremeno snimanih snimaka neuralne aktivnosti izlazi iz okvira ručnog pregledanja i analize bar u procesu predobrade, odnosno zahteva neku vrstu automatske podrške. S obzirom na tehnike snimanja, eksperimentalne ili imidžing, signali moždane aktivnosti po obimu ulaze u domen velikih količina podataka, tzv. "big data". Ovakve obrade, pogotovo u aplikacijama u re-

alnom vremenu, zahtevaju efikasne, skalabilne i pouzdane pristupe obrade podataka (Chen et al., 2016).

U OKVIRU OVE DISERTACIJE predložen je metod za probabilističku karakterizaciju neuralnih obrazaca, omogućujući efikasnu identifikaciju obrazaca ispaljivanja individualnih neurona bez uvođenja strogih pretpostavki o raspodeli inter-spajk intervala (Mijatović et al., 2018). Metod omogućava estimaciju probabilističkih parametara kroz dva nivoa dekompozicije – grube i profinjene. Kada je reč o većem broju neurona, na osnovu estimiranih parametara – obeležja, moguće je izvršiti grupisanje neurona (pomoću nekog od algoritama klasterizacije) sa sličnim neuralnim svojstvima u pogledu brzine ispaljivanja.

Gruba dekompozicija neuralne aktivnosti obezbeđuje grubu podelu neuralnih obrazaca na tri moda: mod umerene, niske i intezivne aktivnosti, na osnovu dobro poznatog Gilbertovog modela (poznat kao i Gilbert-Eliotov model). Time se omogućava praćenje aktivnosti u funkciji vremena, gde dužina ISI-ja određuje mod. Drugi nivo dekompozicije neuralne aktivnosti omogućava finiju podelu neuralnih obrazaca, raščlanjivanjem svakog moda na sopstvena stanja praćenjem odnosa sukcesivnih ISI-ja.

Probabilistički parametri predložene dekompozicije procenjuju se na osnovu ulaznog ISI signala. Estimacija parametara ne predstavlja zahtevan zadatak; naprotiv, broj estimiranih parametara je mali, obezbeđujući na taj način računarski efikasno korišćenje parametara u procesu grupisanja neuralnih jedinica sa sličnim svojstvima.

Različiti algoritmi klasterizacije mogu da se koriste za automatsko grupisanje, upotrebom (pod)skupa parametara kao (pod)skupa obeležja izabranog algoritma. U zavisnosti od potreba krajnjeg korisnika (najčešće neurobiologa), broj klastera može da se odabere automatski (odgovarajućim kriterijumom izabranog algoritma klasterizacije) ili od strane krajnjeg korisnika. Ovo predstavlja dodatni stepen slobode, pored izbora (pod)skupa parametara. Mimo brze podele na neurone sa intezivnom, umerenom i smanjenom aktivnošću ili podele na veći broj klastera sa profinjenijom podelom, omogućena je i brza izolacija potencijalno "kompromitovanih" neurona (neurona sa greškom). Predložena procedura je komplementarna sa procedurom za dekompoziciju

na tri istaknute grupe, koja je predložena u (Kumbhare and Baron, 2015). Razlika se ogleda upravo u stepenima slobode - izbor (pod)skupa probabilističkih obeležja i broja klastera koji rezultuju sa grubom ili profinjenijom podelom.

Spajking aktivnost može da se analizira i samo u periodima od interesa koji se međusobno spajaju (na primer, spajanje uzastopnih merenih aktivnosti nekoliko sekundi pre pojave određenog stimulusa), čime mogu da se identifikuju značajniji neuroni ili regioni za konkretan eksperiment. Podrazumeva se da je data analiza moguća ukoliko je ispunjen uslov o minimalnoj dužini ulazne ISI vremenske serije, što je takođe analizirano i testirano u okviru ove disertacije.

Predloženi pristup podrazumeva, brz, nov i efikasan metod zasnovan na dekompoziciji neuralne aktivnosti, koji omogućava automatsku analizu neuralne aktivnosti. Kombinovanjem sa efikasnim algoritmima klasterizacije, metod obezbeđuje brzu identifikaciju neuralnih jedinica sa sličnim svojstvima; odnosno automatsku identifikaciju specifičnih neuralnih obrazaca ispaljivanja u masivnim, istovremeno snimanim, skupovima neuralnih snimaka (Mijatović et al., 2018).

1.1 ORGANIZACIJA TEZE

Teza je podeljena na poglavlja čiji je kratak opis dat u nastavku.

U poglavlju 2 dat je kratak pregled elementarnih pojmova neuronauke, odnosno pregled osnovne anatomije nervnog sistema sa akcentom na nervne ćelije (neurone). Ukratko je opisana morfologija, klasifikacija, način generisanja i prenosa akcionih potencijala neurona.

U poglavlju 3 predstavljena je dekompozicija neuralne aktivnosti na dva nivoa: prvi nivo – gruba i drugi nivo – profinjenija dekompozicija. Gruba dekompozicija podrazumeva podelu na tri stanja (moda) dobro poznatog Gilbertovog modela, čije dodatno raščlanjivanje na sopstvena stanja svakog moda ponaosob omogućava profinjeniju dekompoziciju. Prikazan je način procene deskriptora za klasterizaciju iz ISI vremenskih

serija i analizirana je pouzdanost procene najkritičnijih parametara u odnosu na dužinu ulaznog signala.

U [poglavlju 4](#) opisana je karakterizacija neuralnih obrazaca. Pre svega, predstavljeni su signali: eksperimentalni i simulirani. Predstavljeni su algoritmi koji su primenjeni za klasterizaciju. Opisane su i mere validacije rezultata klasterovanja, kao i mera konzistencije rezultata klasterovanja između različitih particija.

U [poglavlju 5](#) prikazani su rezultati analize praga za procenu niske neuralne aktivnosti. Nakon usvajanja date vrednosti, predstavljeni su rezultati stabilne procene parametara u zavisnosti od dužine ulazne, *ISI* vremenske serije.

U [poglavlju 6](#) prikazani su rezultati evaluacije protokola algoritama klasterizacije nad simuliranim podacima. Prikazani su indeksi mere kvaliteta klasterovanja, kao i mere slaganja svih testiranih metoda. Rezultati nad eksperimentalnim podacima su dati u [poglavlju 7](#).

Poređenje probabilističkih deskriptora estimiranih iz predložene dekompozicije neuralne aktivnosti u okviru ove disertacije sa postojećim metodama, prikazano je u [poglavlju 8](#).

U poslednjem, [poglavlju 9](#), izložena je diskusija i tumačenja dobijenih rezultata prvobitno nad simuliranim i potom na eksperimentalnim podacima, na osnovu kojeg su izvedeni zaključci. Na kraju poglavlja data je i preporuka efikasne upotrebe predložene dekompozicije neuralne aktivnosti.

NEURONAUKA

Cilj ovog poglavlja predstavlja opis elementarnih pojmova u neuronauci, odnosno upoznavanje sa osnovnom anatomijom nervnog sistema, kao i sa ćelijskom strukturom sa posebnim akcentom na spajkove, način njihovog generisanja i prenosa. Detaljniji opis sa stanovišta biološkog koncepta može se pronaći u (Kandel and Schwartz, 2000).

NEURONAUKA predstavlja široku naučnu oblast koja se bavi istraživanjem nervnog sistema. Predmet istraživanja predstavlja strukturu, funkciju, genetiku i evoluciju, biohemiju, fiziologiju, kao i patologiju nervnog sistema. U poslednjih par decenija, iz tradicionalnog svrstavanja neuronauke u biologiju, neuronauka je prerasla u multidisciplinarnu oblast koja uključuje informatiku, fiziku i statistiku. Grane neuronauke mogu biti kategorizovane u pod-discipline kao što su: emocionalna neuronauka, neuronauka ponašanja, molekularna ili kognitivna neuronauka. S obzirom da su analize i studije mozga od velike važnosti za shvatanje načina na koje obavljamo interakcije sa okolinom, dobrodošli su različiti analitički koncepti.

2.1 NERVNI SISTEM

Nervni sistem čine dva osnovna dela:

- Centralni Nervni Sistem (CNS) i
- Periferni Nervni Sistem (PNS).

CNS čine mozak i kičmena moždina, dok u sastav PNS-a ulaze nervi (snopovi nervnih vlakana) i ganglije (skupovi nervnih ćelija koji leže van CNS-a). PNS obuhvata sprovodne puteve između čula i nervnih centara s jedne strane i između centara i efektor-

nih organa s druge strane. CNS zauzima najveće deo nervnog sistema, čija se uloga ogleda u obradi informacija, evaluaciji (poređenje sa memorisanim informacijama) i generisanju nervnih impulsa.

2.1.1 *Mozak*

CNS predstavlja deo nervnog sistema i čine ga mozak i kičmena moždina.

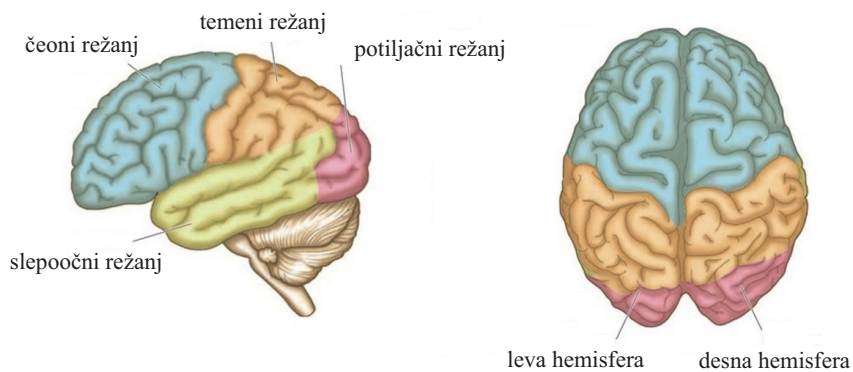
Osnovni delovi mozga su:

- veliki mozak – predstavlja centar za inteligenciju (pamćenje, mišljenje, učenje, itd.),
- međumozak – obavlja određene životno značajne funkcije, od kojih se većina odnosi na direktnu ili indirektnu kontrolu aktivnosti unutrašnjih organa putem drugih područja mozga
- srednji mozak – reguliše napetost mišića, na bazi refleksa uspostavlja i održava položaj tela,
- mali mozak – predstavlja središte organa za ravnotežu, kontroliše voljne i refleksne pokrete i
- kičmena moždina – predstavlja provodnik nadražaja u pravcu mozga kao i impulsa koji se šalju od mozga; pored toga, predstavlja centar za mnoge proste reflekse.

Veliki mozak je obavijen moždanom korom (cerebralni korteks). Duž srednje linije veliki mozak je podeljen na dve hemisfere: desnu i levu. Leva i desna hemisfera se međusobno kontrolišu. Površine leve i desne hemisfere su vijugavo naborane, odnosno moždane vijuge razdvajaju moždani režnji. Duboki režnji dele površine obe hemisfere na po četiri dela: čeonni (frontalni), potiljačni (okcipitalni), slepoočni (temporalni) i temeni (parijetalni) režanj (Ribas, 2010). Prikaz četiri režnja i dve hemisfere je dan na

slici 2.1. Čeoni režanj učestvuje u kontroli nagona, planiranju, rasuđivanju, pamćenju, rešavanju problema, ima sposobnost da predvidi posledice trenutnih događanja i na osnovu toga doprinese odluci (Kimberg and Farah, 1993). Potiljačni režanj prima informacije od čula vida i potom ih obrađuje ih: obezmeđuje razlokovanje boja i oblika, opaža pokrete i prostorne relacije. Slepoočni režanj je zadužen za obradu informacija koje prima od čula sluha, potom za više vizuelne funkcije (prepoznavanje lica i objekata) i kratkoročno pamćenje. Temeni režanj sakuplja sve senzorne informacije (na primer, ukus, dodir, temperaturu) i povezuje ih sa našim sećanjima kako bi dobili značenje (Giedd et al., 1999).

Druga značajna podela obuhvata funkcionalne zone moždane kore. Razlikujemo primarnu, sekundarnu i asocijativnu. Primarne zone su odgovorne za elementarne motorne funkcije i osele. Uloga sekundarnih polja se sastoji u tome da na osnovu iskustva omoguće prepoznavanje raznovrsnih osele. Asocijativna polja se nalaze u oblasti moždane kore u kojima se obavlja složena obrada više različitih informacija koje dolaze iz raznih područja kore. Ona omogućavaju složene funkcije kao što su mišljenje, rasuđivanje, pamćenje i emotivno rasuđivanje. (Kandel and Schwartz, 2000).



Slika 2.1: Četiri režnja leve i desne hemisfere mozga.

2.1.2 Snimanje moždane aktivnosti

Snimanje električne aktivnosti kore velikog mozga pomoću elektroda postavljenih na mesto u čijem se okruženju nalaze neuroni rezultuje sa elektrokortikografskim snimcima, engl. "*ElectroCorticoGraphy*" (ECoG). S obzirom da hirurški rez u lobanji, odnosno kraniotomija zahteva implantaciju određenog broja elektroda, ECoG predstavlja invazivnu proceduru. Nasuprot tome, elektrode konvencionalne encefalografije, engl. "*ElectroEncephaloGraphy*" (EEG) se postavljaju van lobanje – ekstrakranijalne elektrode. U tom smislu, EEG predstavlja neinvazivnu proceduru.

Kod ECoG-a razlikujemo intracelularne i ekstracelularne snimke. Intracelularni snimci beleže aktivnost postavljanjem intrakranijalnih elektroda unutar membrana nervnih ćelija, dok ekstracelularni snimci podrazumevaju snimanje ukupne aktivnosti u okolini populacije neurona, koja se naknadno filtriranjem razdvaja na bržu aktivnost generisanu na izlazima obližnjih neurona i sporiju aktivnost za koju se smatra da predstavlja njihove ulazne signale. Praćenje moždane aktivnosti omogućava izdvajanje informacija na više sistemskih nivoa, od pojedinačnih neurona do mozga kao celine.

U okviru ove studije, na raspoloaganju su bili ekstracelularni snimci iz frontalnog dela korteksa snimani u okviru eksperimenta procesa odlučivanja. Podaci su dobijeni u okviru projekta bilateralne saradnje, Srbija – Francuska: "*Decoding hidden causes of decisions from brain signals*", 2014 – 2015. Detaljan opis eksperimentalnih signala je dat u poglavlju 4. Cela procedura je ponovljena i na signalima iz frontalnog dela korteksa, koji su dobijeni u okviru bilateralne saradnje Srbija – Mađarska: "*Statistical characterization of neural behavior in the cerebral cortex of behaving animals*", sa partnerima *Hungarian Academy of Sciences, Pázmány Péter Catholic University* i *Semmelweis University Budapest*, 2010 – 2011.

2.2 ĆELIJSKA STRUKTURA MOZGA

U mozgu se nalaze dve vrste ćelija: nervne i glijalne ćelije.

Nervne ćelije (neuroni) predstavljaju osnovnu jedinicu građe nervnog sistema. Imaju ulogu provodnika od CNS-a do odgovarajućih ćelija i organa (efektori) koji će odreagovati na nadražaj, kao i ulogu prenosa i skladištenja informacija u nervnom sistemu.

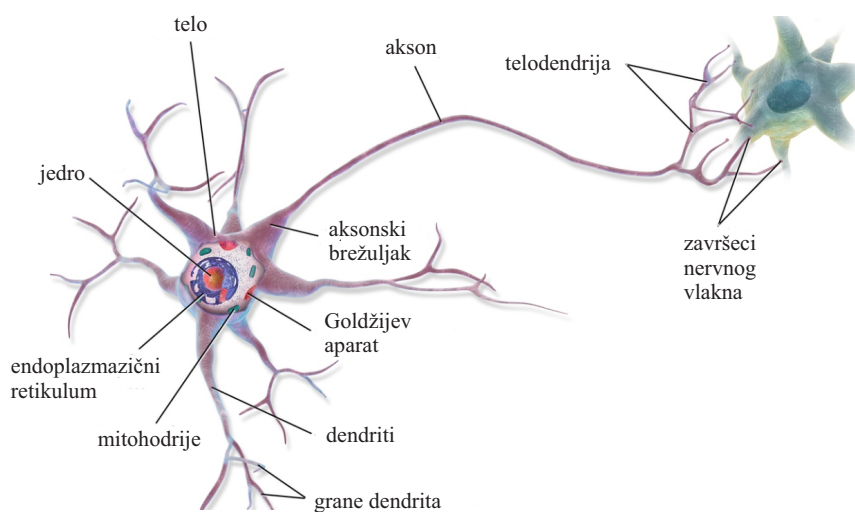
Glijalne ćelije (glije) imaju niz funkcija koje omogućavaju opstanak i pravilno funkcionisanje nervnih ćelija: potporna (svojim produžecima građe potpornu mrežu moždanog tkiva), izolatorna (u predelu sinapse vrše električnu izolaciju), odbrambena (mogu da se transformišu u makrofage – ćelije odbrambenog sistema), transportna (transportuju hranljive materije od krvnih sudova do nervnih ćelija mozga), imaju ulogu u lokalnoj homeostazi (ravnoteži) (Jessen and Mirsky, 1980). U mozgu ih ima oko 10 puta više nego nervnih ćelija, što značajno povećava kompleksnost ovog organa (Kandel and Schwartz, 2000).

2.2.1 Morfologija neurona

Sastavni deo tipičnog neurona čine:

- telo (soma) neurona u kome se nalazo jedro (u kome je smeštena DNK), endoplazmatični retikulum i ribozomi (služe za sintezu proteina) i mitohondrije (služe za dobijanje energije),
- dendrit (stablo) neurona koji obezbeđuje dovod nadražaja do tela neurona,
- akson (nervno vlakno) koji obezbeđuje prenos nervnih impulsa od tela neurona ka ostalim neuronima i
- završeci nervnog vlakna koji sadrže sinapse (sinapsa predstavlja vezu između aksona jedne i dendrita druge ćelije) koje izlučuju neurotransmitere radi ostvarivanja komunikacije sa drugim neuronom ili grupom neurona.

Morfologija nervne ćelije ilustrovana je na slici [slici 2.2](#).



Slika 2.2: Morfologija nervne ćelije.

Veličina tela neurona kreće se u mikroskopskim razmerama. Na primer, prečnik tela patuljastih neurona u kore malog mozga čoveka iznosi je 7 – 8 μm , dok Purkinjeove ćelije (divovske ćelije) u kori malog mozga čoveka imaju prečnik 120 – 150 μm .

Mozak čoveka sadrži oko $8.6 \cdot 10^{10}$ neurona sa oko 70 km dužine vlakna i stotine, verovatno i hiljade različitih tipova neurona sa preko $1.5 \cdot 10^{15}$ sinapsi i više od 100 različitih tipova neurotransmitera (Azevedo et al., 2009; Pakkenberg et al., 2003).

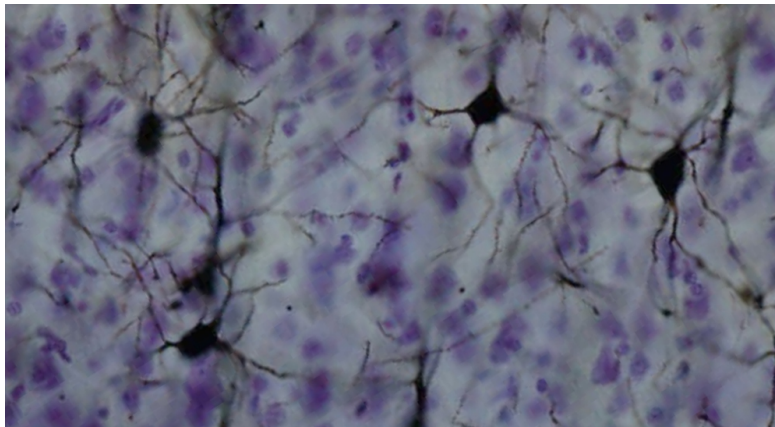
2.2.2 Klasifikacija neurona

Klasifikacija neurona vrši se na više načina:

- na osnovu broju nastavka:
 - unipolarne (poseduju samo jedan nastavak-akson),
 - bipolarne (poseduju dva nastavka, dendrit i akson) i

- multipolarne (poseduju veći broj dendrita i jedan akson)
- na osnovu pravca prenošenja nadražaja:
 - senzitivni (prenose nadražaj od organa receptora do centara u centralnom nervnom sistemu),
 - motorni (prenose nadražaj od centara u centralnom nervnom sistemu do organa efektor) i
 - asocijativni (smešteni u centralnom nervnom sistemu i prenose nadražaj od senzitivnih prema motornim neuronima)
- na osnovu dejstva na druge neurone:
 - pobuđujući (pobuđuju druge neurone) i
 - blokirajući (vrše potiskivanje ili blokiranje nervnih impulsa pobuđujućih neurona).

Prikaz neurona somatosenzornog korteksa sisara dat je na [slici 2.3](#).



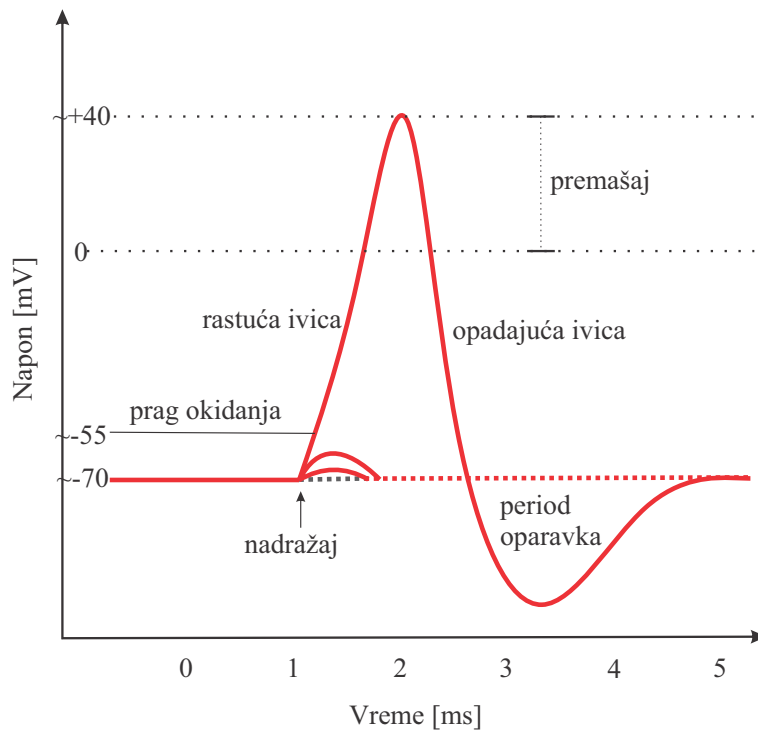
Slika 2.3: Prikaz neurona somatosenzornog korteksa sisara dobijena Goldžijevom metodom (metoda bojenja nervnih ćelija solima srebra (Sherman and Back, 2011)).

2.2.3 Akcioni Potencijal

Nerva ćelija ima sposobnost nadražljivosti. Nadražljivost predstavlja sposobnost nervne ćelije da na određeni nadražaj (stimulus) odreaguje promenom svog membranskog potencijala. Kada je ćelija u stanju mirovanja taj membranski potencijal se naziva potencijal mirovanja. Stimulacijom membrane neurona dolazi prvo do procesa depolarizacije koja kada dostigne kritični nivo nastaje Akcioni Potencijal (AP), tzv. "spajk". AP se dalje prenosi duž nervnog vlakna po zakonu "sve ili ništa". Nadražaj mora biti dovoljno jak da membranski potencijal dostigne nivo okidanja. Kada se postigne, AP prenosi se bez opadanja, odnosno uvek je iste amplitude i trajanja. Učestalost pojavljivanja AP-a u velikoj meri zavisi od jačine nadražaja. Idealizovan prikaz AP-a dat je na slici 2.4 i preuzeta je iz (Hall, 2015). Parametri signala akcionog potencijala su: trenutak nadražaja, mirujući potencijal, period oporavka, nivo okidanja, rastuća ivica, opadajuća ivica i premašaj. U periodu oporavka (prikaz na slici 2.4) ne može doći do reagovanja na nov nadražaj. Prosečno trajanje perioda oporavka iznosi oko 1 ms.

2.2.4 Spajk niz

Ekstracelularni snimci su najrasprostranjenija tehnika za praćenje aktivnosti na ćelijskom nivou. Kao što smo prethodno pomenuli, snima se ukupna aktivnost koja se naknadno filtriranjem razdvaja. Filtar propusnik opsega 300-3000 Hz koristi se da se izdvoji aktivnosti na izlazima neurona, odnosno aktivnosti u kojima dolazi do pražnjenja više neurona, engl. "Multi-Unit Activity" (MUA), dok se niskopojasni filter opsega do 300 Hz koristi da izdvoji potencijale lokalnog polja, engl. "Local Field Potential" (LFP), koji sačinjavaju sporije kooperativne aktivnosti populacije neurona. LFP kao sporopromenljivi talasi sadrže sinaptičke potencijale, potencijale nakon samodendritskih pražnjenja, kao i uticaj oscilacija membrana nastalih usled promena napona. Na osnovu MUA signala utvrđuju se aktivnosti pojedinačnih neurona, engl. "Single Unit Activity" (SUA), koji sadrže trenutke generisanja akcionih potencijala (trenutke signala



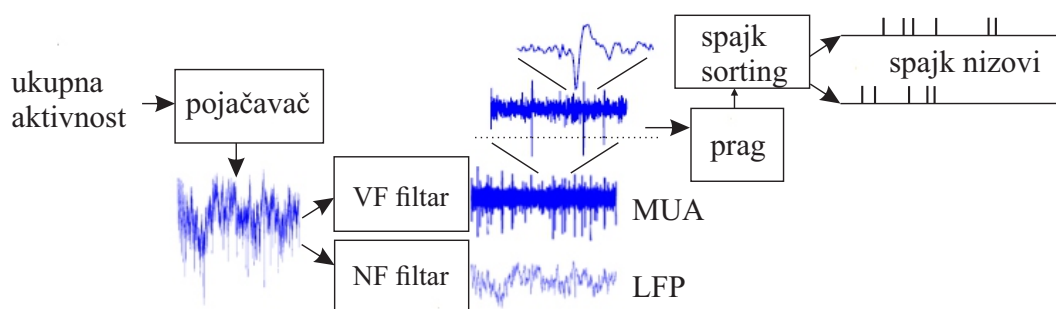
Slika 2.4: Idealizovan prikaz akcionog potencijala.

pražnjenja), odnosno spajkove. S obzirom da relativna amplituda spajka nosi mnogo manju informaciju u odnosu na trenutak generisanja spajka (Rieke, 1999) neuralni odziv se svodi na veoma jednostavnu formu pamćenja samo vremenskih trenutaka generisanja spajkova. Spajkovi perifernih nerava nose informaciju do CNS-a preko vremenskih trenutaka generisanja, kao i brzine ispaljivanja (Adrian, 1926, Liddell and Sherrington, 1924).

2.2.5 Detekcija spajkova

Detekcija spajkova podrazumeva upotrebu algoritma odlučivanja (neki od algoritama) na osnovu postavljenja vrednosti praga, pomoću kojeg se dobija niz diskretnih

vrednosti koji odgovaraju vremenima generisanja spajkova. Drugi korak podrazumeva tzv. "spajk sorting" algoritam, iz razloga što detektovani spajkovi mogu da odgovaraju odzivima više neurona. Ovaj korak podrazumeva pripisivanje snimljenog talasnog oblika spajka originalnom neuronu (Lewicki, 1998). Spajk sorting tehnike (Pedreira et al., 2012) su bazirane na ideji da akcioni potencijali jednog neurona imaju tipičan oblik spajka određen morfologijom ćelije, bio-fizičkim karakteristikama, kao i pozicijama gde su postavljene elektrode. Date tehnike uključuju dva koraka: ekstrakciju obeležja i klasterizaciju spajkova u klustere koji odgovaraju istom neuronu na osnovu prethodno prikupljenih obeležja. Ilustracija procedure snimanja, filtriranja i spajk sortinga data je na slici [slici 2.5](#).



Slika 2.5: Ilustracija procedure izdvajanja LFP, MUA i SUA signala.

Konačna sekvenca vremena generisanja AP-a jednog neurona predstavlja spajk niz:

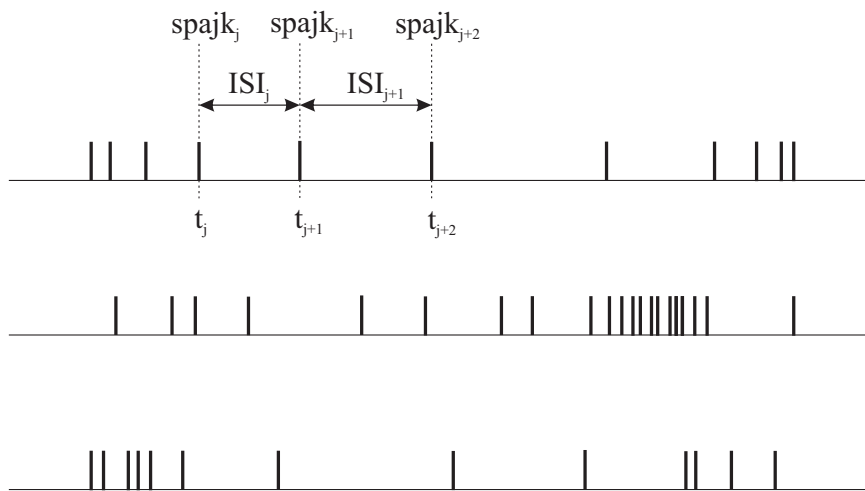
$$\text{spajk niz} = \{t_j\}, \quad j = 1, 2, \dots, N \quad (1)$$

gde t_j predstavlja trenutak generisanja j -tog AP-a na vremenskoj osi.

Prikaz više spajk nizova, obično poravnataih u odnosu na stimulus ili neki spaljašnji događaj, predstavlja tzv. "raster plot". Kao što smo već pomenuli, razlika između dva uzastopna spajka predstavlja *ISI*:

$$ISI_j = t_{j+1} - t_j \quad (2)$$

Prikaz raster plota tri spajk niza sa naznačena dva odmeraka *ISI* signala prvog spajk niza dat je na slici 2.6.



Slika 2.6: Primer raster plota tri spajk niza sa naznačena dva odmeraka *ISI* signala prvog spajk niza.

Deo II

METODE

DEKOMPOZICIJA NEURALNE AKTIVNOSTI

U okviru ovog poglavlja predstavljena je predložena dekompozicija neuralne aktivnosti na tri moda koji odgovaraju gruboj podeli na intezivnu, umerenu i retku neuralnu aktivnost. Potom je izloženo razlaganje svakog od modova na sopstvena stanja rezultujući sa drugim nivoom dekompozicije neuralne aktivnosti. Objasnjena je empirijska estimacija probabilističkih parametara dekompozicije, koja za ulaz zahteva *ISI* vremenski niz. Poglavlje je zaključeno sa analizom pouzdanosti procene parametara u zavisnosti od dužine *ISI* vremenskog niza.

3.1 GRUBA DEKOMPOZICIJA NEURALNE AKTIVNOSTI

Neuralna aktivnost može biti opisana na osnovu *ISI* signala koji nosi informaciju o trenutnoj učestanosti neuralne aktivnosti. Aktivnost okarakterisana ispaljivanjem većeg broja spajkova u malom vremenskom intervalu poznata je kao intezivna aktivnost, tzv. "bursting" aktivnost (Mizuseki et al., 2012; Selinger et al., 2007; Tam, 2002; Oswald et al., 2007). Tačna definicija ove aktivnosti u literaturi nije poznata, već zavisi od tipa neurona. Na primer, autori rada (Mizuseki et al., 2012) predlažu da data aktivnost za piramidalne ćelije iz hipokampusa podrazumeva spajkove koje se nalaze na maksimalnom rastojanju od 6 ms do 10 ms (tj. maksimalna vrednost *ISI* intervala je 6 ms, odnosno 10 ms), dok minimalan broj spajkova iznosi 3. Dugi periodi neispaljivanja takođe karakterišu neuralnu aktivnost, označena kao retka aktivnost (Wong et al., 1993; Demas et al., 2006; Demas et al., 2003). Između ova dva ekstrema, brzina ispaljivanja može da raste ili opada, predstavljajući umerenu aktivnost.

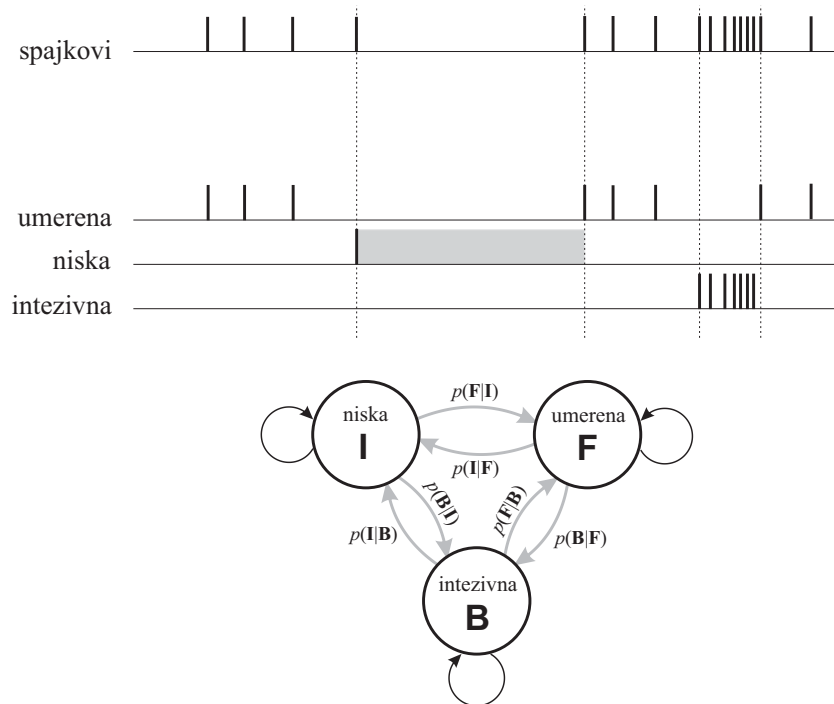
Uzimajući u obzir pomenute vrste aktivnosti (intezivna, niska ili umerena) u radu (Mijatović et al., 2018) predložena je procedura dekompozicije neuralne aktivnosti u dva nivoa. Prvi nivo dekompozicije zasnovan je na osnovu trajanja *ISI*-ja i uključuje tri pomenuta tipa aktivnosti, omogućujući na taj način grubu dekompoziciju neuralne aktivnosti. Dekompozicija na prvom nivou uključuje model sa tri stanja, tri moda koja grubo opisuju date aktivnosti:

- mod niske aktivnosti (engl. "*Idle mode*", **I**) – odgovara periodima kada nema aktivnosti neurona, odnosno periodima kada *ISI* vrednost prevazilazi unapred određen prag za ovu vrstu aktivnosti, označen kao TR_I , koji se određuje za svaki neuron ponaosob,
- mod intezivne aktivnosti (engl. "*Burst mode*", **B**) – odgovara periodima intezivne aktivnosti uključujući *ISI* intervale manje od unapred određenog praga za ovu vrstu aktivnosti, označen kao TR_B i
- mod umerene aktivnosti (engl. "*Firing mode*", **F**) – radni mod koji uključuje periode ubrzavanja i usporavanja neurona sa *ISI* intervalima unutar unapred određenog opsega $[TR_B, TR_I]$.

Ilustracija grube dekompozicije nad segmentom spajking aktivnosti i odgovarajući blok dijagram prikazani su na slici 3.1. Primer grube dekompozicije na **F**, **I** i **B** mod, nad segmentom realnog signala spajking aktivnosti dat je na slici 3.2.

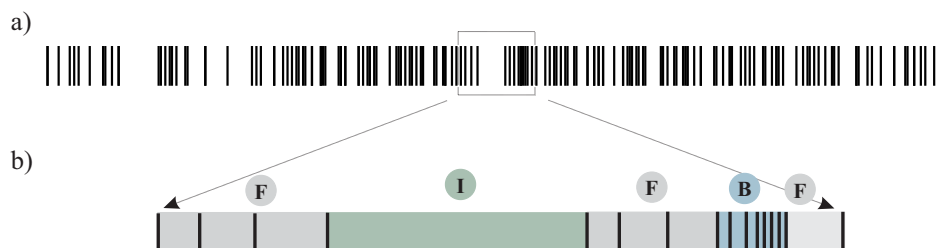
U referencama u kojima se analizira različit rad neurona u zavisnosti od trajanja *ISI*-ja, obično se rade particije na bursting i ne-bursting intervale. Iako je, kako je već rečeno, i mirovanje neurona predmet niza radova, mirovanje se ne uključuje kao dodatna karakterizacija brzine ispaljivanja neurona. Karakterizacija u kojoj je na modove normalnog i bursting rada neurona dodat i mod mirovanja neurona predstavlja osnovni, originalni doprinos ove teze.

Interesantno je da se dijagram stanja, prikazan na slici 3.1 (donji deo), koristi i za posve druge primene. Naime, radi se o Gilbertovom modelu sa jednom od klasičnih



Slika 3.1: Ilustracija gruba dekompozicije neuralne aktivnosti. Gornja slika: ilustracija spajking aktivnosti; vertikalne isprekidane linije ukazuju na prelaz između modova, pri čemu je mod niske aktivnosti naglašen sivom bojom. Donja slika: dijagram stanja sa F, I i B modom. Prelazi između modova naglašeni su svetlo sivim strelicama.

primena u teoriji telekomunikacija, za dekompoziciju grešaka na nivou kodnog kanala gde se, neverovatnom slučajnošću, jedno stanje kanala upravo naziva "bursting" (učestana pojava grešaka, slično intenzivnoj aktivnosti neurona), jedno stanje odgovara stanju bez grešaka (slično mirovanju neurona), a jedno stanje odgovara uobičajenim kanalnim greškama (slično umerenoj aktivnosti neurona). Čak se i kriterijum na osnovu kojeg se određuje da kanal zaista "miruje" (tj. da ne generiše greške) određuje na osnovu statističkih osobina kanalnih grešaka (Lukatela et al.,1984, Ebert and Willig,1999), slično pragu TR_I , kao što će se videti u daljem izlaganju.



Slika 3.2: Gruba dekompozicija neuralne aktivnosti nad segmentom iz realnog signala spajking aktivnosti: a) spajkovi; b) uvećani deo predstavlja dekompoziciju na tri moda Gilbertovog modela, nad izdvojenim segmentom spajking aktivnosti.

U nastavku, definišimo inter-spajk intervale kao **ISI** niz za svaki neuron: $\mathbf{ISI} = [\text{ISI}_j], j = 1, 2, \dots, N$, gde N predstavlja broj **ISI** intervala za dati neuron.

Mod **B** uključuje periode koji odgovaraju **ISI** vrednostima manjim od unapred određenog praga za mod intezivne aktivnosti TR_B . Dati prag se određuje na osnovu obrazaca ponašanja intezivne aktivnosti za dati tip neurona. Obično iznosi od 2 do 10 ms (Mizuseki et al., 2012; Selinger et al., 2007, Kojima et al., 2013, Womelsdorf et al., 2014).

Prelaz u **I** mod podrazumeva određivanje praga za svaki neuron ponaosob. Prag za mod retke aktivnosti, TR_I , računa se na osnovu srednje vrednosti nad **ISI** nizom pomnoženom konstantom b .

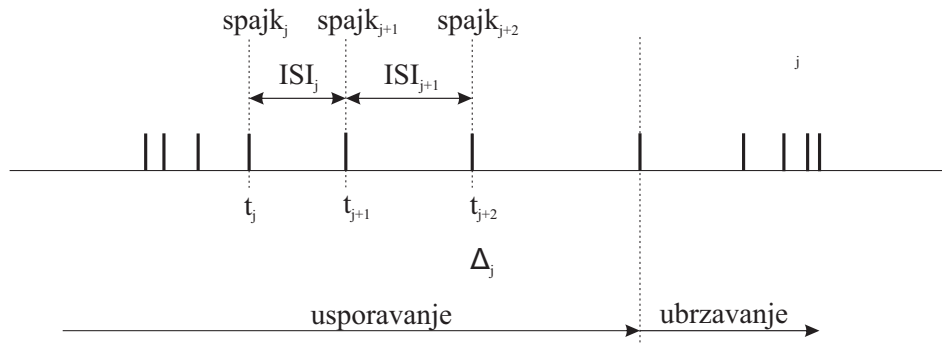
$$TR_I = b \cdot \overline{\mathbf{ISI}}, \quad (3)$$

gde $\overline{\mathbf{ISI}}$ predstavlja srednju vrednost nad **ISI** nizom.

Konstanta b ukazuje na procenu perioda umerene aktivnosti neurona kao intervale koji b -puta prevazilaze srednju vrednost nad **ISI** nizom, što će naknadno biti elaborirano, u poglavlju 5, potpoglavlje "Analiza praga za procenu niske aktivnosti".

3.2 ZDRUŽENI PRIKAZ STANJA U OKVIRU TRI MODA

Za grupu dekompoziciju na tri moda koja odgovaraju periodima niske, umerene i intezivne aktivnosti trajanje *ISI* intervala je dovoljno. Profinjenija dekompozicija neuralnog ponašanja podrazumeva utvrđivanje odnosa susednih *ISI*-ja. *ISI* interval može da raste ili opada u odnosu na prethodni *ISI* interval, te u tom pogledu može da ukaže na ubrzavanje ili usporavanje ispaljivanja. Ilustracija ubrzavanja i usporavanja ispaljivanja data je na slici 3.3.



Slika 3.3: Ilustracija usporavanja i ubrzavanja ispaljivanja spajkova.

Uzastopne razlike rastućih i opadajućih *ISI* intervala opisane su signalom razlike, Δ signalom:

$$\Delta_j = ISI_{j+1} - ISI_j, \quad j = 1, 2, \dots, N-1 \quad (4)$$

gde je:

$$ISI_j = t_{j+1} - t_j, \quad \text{ i } \quad ISI_{j+1} = t_{j+2} - t_{j+1} \quad (5)$$

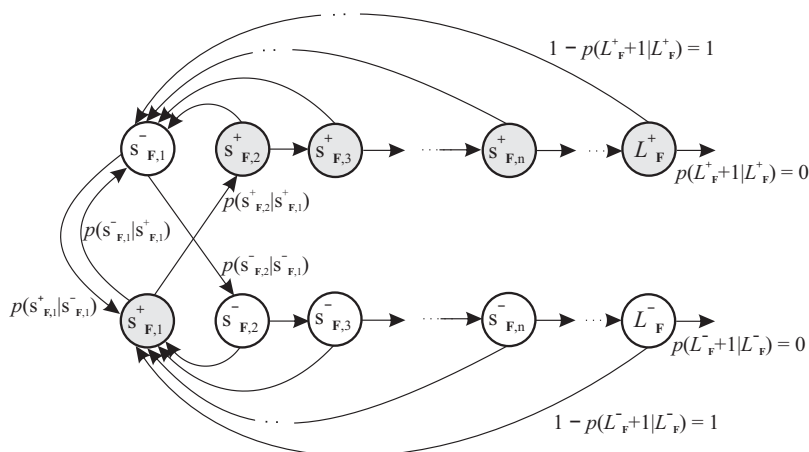
Odmerci Δ signala mogu biti pozitivni, negativni ili jednaki nula. Nad raspoloživim skupom eksperimentalnih signala učestanost pojavljivanja $\Delta = 0$ odgovara 0.08%. Uzastopni rastući i opadajući *ISI* intervali mogu biti opisani pomoću brojača sa dve grane

opisanog u (Bajić, 2012). Pomoću dve grane, model odvojeno opisuje procese ubrzavanja i usporavanja. Uzastopni pozitivni *ISI* odmerci (uzastopne rastuće *ISI* vrednosti) formiraju "pozitivnu rampu", pomoću brojača pozitivne grane. Kada Δ signal promeni znak i *ISI* vrednost krene da opada, brojač menja granu pri čemu se njegova vrednost resetuje (postavlja na inicijalnu nultu vrednost) i potom kreće brojanje uzastopnih negativnih odmeraka Δ signala formirajući "negativnu rampu". Ukoliko se desi da je $\Delta = 0$, uzima se da vrednost Δ odgovara prethodnoj vrednosti.

Brojački model sa dve grane je prvi put prezentovan na sastanku bilateralne saradnje Srbija-Mađarska: "Statistical characterization of neural behavior in the cerebral cortex of behaving animals", 2010-2011 (Bajic, 2011) i prikazan je na slici 3.4. Model predstavlja konačan, ergodičan Markovljev lanac koji broji sukcesivna pojavljivanja rastućih, odnosno opadajućih *ISI* intervala. Svako stanje modela prikazanog na slici 3.4 odgovara razlici Δ_j , jednačina (4). Klasični parametri modela predstavljaju stacionarne verovatnoće stanja za pozitivne i negativne sekvence, kao i odgovarajuće verovatnoće prelaza (naglašeno na slici 3.4). Razvijeni Markovljev model (Bajic, 2011) posmatra ceo *ISI* niz kao integralni slučajni proces zasnovan na razlikama *ISI* intervala. Takav model omogućava izračunavanje svakog probablističkog i vremenskog parametra putem determinističkih formula, čime se proces ubrzavanja i usporavanja rada svakog pojedinačnog neurona svodi na zajednički obrazac. Iz toga sledi da se takvi parametri ne mogu primeniti kao obeležja klasterizacije. Stoga je definicija obeležja zasnovana na trajanju *ISI* intervala, a prikaz ubrzavanja i usporavanja putem dvostrukog brojača zadržan je samo za opis umerenog rada neurona.

Za opis moda intezivne aktivnosti (bursting) rada neurona primenjen je jednostruki brojač, a za opis mirovanja brojač nije potreban, kao što ce biti pojašnjeno u nastavku.

Fino podešavanje brzine ispaljivanja neophodno je samo za **F** mod. U okviru **I** moda brojač se ne uvodi, s obzirom da ponavljanje *ISI* vrednosti koje prevazilaze prag TR_I samo prolongira vreme niske aktivnosti neurona. Broj spajkova koji čine rampu unutar **B** moda čini tzv. "**B** sekvencu". Ovakva vrsta aktivnosti je opisana pomoću brojača koji broji uzastopno pojavljivanje *ISI*-ja koji su manje od vrednosti TR_B praga.



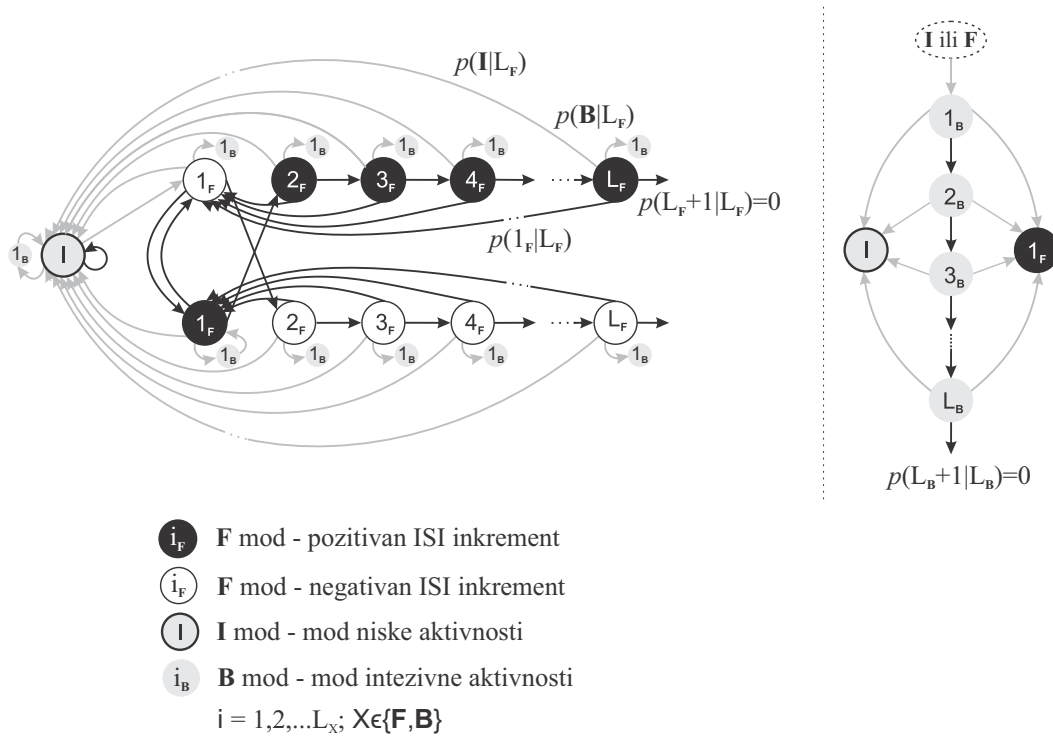
Slika 3.4: Markovljev model ubrzanja i usporavanja svih ISI intervala jednog neurona. Sivo obojena stanja čine rastuću granu, a bela opadajuću granu modela čiji ulaz predstavlja celokupan ISI signal. Slika je preuzeta iz (Bajic, 2011) sa odobrenjem autora.

Dakle, finija parametrizacija grube dekompozicije pomoću modela sa tri moda uključuje brojač sa dve grane unutar **F** moda, brojač sa jednom granom unutar **B** moda i nepostojanje brojača unutar **I** moda.

Sekvenca ISI intervala pojedinačnog neurona $\mathbf{ISI} = [\text{ISI}_j], j = 1, 2, \dots, N$, gde $N + 1$ predstavlja ukupan broj detektovanih spajkova i formira sekvencu stanja $s_j, j = 1, \dots, N$. Stanje procesa u vremenskom intervalu j označeno je $s_j = s_{X,i}^A$, gde $i = 0, 1, \dots, L_X$. Odgovarajuće oznake označavaju sledeće:

- L_X predstavlja maksimalnu vrednost brojača koja može da se postigne,
- $X \in \{\mathbf{F}, \mathbf{I}, \mathbf{B}\}$ predstavlja mod u okviru kojih su uključeni odgovarajući brojači i
- $A \in \{+, -\}$ ukazuje na tip (znak) grane ukoliko postoji (relevantno samo sa **F** mod).

L_X predstavlja fiziološku granicu za maksimalni broj uzastopnih rastućih/opadajućih odmeraka unutar **F** moda ili uzastopnih odmeraka **B** sekvence. Maksimalan broj



Slika 3.5: Združeni prikaz stanja u okviru sva tri moda. Levi panel ukazuje na stanje niske aktivnosti (sivo stanje, **I**) i stanja umerene aktivnosti (**F** stanja) koja obrazuju brojač sa dve grane; grana sa crnim stanjem opisuje usporavanje, dok bela stanja opisuje ubrzanje rada neurona. Desni panel ukazuje na stanja intezivne aktivnosti (**B** stanja) koja obrazuju brojač sa jednom granom i ukazuje na moguće prelaze u **B** mod (iz **I** ili **F** moda) i u **I** i **F** mod (iz bilo kog stanja **B** grane). Napomena: Prikazana stanja i grane koje ih povezuju odgovaraju raznorodnim događajima, te ovaj dijagram ne oslikava proceduru estimacije parametara.

stanja negativne (opadajuće) grane **F** moda ograničen pragom intezivne neuralne aktivnosti, TR_B . Maksimalan broj stanja pozitivne (rastuće) grane **F** moda ograničen pragom niske aktivnosti neurona, TR_I . Maksimalan broj stanja **B** moda ograničen je fenomenom pojave gustog ispaljivanja većeg broja spajkova u malom vremenskom intervalu, odnosno burstingom.

I mod uključuje izolovano, singularno stanje, prikazano levo na slici 3.5. Formalno se označava kao 0_I i ukazuje na periode retke aktivacije neurona.

F mod uključuje stanja dve grane koje su obojene belom i sivom bojom, prikazana na slici 3.4. Označena su na sledeći način:

$$\begin{aligned} \text{pozitivna stanja umerene aktivnosti} &: \{s_{i,F}^+\}, \quad i = 1, 2, \dots, L_F \\ \text{negativna stanja umerene aktivnosti} &: \{s_{i,F}^-\}, \quad i = 1, 2, \dots, L_F \end{aligned} \quad (6)$$

Navedene grane **F** moda su na slici 3.5 prikazane u centralnom delu.

B mod uključuje stanja označena kao $i_B, i = 1, 2, \dots, L_B$, sivo obojena na slici 3.5, u desnom delu. Prelazi između modova predstavljeni su pomoću svetlo sivih strelica, prateći notaciju na slici 3.1. Prelazi između stanja unutar određenog moda naglašeni su pomoću crno obojenih strelica. Jednostavan proces brojanja podrazumeva prelaz iz stanja i u više stanje $i + 1$, pri čemu prilikom promene grane ili moda brojanje kreće ispočetka, od stanja $1_F, 1_B$ ili 0_I .

3.2.1 Probabilistički parametri

Za dijagram stanja, prikazan na slici 3.5, moguće je iz *ISI* vremenskih nizova proceniti verovatnoće prelaza i verovatnoće stanja. Međutim, ukoliko bi pragovi za intezivnu i nisku aktivnost imali sledeće vrednosti: $TR_B = 0$ i $TR_I \rightarrow \infty$, respektivno, verovatnoće estimirane nad realnim signalima bi u potpunosti odgovarale determinističkim formulama izvedenim u (Bajić, 2012). U ovom modelu parametri mogu da se izračunaju putem formula bez potrebe da se radi estimacija, sto znači da je nemoguće na osnovu njih razlikovati aktivnost pojedinačnih neurona. Sa druge strane, uvedeni pragovi odsecaju repove raspodele *ISI* intervala uz istovremeno "bušenje" (tzv. "punktiranje") *ISI* vremenskih nizova.

Parametri koji omogućavaju opis ponašanja neurona opisani su u nastavku ovog poglavlja. Neophodan uslov koji parametri moraju da ispune predstavlja njihova statistička nezavisnost.

Parametri su podeljeni u dve grupe:

- parametri modova (parametri opisuju statistiku u vezi sa modovima i predstavljaju parametre bez ikakvih ograničenja) i
- uslovni parametri (parametri se estimiraju ukoliko proces odgovara konkretnom modu; ograničenje predstavlja sam mod, pri čemu se onemogućava mešanje sa statistikom drugog moda).

3.2.1.1 Parametri modova

Dati parametri se odnose na dijagram stanja prikazan na slici 3.1.

Verovatnoća selekcije moda estimira se kao prosečan broj ulazaka u stanje koje pripada odgovarajućem modu:

$$P(X) = \frac{\sum_{j=1}^N I_s\{s_j = s_X\}}{N}, \quad X \in \{\mathbf{F}, \mathbf{I}, \mathbf{B}\}, \quad (7)$$

pri čemu važi: $P(\mathbf{F}) + P(\mathbf{B}) + P(\mathbf{I}) = 1$.

Oznaka $I_s\{*\}$ predstavlja indikatorsku funkciju koja daje vrednost jedan ukoliko je događaj ispunjen (stanje odgovara stanju odgovarajućeg moda), u suprotnom daje nula (stanje ne odgovara stanju odgovarajućeg moda) (Cormen, Thomas H.; Leiserson, Charles E.; Rivest, Ronald L.; Stein, Clifford, 2001). Na primer, $I_s\{s_j = s_{\mathbf{B}}\} = 1$ ukazuje da ISI_j pripada \mathbf{B} modu, dok $\sum_{j=1}^N I_s\{s_j = s_{\mathbf{B}}\}$ predstavlja ukupan broj ISI intervala koji pripadaju \mathbf{B} modu.

Verovatnoća prelaza između modova (na slici 3.5 naznačeno pomoću sivih strelica) estimira se kao prosečan broj prelaza iz moda u mod:

$$p(X|Y) = \frac{\sum_{j=1}^{N-1} I_s\{s_{j+1} = s_X \wedge s_j = s_Y\}}{\sum_{j=1}^{N-1} I_s\{s_j = s_Y\}}, \quad X, Y \in \{\mathbf{F}, \mathbf{I}, \mathbf{B}\}; \quad X \neq Y, \quad (8)$$

Stacionarna verovatnoća bilo kog moda estimira se na sledeći način:

$$T(X) = \frac{\sum_{j=1}^N ISI_j \cdot I_s\{s_j = s_X\}}{\sum_{j=1}^N ISI_j}, \quad X \in \{\mathbf{F}, \mathbf{I}, \mathbf{B}\}, \quad (9)$$

pri čemu važi: $T(\mathbf{F}) + T(\mathbf{B}) + T(\mathbf{I}) = 1$.

Treba primetiti da parametri modova, odnosno statistika u vezi sa njima, otkriva samo da li dati ISI interval pripada odgovarajućem stanju, pri čemu se brojači odgovarajućih grana ne uzimaju u obzir. Iz ovog razloga izostavljena je notacija u vezi sa granama u jednačinama (7), (8) i (9).

3.2.1.2 Uslovni parametri

Uslovni parametri su estimirani posmatrajući svaki mod zasebno kao zatvoren sistem.

Parametri \mathbf{F} moda:

Verovatnoća prelaza između stanja $s_{\mathbf{F},1}^A$ i $s_{\mathbf{F},1}^{\bar{A}}$ u \mathbf{F} modu predstavlja prosečan broj prelaza:

$$p(s_{\mathbf{F},1}^A | s_{\mathbf{F},1}^{\bar{A}}) = \frac{\sum_{j=1}^{N-1} I_s\{s_{j+1} = s_{\mathbf{F},1}^A \wedge s_j = s_{\mathbf{F},1}^{\bar{A}}\}}{\sum_{j=1}^{N-1} I_s\{s_j = s_{\mathbf{F},1}^{\bar{A}}\}}, \quad A \in \{+, -\} \quad (10)$$

Date verovatnoće opisuju prelaze između prvih stanja grana \mathbf{F} moda.

Stacionarna verovatnoća bilo kog stanja, $s_{\mathbf{F},i}^A$, \mathbf{F} moda estimira se na sledeći način:

$$T_{\mathbf{F}}(s_{\mathbf{F},i}^A) = \frac{\sum_{j=1}^N ISI_j \cdot I_s\{s_j = s_{\mathbf{F},i}^A\}}{\sum_{j=1}^N ISI_j \cdot I_s\{s_j = s_{\mathbf{F}}\}}, \quad i = 1, 2, \dots, L_{\mathbf{F}}, \quad A \in \{+, -\} \quad (11)$$

Prosečna dužina **B** sekvence koja predstavlja prosečan broj uzastopnih **ISI** vrednosti manjih od praga TR_B :

$$N = \frac{\sum_{j=1}^{N-1} i \cdot I_s\{s_j = s_{B,i} \wedge s_{j+1} = s_X \wedge i > 1\}}{\sum_{j=1}^{N-1} I_s\{s_j = s_{B,i} \wedge s_{j+1} = s_X \wedge i > 1\}}, \quad i = 1, 2, \dots, L_F, \quad X \in \{F, I\}, \quad (12)$$

sa ograničenjem da minimalna dužina **B** sekvence mora da iznosi barem dva, odnosno jedna **ISI** vrednost koja zadovoljava uslov da je manja od TR_B ne tretira se kao **B** sekvenca.

Naglasimo još da nije bitno da li **ISI** intervali rastu ili opadaju unutar **B** moda; brojač **B** sekvenci kreće da broji od prvog **ISI** intervala koji pripada **B** modu i zaustavlja se sa poslednjim **ISI** intervalom koji pripada datom modu.

3.2.2 Pouzdana estimacija parametara u odnosu na dužinu **ISI** vremenskog niza

Dužine **ISI** vremenskih nizova izražene u broju **ISI** intervala mogu veoma da se razlikuju s obzirom na eksperimentalne uslove snimanja signala kao i samog načina ispaljivanja spajkova. Parametri estimirani nad **ISI** vremenski nizovima male dužine mogu prouzrokovati nepouzdanu estimaciju istih, odnosno dovesti do pogrešnih zaključaka. Iz tog razloga, od velike je važnosti ispitati minimalnu dužinu **ISI** vremenskih nizova koja omogućava pouzdanu estimaciju parametara. U tu svrhu, simulirani su spajk nizovi sa Poasonovom raspodelom ispaljivanja.

Simulirano je po 100 **ISI** vremenskih nizova različite dužine (izražene u broju **ISI** intervala) $N_{ISI} = [100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 5000, 10000, 50000, 100000]$. Pouzdana procena parametara analizirana je u "najgorem" slučaju koji podrazumeva procenu parametara za stanja u koja se najređe ulazi – treća stanja pozitivne i negativne grane **F** moda.

EMPIRIJSKA KARAKTERIZACIJA NEURALNIH OBRAZACA

Korisnost empirijske karakterizacije neuralnih obrazaca preko parametara predložene dekompozicije neuralne aktivnosti, testirana je pomoću nekoliko algoritama klasterizacije (gde su parametri korišćeni kao obeležja), u cilju brze, efikasne i pouzdane diferencijacije masivnog skupa neuralnih snimaka. U okviru ovog poglavlja dat je opis vrsta signala nad kojima su estimirani parametri i potom testirani izabrani algoritmi klasterizacije. Pored opisa raspoloživog skupa eksperimentalnih podataka, opisan je način generisanja simuliranih podataka. Simulacije uključuju model za generisanje različitih oscilatornih ponašanja kortikalnih neurona u cilju validacije predloženih obeležja. Opisani su algoritmi klasterizacije koji su korišćeni, kao i protokol evaluacije datih algoritama. Na kraju poglavlja opisane su mere validacije klasterovanja u cilju procene kvaliteta dobijenih rezultata.

4.1 EKSPERIMENTALNI SIGNALI

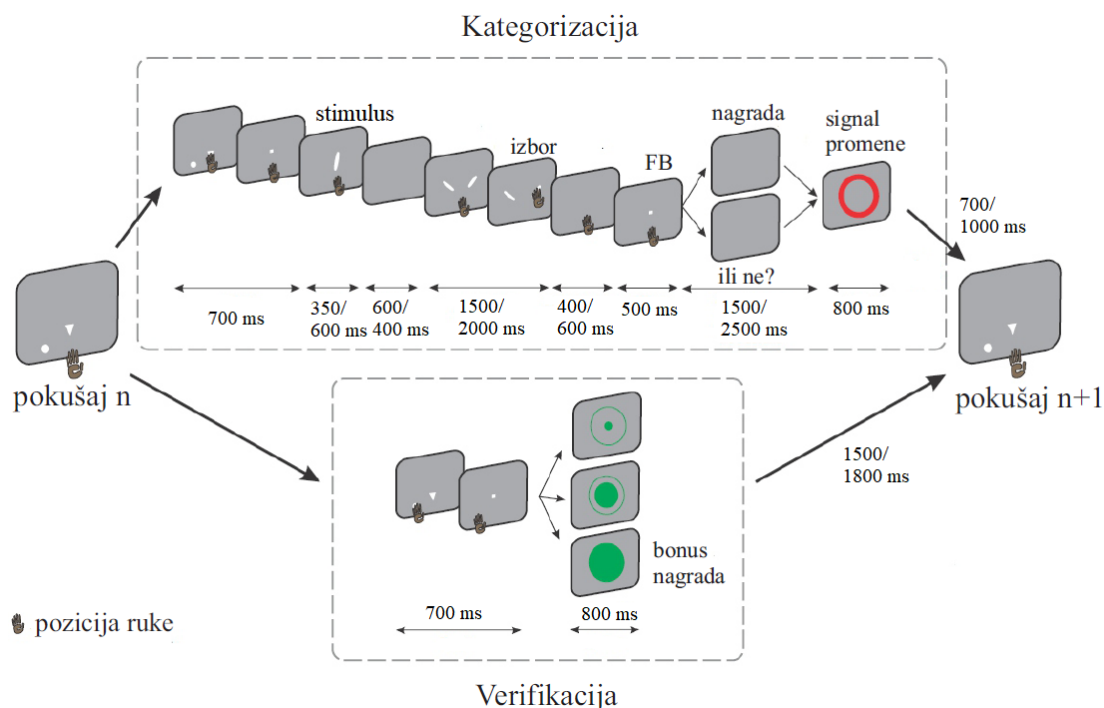
Za realno testiranje korišćeni su ekstracelularni snimci iz lateralnog prefrontalnog korteksa, engl. "*Lateral Prefrontal Cortex*" (LPFC) i dorzalnog anterirornog cingularnog korteksa, engl. "*dorsal Anterior Cingulate Cortex*" (dACC). Dati korteksi imaju važnu ulogu u širokom spektru kognitivnih funkcija kao što su rešavanje problema, prepoznavanje grešaka, procesi odlučivanja, kontrola impulsa i kontrola emocija (Allman et al., 2001). Istraživanja ukazuju na posebnu ulogu dACC-a LPFC-a u procesima odlučivanja zasnovanim na nagrađivanju (Bush et al., 2002). Kod primata, dati delovi korteksa su uključeni u proces otkrivanja grešaka, što je od ključnog značaja za razvijanje spo-

sobnosti učenja, donošenja odluka, kao i adaptaciji pokreta i složenih ponašanja na dato okruženje (Amiez et al., 2005).

Signali su dobijeni nad majmunima vrste rezus, koji su bili obučavani u protokolu procesa odlučivanja. Proces obučavanja životinja kao i snimananja signala tokom eksperimenta realizovan je u laboratoriji "Inserm, Stem Cell and Brain Research Institute U1208", u Lionu, Francuska. Svi detalji u vezi sa treniranjem životinja, hirurškim i eksperimentalnim procedurama dati su u radu (Stoll et al., 2016).

U cilju analize procesa odlučivanja dizajniran je protokol sa dva zadatka, tzv. "dual task protocol". U svakom pokušaju, životinja može da bira jedan od dva moguća – ponuđena zadatka: zadatak kategorizacije ili zadatak verifikacije. Zadatak kategorizacije podrazumeva veoma jednostavan zadatak zasnovan na vizuelnoj proveru orijentacije stimulusa, dok zadatak verifikacije podrazumeva da životinja ima mogućnost da proveru da li je dovoljnim brojem uspešnog izvršenih zadataka tokom kategorizacije zaslužila dodatnu, bonus nagradu. Dodatna nagrada predstavlja sok koji se životinji omogućava pomoću kompjuterski-kontrolisanog sistema ("Crist Instrument Co., MD", USA). Majmun zaslužuje bonus nagradu jedino ako tačno izvrši dovoljan broj puta zadatak unutar kategorizacije, pri čemu se broj uspešnih pokušaja prikazuje vizuelno na displeju samo prilikom verifikacije. Dodatna poteškoća za životinju ogleda se u činjenici da se potreban broj uspešno odrađenih zadataka bira na slučaj između sledećih brojeva: 14, 21, 28 ili 34. Eksperimentalni protokol je u saglasnosti sa Direktivom Saveta Evropske Zajednice i potvrđen je od strane lokalnog etičkog komiteta, CELYNE, C2EA #42. Ilustracija protokola je prikazana na slici 4.1.

Snimci su dobijeni pomoću od jedne do četiri mikro-elektrode od volframa, pri čemu je izolovana aktivnost jedne ćelije dobijena pomoću spajk-sorting "UltraMegaSort2000" algoritma. Ukupan broj ćelija na raspolaganju iznosi 196 za LPFC i 212 za dACC korteks. U cilju praćenja dobijenih rezultata karakterizacije i mogućeg grupisanja neurona crtani su raster plotovi za svaki neuron. Signali dobijeni u okviru ovog protokola poravnati su u odnosu na početak svakog pokušaja. Prosečan broj pokušaja po snimku



Slika 4.1: Eksperimentalni protokol.

iznosi 333.33 ± 156.05 . Dužina svakog pokušaja može neznatno da varira u zavisnosti od vremena koje je životinja posvetila izvršavanju zadatka.

Takodje, za potrebe realnog testiranja korišćeni su i realni signali iz dorzalnog anteriornog cingularnog korteksa, ali iz posve drugog eksperimenta (Procyk et al., 2000). Ukratko, dva rezus majmuna, muškog pola, obučavana su u rešavanju problemskih zadataka. Životinje su morale da pronađu metu metodom pokušaja i pogrešaka. Ova vrsta zadatka deli se na dva perioda: vreme traženja, koje obuhvata sve netačne pokušaje do prvog ispravnog odgovora (period istraživanja) i vreme ponavljanja, u okviru kojeg se od životinje zahteva da ponovi ispravan odgovor dodir nekoliko puta (period eksploatacije). Obuke, operacije i eksperimentalne metode nad životinjama su u skladu sa uputstvima datim od strane francuskog Nacionalnog instituta za zdravlje i odobrene od strane *Yale Animal Care i Use Committee*.

4.2 SIMULIRANI SIGNALI

4.2.1 *Generisanje kortikalanih dinamika*

U cilju generisanja kortikalnih neurona korišćen je model predložen u (Izhikevich, 2003). Model reprodukuje različita oscilatorna ponašanja kortikalnih neurona (različite kortikalne dinamike), kao tzv. "Hodkin-Huxley" model (Hodgkin and Huxley, 1952). Pri tome, omogućene su bio-fizički tačne i računarski veoma efikasne simulacije, kao što je u slučaju tzv. "integrate-and-fire" (Abbott, 1999) modela. Detaljna matematička analiza data je u (Izhikevich, 2007).

Ukratko, u zavisnosti od četiri ulazna parametra, korišćenjem dve diferencijalne jednačine model generiše bogatu dinamiku kortikalnih neurona kod sisara:

$$v' = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (13)$$

$$u' = a(bv - u) \quad (14)$$

sa uslovom:

$$\text{ako je } v \geq 30\text{mV, onda: } v \leftarrow c \quad \text{i} \quad u \leftarrow u + d. \quad (15)$$

Promenljiva v predstavlja membranski potencijal neurona, u predstavlja promenljivu oporavka membrane, dok su a , b , c i d parametri koji opisuju sledeće:

- a – vremensku skalu oporavka promenljive u (manje vrednosti rezultuju sporijem oporavku);
- b – osetljivost promenljive oporavka promenljive u ;
- c – reset vrednost membranskog potencijala v , nakog generisanja spajka i

- d – reset vrednost promenljive oporavka u , nakon generisanja spajka.

Parametar I predstavlja vrednosti jačine struje $[A]$, dok oznaka $(')$ označava prvi izvod promenljive po vremenu.

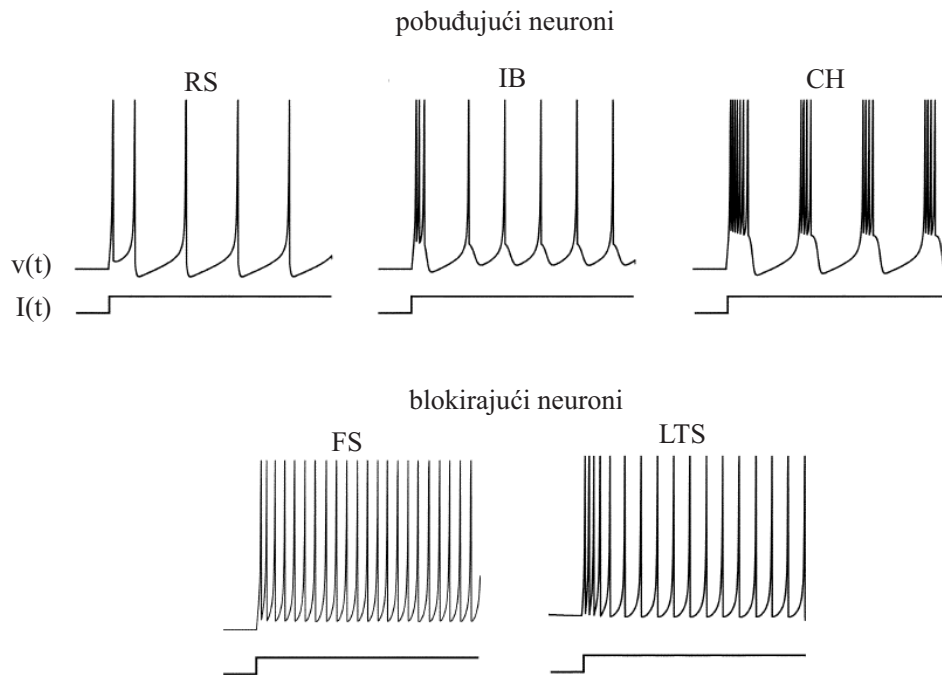
U okviru ovog rada generisani su sledeće grupe neurona:

- engl. "Regular Spiking" (RS),
- engl. "Intrinsically Bursting" (IB),
- engl. "Chattering" (CH),
- engl. "Fast-Spiking" (FS) i
- engl. "Low-Threshold Spiking" (LTS).

Ilustracija neuralnih oscilatornih ponašanja je data na slici [slici 4.2](#), dok je ilustracija vrednosti parametara za odgovarajuća oscilatorna ponašanja prikazana na slici [slici 4.3](#). Grupe RS, IB i CH spadaju u pobuđujuće neurone, dok FS i LTS spadaju u blokirajuće. Pored kortikalnih dinamika model omogućava generisanja i drugih tipova neuralnih dinamika, kao što su dinamike iz talamusa, moždanog stabla i hipokampusa (Izhikevich, 2003). Ipak ova oscilatorna ponašanja nisu analizirana s obzirom na raspoloživi skup eksperimentalnih podataka iz LPFC i dACC korteksa.

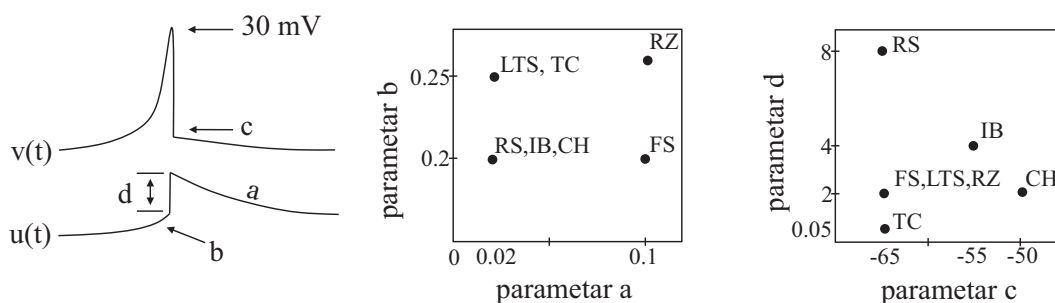
Simulirana neuralna oscilatorna ponašanja kada se generišu odvojeno – kao odzivi modela na, engl. "Direct Current" (DC) napon i izborom konkretnih vrednosti parametara a , b , c i d , rezultuju sa 5 karakterističnih ponašanja, ilustrovanih na slici [slici 4.2](#). Značajno realističniji scenario se dobija, nasumice odabranim, sinaptičkim povezivanjem neurona. Neuronima primaju sinaptički i talamički zašumljen ulaz, dok kontrolisane (u okviru odgovarajućeg opsega), nasumice birane vrednosti parametara a , b , c i d željenih dinamika, obezbeđuju željenu heterogenost. Simulirane su mreže od 1000 neurona, kao što je predloženo u (Izhikevich, 2003). Takođe, kao u (Izhikevich, 2003) zadržan je odnos kod sisara $N_{pob}/N_{blok} = 4/1$, gde N_{pob} predstavlja broj pobuđujućih, a N_{blok} blokirajućih neurona. Ukupno je generisano 2800 neurona (po 800

od svake pobuđujuće klase neurona i po 200 od blokirajuće). Konkretno kombinacije (jedna kombinacija čini jednu simuliranu mrežu) su: 800 **RS** i 200 **LTS** (zadržavajući 800 **RS** neurona), 800 **IB** i 200 **FS** (zadržavajući sve neurone) i 800 **CH** i 200 **LTS** (zadržavajući sve neurone). Dati scenario je označen kao SIM NET ¹.



Slika 4.2: Prikaz kortikalnih neurona; pobuđujući i blokirajući koji su simulirani jednostavnim modelom za generisanje poznatih kortikalnih oscilatornih ponašanja. Elektronska verzija slike je preuzeta sa <http://www.izhikevich.com>, gde je data mogućnost slobodnog preuzimanja iste.

¹ zadržana je skraćenica koja potiče od naziva na engleskom jeziku, "simulated network".



Slika 4.3: Vrednosti ulaznih parametara a , b , c i d prilikom generisanja kortikalnih oscilatornih ponašanja. Elektronska verzija slike je preuzeta sa <http://www.izhikevich.com> gde je data mogućnost slobodnog preuzimanja iste. U okviru studije su generisane RS, IB, CH, FS i LTS grupe neurona, te ostale oznake (RZ i TC) nisu od interesa.

4.3 ALGORITMI KLASTERIZACIJE

Nivo diferencijacije neuralnih oscilatornih ponašanja zavisi od potreba krajnjeg korisnika, najčešće neurobiologa. Kada je reč o masovnim neuralnim snimcima, grubo grupisanje neurona omogućava željenu distinkciju na obrasce niske, umerene i intenzivne aktivnosti. Analiza obeležja dodatno treba da otkrije značaj svakog parametra ponaosob. Korišćenje celog skupa obeležja trebalo bi da rezultuje profinjenijom klasterizacijom. Postojanje većeg broja algoritama klasterizacije olakšava, ali ujedno i otežava (koji algoritam zapravo izabrati) krajnjem korisniku konačan izbor samog algoritma za konkretan skup obeležja i konkretan problem. Pri tome, rezultati različitih algoritama klasterizacije ne moraju da se podudaraju. Čak iako se koristi isti algoritam, različiti inicijalni parametri mogu dovesti do različitih rezultata (Fred and Jain, 2005).

Upravo iz navedenih razloga, u okviru ove studije, korišćena su dva pristupa:

- algoritam adaptivne propagacije, engl. "*adaptive Affinity Propagation Clustering*" (aAPC) (Wang et al., 2008) – kao izabrani individualni algoritam klasterizacije i

- pristup zasnovan na akumulaciji dokaza nad particijama dobijenim osnovnim metodama klasterizacije tretiranim kao nezavisnim dokazima, engl. "*Evidence Accumulation Clustering*" (EAC), korišćen u cilju dobijanja konsenzus rešenja (Strehl and Ghosh, 2002, Fred and Jain, 2002). Dve osnovne metode klasterizacije korišćene su prilikom kreiranja ansambla: metoda k-srednjih vrednosti (Jain, 2010) i spektralna klasterizacija (Ng et al., 2001), dok je hijerarhijska aglomerativna klasterizacija (Jain and Dubes, 1988) korišćenja za izdvajanje konačne particije u EAC-u.

4.3.1 HAC

Hijerarhijska aglomerativna klasterizacija, engl. "*Hierarchical Agglomerative Clustering*" (HAC) zasniva se na tzv. "od dole na gore" pristupu koji podrazumeva da na početku svaki uzorak predstavlja zaseban klaster (Everitt et al., 2011). Potom se parovi klastera spajaju (bivaju aglomerisani) sve dok se svi klasteri ne grupišu u jedan veliki klaster koji obuhvata sve uzorke. Skup ugnježenih klastera formira stablo. Vizuelna prezentacija stabla predstavlja se tzv. "*dendrogram*"-om. Različite metrike između uzoraka mogu da se koriste, pri čemu se najčešće koristi Euklidsko rastojanje.

U cilju određivanja mere bliskosti između klastera koriste se različite funkcije povezivanja, rastojanja (engl. "*linkage*"), predstavljene u nastavku.²

Minimalno rastojanje, engl. "*Single Linkage*" (SL), daje minimalno rastojanje između uzoraka koji pripadaju različitim klasterima:

$$d(X, Y) = \min_{\forall x \in X, y \in Y} \text{dist}(x, y), \quad (16)$$

gde X and Y predstavljaju posmatrane klasterne, a $\text{dist}(x, y)$ predstavlja rastojanje između dva uzorka x i y .

² za sve funkcije povezivanja zadržani su akronimi koji potiču od naziva na engleskom jeziku.

Maksimalno rastojanje, engl. "*Complete Linkage*" (CL), daje maksimalno rastojanje između uzoraka koji pripadaju različitim klasterima:

$$d(X, Y) = \max_{\forall x \in X, y \in Y} \text{dist}(x, y), \quad (17)$$

gde X and Y predstavljaju posmatrane klastere, a $\text{dist}(x, y)$ predstavlja rastojanje između dva uzorka x i y .

Centroid rastojanje, engl. "*Centroid Linkage*" (CeL) daje rastojanje između centroida klastera:

$$d(X, Y) = \|\bar{c}_x - \bar{c}_y\|_2 \quad (18)$$

gde $\|\cdot\|_2$ predstavlja Eukidsko rastojanje, \bar{c}_x i \bar{c}_y predstavljaju centroide klastera X i Y .

Prosečno rastojanje, engl. "*Average Linkage*" (AL), daje prosečno rastojanje između svaka dva uzorka koja pripadaju različitim klasterima:

$$d(X, Y) = \frac{1}{n_x n_y} \sum_{i=1}^{n_x} \sum_{j=1}^{n_y} \text{dist}(x_i, y_j), \quad (19)$$

gde X and Y predstavljaju posmatrane klastere, n_x je broj uzoraka u klasteru X , x_i je i -ti uzorak u klasteru X , n_y je broj uzoraka u klasteru Y , y_j je j -ti uzorak u klasteru Y , a dist predstavlja rastojanje između klastera.

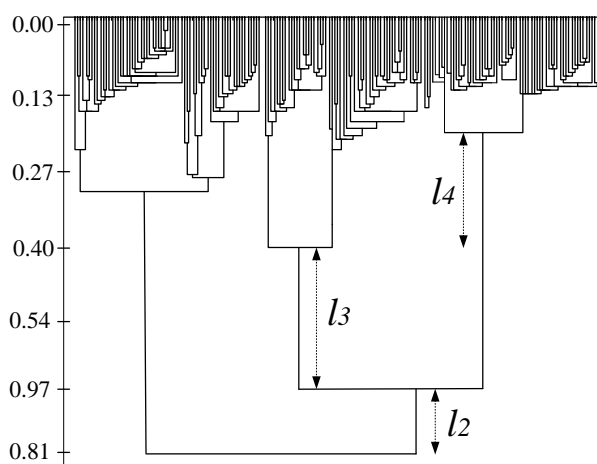
Ward rastojanje, engl. "*Ward Linkage*" (WL), minimizuje varijansu unutar klastera:

$$d(X, Y) = \sqrt{\frac{2n_x n_y}{n_x + n_y}} \|\bar{c}_x - \bar{c}_y\|_2, \quad (20)$$

gde $\|\cdot\|_2$ predstavlja Eukidsko rastojanje, \bar{c}_x i \bar{c}_y predstavljaju centroide klastera X i Y , dok n_x i n_y predstavljaju broj uzoraka u klasterima X and Y , respektivno (Murtagh and Legendre, 2014).

Minimalno i maksimalno rastojanje naročito su osetljivi na postojanje autlajera, za razliku od centroid i prosečnog rastojanja gde je ovaj problem manje izražen.

U cilju određivanja broja klastera korišćen je tzv. "lifetime" kriterijum (Fred and Jain, 2005). Po ovom kriterijumu, k -klaster *lifetime* definiše se kao opseg vrednosti na y osi dendrograma koji daje k Broj Klastera (BK). Najduži *lifetime* određuje optimalan broj klastera. Ilustracija različitog broja klastera (2, 3 i 4) u zavisnosti od *lifetime* vrednosti (l_2 , l_3 i l_4 respektivno) prikazana je na slici 4.4. Na primer, *lifetime* vrednost za 3 klastera iznosi $l_3=0.57$ dobijena kao razlika maksimalne vrednosti (0.97) i minimalne vrednosti (0.4).



Slika 4.4: Određivanje broja klastera na osnovu *lifetime* kriterijuma.

4.3.2 KM

Metoda k -srednjih vrednosti, engl. "*k-means*" (KM) predstavlja najznačajniji predstavnik tzv. "*flet*" metoda, odnosno grupe iterativnih metoda čiji rezultat predstavlja skup disjunktne klastera (za razliku recimo od hijerarhijskih algoritama čiji izlaz čine ugnježdenu strukturu) (Jain, 2010). Osnovni cilj KM-a predstavlja minimizacija kriterijumske funkcije – sume kvadrata grešaka unutar klastera:

$$J = \sum_{i=1}^k \sum_{x \in C_i} (x - \mu_i)^2; \quad \mu_i = \sum_{x \in C_i} x, \quad (21)$$

gde k predstavlja broj klastera, x je uzorak, dok μ_i predstavlja srednju vrednost i -tog klastera, C_i .

Ulazni parametar predstavlja broj klastera, k . Nakon definisanja k , vrši se inicijalizacija klastera proizvoljnim postavljanjem centara klastera (centroida) iz raspoloživog skupa podataka. Za svaki uzorak računa se njegova udaljenost od centara klastera, pri čemu se uzorak pridružuje najbližem klasteru. Nakon pridruženja novih uzoraka, ponovo se računaju centriodi kao srednje vrednosti uzoraka koji pripadaju klasteru. Prethodni korak se ponavlja dok ne bude promena u strukturi klastera. Ovaj algoritam je pogodan ukoliko su podaci međusobno dobro razdvojeni. Pri tome je brz i robustan. S druge strane, nedostaci se ogledaju u osetljivosti na autlajere (prilikom određivanja centroida) i šum. Takođe, slučajna inicijalizacija centroida može da dovede do neželjenih rezultata. U okviru ove studije, testirano je nekoliko k vrednosti sa slučajnim izborom centroida iz raspoloživog skupa podataka.

4.3.3 SC

Algoritam spektralne klasterizacije, engl. "*Spectral Clustering*" (SC), primenjen je predloženim algoritmom u (Ng et al., 2001). Neka je dat skup podataka $S = \{s_1, s_2, \dots, s_n\}$, koje želimo da klasterizujemo u k broj klastera. SC algoritam podrazumeva sledeće korake:

- kreiranje tzv. "afiniti" matrice $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ kao $A_{ij} = \exp(-\|x_i - x_j\|^2 / 2\sigma^2)$, gde je $i \neq j$ i $A_{ii} = 0$; matrica \mathbf{A} odražava meru sličnosti nad skupom podataka, gde parametar skaliranja σ omogućava kontrolu matrice \mathbf{A} sa povećanjem rastojanja između uzoraka,
- definisanje matrice \mathbf{D} kao dijagonalne matrice, čiji (i, i) – element predstavlja sumu i -te vrste matrice \mathbf{A} i kreiranje matrice \mathbf{L} kao $\mathbf{L} = \mathbf{D}^{-1/2} \mathbf{A} \mathbf{D}^{-1/2}$,
- pronalaženje k sopstvenih vrednosti matrice \mathbf{L} , $\{x_1, x_2, \dots, x_k\}$, i kreiranje matrice $\mathbf{X} = \{x_1, x_2, \dots, x_k\} \in \mathbb{R}^{n \times k}$ slaganjem sopstvenih vrednosti u kolone,

- kreiranje matrice Y od matrice X normalizacijom svake vrste matrice X kao $Y_{ij} = X_{ij}/(\sum_j X_{ij}^2)^{1/2}$,
- posmatranje svake vrste matrice Y kao tačke koja pripada R^k i klasterovanje na k klastera pomoću KM-a (ili neke druge metode klasterizacije) i
- konačno, dodeljivanje originalne tačke s_j j -tom klasteru, ako i samo ako je i -ta vrsta matrice Y dodeljena j -om klasteru .

4.3.4 *aAPC*

Algoritam propagacije, engl. "*Affinity Propagation Clustering*" (*APC*), zasniva se na konceptu razmene poruka između uzoraka (*Frey and Dueck, 2007*). *APC* ne zahteva broj klastera kao ulazni parametar, za razliku od recimo dobro poznatog *KM* algoritma. Umesto toga, *APC* kao ulazni parametar uzimo tzv. "*parametar preferencije p* " koji ukazuje na preferenciju i -tog uzorka da bude izabran za centar klastera, centroid. Pored p parametra, postoji i faktor prigušenja lam koji olakšava proces konvergencije algoritma, eliminacijom oscilacija koje se mogu pojaviti. Na početku, svi uzorci se smatraju potencijalnim centroidima, stoga se p parameter postavlja na zajedničku vrednost – medijan ulazne matrice sličnosti, pm , pri čemu za dobijanje ove matrice koristi Euklidsko rastojanje. Proces razmene poruka podrazumeva razmenu dva tipa poruka: poruke "*odgovornosti*" $R(i, k)$, poslate od strane i -tog uzorka ka potencijalnom centroidu k i poruke "*dostupnosti*" $A(i, k)$, poslate od strane potencijalnog centroida k ka uzorku i . Vrednost $R(i, k)$ kvantifikuje koliko je podobno da uzorak k bude centroid za tačku i , uzimajući u obzir sve ostale potencijalne centroid-kandidate za tačku i , dok vrednost $A(i, k)$ ukazuje koliko je dobro da uzorak i izabere uzorak k za svog centroida, uzimajući u obzir preferencije ka tom centroidu od strane svih ostali uzoraka. Parametar $lam \in [0,1]$ ima podrazumevanu vrednost 0.5. Vrednosti veće od ove rezultuju sigurnom konvergencijom, ali vrednosti blizu jedinice usporavaju algoritam. Za masovne skupove podataka ovo predstavlja relevantan podatak.

Adaptivna propagacija, **aAPC**, dizajnirana je kako bi se prevazišli nedostaci **APC**-a kroz nekoliko koraka:

- adaptivno podešavanje parametra lam u cilju eliminacije oscilacije,
- ako prethodni korak zataji adaptivno podešavanje parametra p i
- adaptivno skeniranje p parametra kako bi se pronašao optimalan broj klastera (Wang et al., 2008).

Procedura skeniranja p parametra omogućava seriju particija klasterizacije koje konvergiraju ka rešenju. Maksimalan broj klastera dobija se za inicijalnu vrednosti p postavljenu na $pm/2$, dok minimalan broj klastera = 2 određuje minimalnu vrednost parametra p . Optimalan broj klastera dobija se na osnovu internog indeksa validacije klasterovanja - siluet indeksa (detaljnije objašnjen u potpoglavlju 4.3.6 "*Validacione tehnike algoritama klasterizacije*"). Na ovaj način, **aAPC** omogućava više nivoa klasterizacije, od finije do grublje u zavisnosti od željenog nivoa diferencijacije.

4.3.5 EAC

Metoda klasterizacije zasnovana na akumulaciji dokaza, **EAC**, mapira zasebne particije iz celokupnog ansambla u novu matricu sličnosti uzoraka (Fred and Jain, 2002). Matrica koasocijacije C dimenzija $N \times N$ (N predstavlja broj uzoraka) kombinuje dokaze višestrukih klasterovanja prateći hipotezu: za uzorke koji bi trebali biti grupisani zajedno, više je verovatno da će biti pridruženi istim klasterima u različitim osnovnim klasterovanjima. Stoga, za svaki par uzoraka uzima se procenat particija kada su data dva uzorka grupisani u isti klaster (Fred, 2001). Normalizovana matrica koasocijacije postaje nova reprezentacija podataka, matrica sličnosti, reflektujući verovatnoću pojavljivanja para uzoraka u istom klasteru. Konačna, konsenzus particija se dobija primenom hijerarhijske klasterizacije nad matricom koasocijacije primenom različitih funkcija povezivanja.

EAC procedura uključuje sledeće korake:

- kreiranje ansambla različitih particija P nad raspoloživim skupom podataka X ili nad podskupom X_S korišćenjem različitih algoritama ili istog algoritma klasterovanja sa različitim parametrima i/ili inicijalizacijama,
- kombinovanje dokaza dobijenim datim particijama unutar matrice koasocijacije i
- kreiranje konačne, izlazne particije na osnovu hijerarhijske aglomerativne klasterizacije, upotrebom AL-a i SL-a.

Definišu se dva parametra: N_A – broj particija ansambla, tj. broj pokretanja zasebnih, osnovnih klasterovanja i k – broj klastera u svakom pokretanju osnovnih klasterizacija. Vrednost N_A parametra je postavljena na 200, zasnovano na detaljnoj analizi u (Fred and Jain, 2002). Data vrednost je dovoljno velika da omogućava sigurnu konvergenciju EAC-a. Za broj klastera preporučeno je pravilo: k odgovara \sqrt{N} , gde N odgovara broju uzoraka (Fred and Jain, 2002). U okviru ove studije istražena je preporuka predložena u (Garcia and Félix, 2015) gde se omogućava nasumice biranje broja klastera u opsegu $[0.5\sqrt{N}, \sqrt{N}]$.

4.3.6 Validacione tehnike algoritama klasterizacije

Kvalitet rezultata klasterovanja procenjen je pomoću dve mere: siluet indeksa, engl. "Silhouette Index" (SI) i indeksa izolacije, engl. "Isolation Index" (IS).

SI za svaki uzorak meri koliko je taj uzorak sličan za uzorcima koji pripadaju njegovom klasteru u odnosu na sve ostale uzorke koji ne pripadaju (Tan et al., 2005). Opseg vrednosti odgovara $[-1, 1]$ pri čemu 1 ukazuje na perfektno pripadanje uzorka njegovom klasteru i , posledično, nepripadanje bilo kom drugom klasteru. Vrednosti bliske nuli i negativne vrednosti ukazuju da rezultat klasterovanja nije odgovarajući.

IS predstavlja neparametarsku meru neosetljivu na oblik klastera (za razliku od prethodne dve mere) zasnovanu na normi k -najbližih suseda (engl. "*k-nearest neigh-*

bor norm", NN norm) (Frederix and Pauwels, 2004). Preporuka je da se za parametar k uzime vrednost 10. NN norma i -tog uzorka definiše se kao procenat unapred fiksiranih k najbližih suseda i -tog uzorka koji pripadaju istom klasteru. IS indeks predstavlja usrednjenu NN normu svih uzoraka koji čine skup podataka.

Siluet indeks i indeks izolacije računati su nad oba skupa podataka, eksperimentalnim i simuliranim.

4.3.7 Konzistentija rezultata različitih algoritama klasterizacije

Broj klastera u različitim potrebama za klasterizaciju podataka neretko je unapred nepoznat. U slučaju klasterizacije neurona na osnovu obrazaca ispaljivanja, broj klastera je svakako određen samom prirodom podataka, odnosno prirodom signala. Dodatno, broj klastera u ovom slučaju zavisi i od konkretnog problema, odnosno mere diferencijacije koja bi bila dovoljna u donošenju zaključaka od strane neurobiologa. U nekim slučajevima, gruba klasterizacija će biti sasvim dovoljna, dok u drugim koji zahtevaju finije raščlanjivanje, neophodan je ceo skup podataka upotrebljen sa adekvatnom metodom klasterizacije i inicijalizacije iste.

Indeks konzistencije, engl. "Consistency Index" (CI), poredi dve particije dobijene nad istim skupom podataka. Indeks CI daje informaciju o procentu uzoraka koji su jednako grupisani u obe particije. Za svaki klaster prve particije utvrđuje se klaster druge particije koji mu najviše odgovara (odgovara u smislu najvećeg broja uzoraka koji su zajednički za ta dva klastera). Broj deljenih uzoraka odgovarajućih klastera se sumira i deli sa ukupnim brojem uzoraka:

$$CI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{\min\{nc_1, nc_2\}} n_{deljeno_i} \quad (22)$$

gde nc_1 i nc_2 predstavljaju broj klastera u particijama 1 i 2, respektivno, dok $n_{deljeno_i}$ predstavlja broj deljenih uzoraka sa njemu odgovarajucim klasterom iz druge particije.

U okviru SIM NET scenarija, dinamike su generisane pod uticajem sinaptičkog i talamičkog ulaza, kao i kontrolisanom promenom parametara (parametri a , b , c i d u jednačinama (13), (14) i (15)), odnosno dodavanjem male slučajne vrednosti, tako da vrsta neurona (pobuđujući ili blokirajući) ostane nepromenjena. Usled toga, generisani neuralni obrasci sa parametrima koji odgovaraju određenoj dinamici (RS, IB, FS, FS ili LTS) uglavnom odgovaraju toj dinamici, ali može doći i do odstupanja, usled uvođenja kontrolisane slučajnosti i promena sinaptičkih i talamičkih ulaza. Posledično, prisutna je varijabilnost i unutar samih dinamika. Grupisanje neuralnih jedinica isključivo na osnovu dinamike ka kojoj dominantno naginju, označeno je kao – Dinamičke Labele (DL).

Probabilistički parametri karakterizuju neuralne obrasce u pogledu brzine ispaljivanja, stoga se očekuje grupisanje neurona koji se slično ponašaju u ovom pogledu, nezavisno od originalnih dinamičkih labela. Indeks konzistencije sa DL particijom obezbeđuje meru podudaranja sa originalnim dinamičkim labelama.

4.3.8 Skupovi obeležja

Korišćena su dva skupa obeležja (iz kojih su isključeni statistički zavisna obeležja): skup M sastavljen samo od parametara modova i MFB skup dobijen dodavanjem M skupu uslovnih parametara u vezi sa **F** i **B** modom, označeni kao **F** i **B** podskup obeležja, respektivno.

Skup obeležja M sadrži sledeće parametre:

- verovatnoće selekcije moda: $[P(\mathbf{F}), P(\mathbf{I})]$ – jednačina (7),
- verovatnoće prelaza između modova: $[p(\mathbf{F}|\mathbf{I}), p(\mathbf{B}|\mathbf{I}), p(\mathbf{I}|\mathbf{F}), p(\mathbf{B}|\mathbf{F}), p(\mathbf{I}|\mathbf{B}), p(\mathbf{F}|\mathbf{B})]$ – jednačina (8) i
- stacionarne verovatnoće moda: $[T(\mathbf{F}), T(\mathbf{B})]$ – jednačina (9).

MFB skup obeležja pored prethodno navedenih obeležja, obuhvata i sledeća:

- stacionarne verovatnoće za pozitivna stanja **F** moda: $[T_F(1_F^+), T_F(2_F^+), T_F(3_F^+)]$ – jednačina (9),
- verovatnoće prelaza između prvih stanja **F** moda: $[p(1_F^+|1_F^-), p(1_F^-|1_F^+)]$ – jednačina (11) i
- prosečnu dužinu **B** sekvence, parametar **B** moda – jednačina (12).

Konačno, M skup sadrži 10 obeležja, dok MFB sadrži 16.

Primitimo da proces u stanja viša od trećeg ređe ulazi, stoga parametri procenjeni u njima su ocenjeni kao nepouzdana i samim tim eliminisani iz skupa obeležja.

4.3.9 Protokol evaluacije algoritama klasterizacije nad predloženim skupom obeležja

Performanse algoritama klasterizacije nad predloženim skupom obeležja evaluirane su nad SIM NET skupom podataka, kao i nad eksperimentalnom skupu podataka. Euklidsko rastojanje je korišćeno kao mera sličnosti nad prethodno normalizovanim podacima u opsegu $[0,1]$ (data normalizacija je označena kao "normalizacija nad minmax opsegom"):

$$z_i = \frac{x_i - \min(X)}{\max(X) - \min(X)}, \quad (23)$$

gde z_i predstavlja i -ti normalizovani uzorak iz niza uzoraka $X = [x_1, x_1, \dots, x_N]$; N je ukupan broj uzoraka.

Performanse date normalizacije su upoređene sa performansama normalizacije i centralizacije:

$$z_i = \frac{x_i - \mu}{\sigma}, \quad (24)$$

gde μ i σ predstavljaju srednju vrednost i standardnu devijaciju nad datim nizom uzoraka $X = [x_1, x_1, \dots, x_N]$, respektivno.

Nad oba skupa podataka (eksperimentalni i simulirani) izvršeno je poređenje performansi normalizacija. Dobijeni su uporedivi rezultati algoritama klasterizacije evaluirani indeksom konzistencije dobijenih particija i validacionim merama kvaliteta metoda klasterovanja. Konačno, izabrana je "normalizacija nad minmax opsegom" dodatno iz razloga opsega probabilističkih parametara (izuzev prosečne dužine **B** sekvence, svi parametri su u navedenom opsegu), kao i podobnosti vizualizacije polar plotova (detaljniji opis datog prikaza biće dat na kraju ovog poglavlja).

Evaluiran je **aAPC** algoritam kao i različiti pristupi zasnovani na kreiranju ansambla nad oba skupa obeležja, **M** i **MFB**.

Protokol evaluacije testiranih algoritama klasterizacije nad predloženim skupom obeležja podrazumeva naredne pristupe:

- **aAPC** evaluira **aAPC** algoritam nad **ISI** vremenskim nizovima. Inicijalna vrednost parametra p postavljena je na medijan vrednost ulazne matrice sličnosti, pm , dok je parametar $lam \in [0,1]$ postavljen na podrazumevanu vrednost, $lam=0.5$.
- **EAC-KM** uključuje **EAC** konsenzus pristup, dok je ansambl kreiran pomoću $N_A = 200$ **KM** realizacija sa različitim inicijalizacijama i vrednostima parametra k . Ansambl kreiran izborom broja klastera, k , na slučaj iz opsega $[0.5\sqrt{N}, \sqrt{N}]$, gde N predstavlja ukupan broj uzoraka, označen je kao **EAC-X-range-k** (**Fred and Jain, 2002**). Ansambl kreiran korišćenjem fiksnog $k \in [\sqrt{N}, 5]$ nad podskupom X_S od 90% na slučaj izabranih uzoraka (neurona) u svakoj realizaciji, označen je kao **EAC-X_S**. Konačna particija dobija se pomoću **HAC**-a primenom **AL**-a i **SL**-a.
- **EAC-SC** je primenjen nad ansamblom dobijenim spektralnom klasterizacijom nad podskupovima podataka dobijenih korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Parametar σ je postavljen na 0.2 i 0.5, dok je k na 5 i 7, rezultujući sa 4 različite kombinacije, dajući ukupno $N_A=200$ particija.

U najopštijem slučaju, različiti algoritmi klasterizacije ne moraju da rezultuju sa istim particijama nad istim skupom podataka. Ukoliko je broj grupa/klasa poznat

unapred, broj klastera može da se ograniči, ukoliko nije potrebno je definisati neki automatski način za izbor broja klastera koji se uglavnom zasniva na nekom kriterijumu interne validacije.

U okviru EAC-a, konačna particija se dobija primenom HAC-a sa "lifetime" kriterijumom nad matricom koasocijacije. Optimalna particija u okviru APC algoritma dobija se na osnovu najboljeg siluet indeksa. U odnosu na region snimanja, očekuje se različit broj dinamika, stoga različit broj klastera može da se nametne. U okviru ove studije, motivisani brojem simuliranih kortikalnih dinamika, parametar k je postavljen na pet.

Praćenje performansi u okviru prethodno navedenih nekoliko scenarija omogućava evaluaciju datih algoritama nad ISI vremenskim nizovima. Svakako, pored željene mere slaganja rezultata, kao drugi kriterijum nameće se računarsko vreme koji dati algoritmi zahtevaju.

U cilju bolje vizuelne diferencijacije neurona, predstavljen je i grafički prikaz preko polarnih koordinata za svaki klaster odgovarajućih particija, koji ilustruje prosečne vrednosti obeležja u opsegu $[0,1]$ unutar svakog klastera. Dati prikaz je označen kao "polar plot". Kako bi se što bolje ilustrovali trenutni obrasci načina ispaljivanja, obeležja su reorganizovana kao \mathbf{F} , \mathbf{B} i \mathbf{I} obeležja. Vektori prosečnih vrednosti obeležja unutar klastera prikazani su na kružnici koja je podeljena na D uglova međusobno pomerenih za $2\pi/D$, gde D predstavlja ukupan broj obeležja.

Deo III

REZULTATI

ANALIZA PRAGA NISKE NEURALNE AKTIVNOSTI I STABILNA PROCENA PARAMATERA

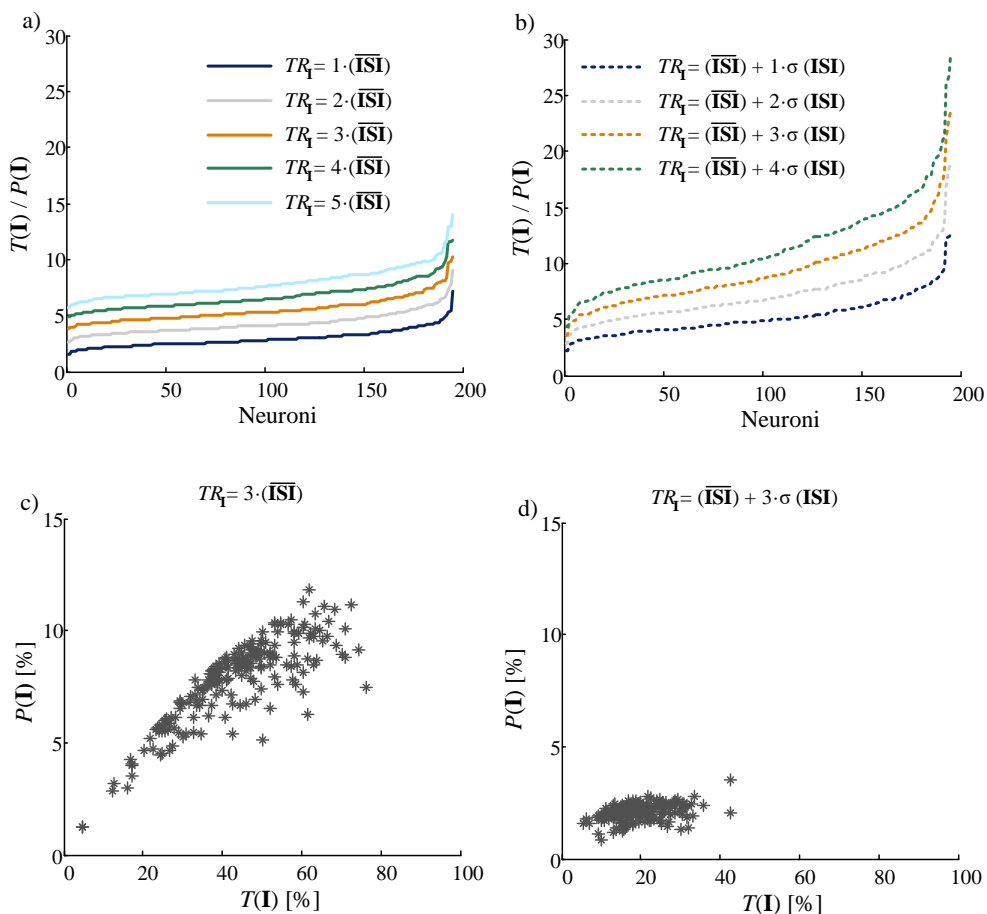
U okviru ovog poglavlja data je analiza predložene mere za procenu praga u vezi sa retkom neuralnom aktivnošću, TR_I , nad raspoloživim eksperimentalnim skupom podataka. Nakon opravdanja željenog izbora, prikazani su rezultati stabilne i pouzdane estimacije parametara u zavisnosti od dužine ulaznog ISI vremenskog niza.

5.1 ANALIZA PRAGA ZA PROCENU NISKE NEURALNE AKTIVNOSTI

Prag koji ukazuje na trenutno smanjenje neuralne aktivnosti, TR_I , ne predstavlja fiziološku konstantu kao što je slučaj sa TR_B pragom koji zavisi od tipa neurona. Prag TR_I se procenjuje za svaki neuron individualno. Na osnovu analize iz (Rousseeuw and Croux, 1993) odustalo se od statistike zasnovane na medijani i za procenu praga za retku aktivnost usvojena statistika zasnovana je na srednjoj vrednosti ISI vremenskih serija.

Dati izbor je opravdan na slici 5.1. Na gornjem panelu predstavljen je odnos $T(I)$ i $P(I)$ verovatnoća, na osnovu raspoloživog seta eksperimentalnih signala (195 neurona iz LPFC) koje su sortirane po rastućem redosledu. Uprkos velikoj varijabilnosti brojioca i imenioca, prag $TR_I = b \cdot \overline{ISI}$ omogućava uravnotežen odnos, što je ilustrovano na slici 5.1 pod a). S druge strane, prag biran na osnovu $TR_I = \overline{ISI} + b \cdot \sigma(ISI)$ rezultuje nestabilnim odnosom, iz razloga fiksne i male vrednosti verovatnoće $P(I)$, prikazano na slici 5.1 pod b). Donji panel na slici 5.1 ukazuje na poziciju neuralnih jedinica u probablističkoj ravni, gde vrednostima na x osi odgovaraju vrednosti $T(I)$ verovatnoća, dok y osi odgovaraju vrednosti $P(I)$ verovatnoća. Prag zasnovan na osnovu srednje vredno-

sti (donji levi panel) ukazuje na veću varijabilnost probabilističkih parametara, što je izuzetno bitno za diferencijaciju načina ponašanja pojedinih neuralnih jedinica. Prag zasnovan na kombinaciji srednje vrednosti i standardne devijacije pokazuje smanjenu varijabilnost, sa konstantnom verovatnoćom $P(\mathbf{I})$.



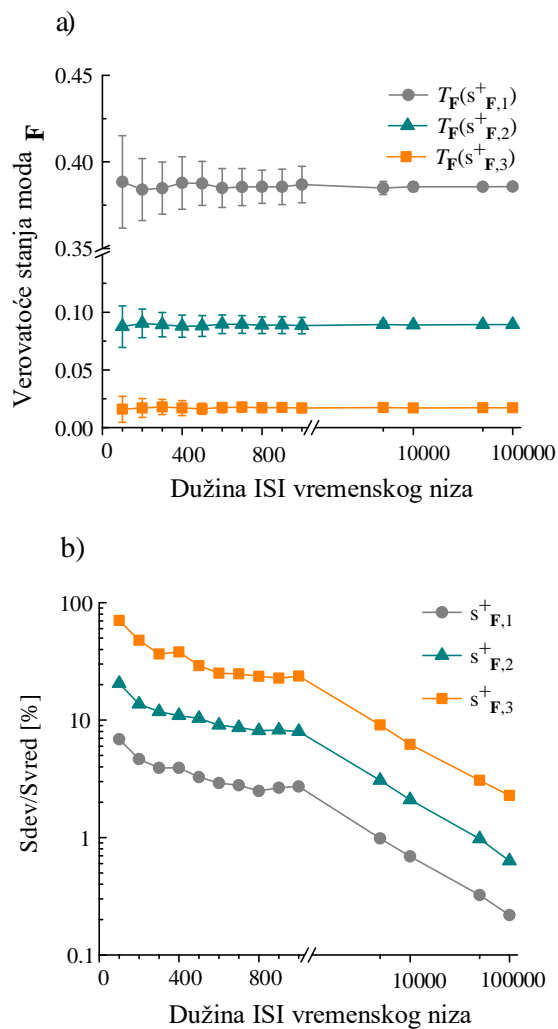
Slika 5.1: Analiza predložene mere za procenu praga niske neuralne aktivnosti. Sortirani $T(\mathbf{I})/P(\mathbf{I})$ odnosi predstavljeni pod a) i b), pri čemu je prag $TR_{\mathbf{I}}$ estimiran kao $TR_{\mathbf{I}} = b \cdot \overline{\text{ISI}}$ i $TR_{\mathbf{I}} = \overline{\text{ISI}} + b \cdot \sigma(\text{ISI})$, za nekoliko b vrednosti, respektivno. Na donjem panelu data je vizuelna prezentacija tačaka $P(\mathbf{I}), T(\mathbf{I})$ pri čemu je prag $TR_{\mathbf{I}}$ estimiran kao: c) $TR_{\mathbf{I}} = b \cdot \overline{\text{ISI}}$ i d) $TR_{\mathbf{I}} = \overline{\text{ISI}} + b \cdot \sigma(\text{ISI})$; $b = 3$.

5.2 POUZDANA ESTIMACIJA PARAMETARA U ODNOSU NA DUŽINU ISI VREMENSKE SERIJE

Stabilna procena probabilističkih parametara u zavisnosti od dužine ulazne ISI vremenskog niza (izraženog u broju ISI-ja) analizirana je pomoću veštačkih podataka, Poasonovih spajk nizova. Generisano je po stotinu Poasonovih spajk nizova, različite dužine, u rasponu od $N_{ISI} = 100$ do $N_{ISI} = 100000$.

"Najgori" slučaj podrazumeva procenu uslovnih verovatnoća koje se odnose na procenat vremena u pojedinačnim stanjima F moda – jednačina (11). Poseban akcenat je stavljen na treće stanje, uzimajući u obzir mali broj ulazaka u navedeno stanje. Na slici 5.2 pod a) prikazane su estimirane verovatnoće, pri čemu su za pragove od interesa uzete sledeće vrednosti: $TR_B = 5$ ms i $TR_I = b \cdot \overline{ISI}$, pri čemu je $b = 3$. Odnos standardne devijacije i srednje vrednosti estimiranih verovatnoća predstavljen je slici 5.2 pod b). Dati odnos je stabilan već i za dužinu $N_{ISI} = 200$ (manji od 5%) za procenu verovatnoće u prvom stanju F moda, ali nije i za treće stanje. Treće stanje kreće da se stabilizuje za opseg [500, 1000] i više, stoga $N_{ISI} = 700$ može biti usvojeno kao minimalna dužina ISI vremenskog niza za najgori slučaj procene stabilnosti parametara. Na slici 5.2 prikazani su dobijeni rezultati samo za pozitivna F stanja, ali zaključci u potpunosti isti važe i za negativna F stanja. Kada je reč samo o M skupu obeležja, treće stanje se stabilizuje već za dužinu od 200 ISI-ja.

Minimalna dužina ISI serija nad oba korteksa iznosi 876 ISI intervala, stoga pouzdana estimacija parametara je obezbeđena za svih 195 signala iz LPFC korteksa i 212 iz dACC korteksa. Počev od ovog rezultata, svi naredni su ukazali na visok stepen konzistencije između korteksa, stoga će u nastavku biti predstavljeni rezultati samo za LPFC korteks (195 neurona).



Slika 5.2: Estimacija $T_F(s_{F,1}^+)$, $T_F(s_{F,2}^+)$ i $T_F(s_{F,3}^+)$ u funkciji dužine ISI vremenske serije: a) Estimirane verovatnoće (srednja vrednost \pm standardna devijacija); b) Odnos standardna devijacija/srednja vrednost (Sdev/Svred) izražen u [%].

REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE NAD SIMULIRANIM SIGNALIMA

U okviru ovog poglavlja predstavljeni su rezultati predloženog protokola evaluacije različitih algoritama klasterizacije nad simuliranim podacima u okviru SIM NET scenarija, koji podrazumeva generisanje kortikalnih neurona pomoću modela predloženog u (Izhikevich, 2003). Neuroni su generisani pod uticajem sinaptičkog i talamičkog ulaza, kao i kontrolisanom promenom parametara dodavanjem male slučajne vrednosti, tako da vrsta neurona (pobuđujući ili blokirajući) ostane nepromenjena. Na osnovu toga dobijaju se obrasci neuralnih aktivnosti koji dominantno naginju ka jednoj od pet simuliranih oscilatornih ponašanja (pet karakterističnih dinamika) – **RS**, **IB**, **CH**, **FS** ili **LTS**.

6.1 PARAMETRI U OKVIRU SIM NET SCENARIJA

Estimiran je celokupan set parametara. Prag TR_B postavljen je na 5 ms (što odgovara i vrednosti praga za nisku aktivnost nad eksperimentalnim setom podataka), dok je prag TR_I procenjen kao $TR_I = 3 \cdot \overline{ISI}$ – jednačina (3). Simulacioni vremenski interval obezbeđuje dovoljan broj **ISI** intervala kako bi procena parametra bila pouzdana. Vrednosti parametara su normalizovane u opsegu $[0,1]$ – jednačina (23).

Kolor matrica parametara pre normalizacije predstavljena je na slici [slici 6.1](#), sa naglašenim setovima obeležja i dinamičkim labelama. Svaka vrsta predstavlja jednu neuralnu jedinicu, dok je svaki parametar predstavljen jednom kolonom kolor kodovane matrice. Dužina **B** sekvence je izostavljena, s obzirom da originalne vrednosti ovog parametra prevazilaze opseg $[0,1]$.

Dužina **B** sekvence se značajno razlikuje među dinamikama generisanim unutar SIM NET scenarija. Dinamike **IB** i **CH** karakterišu se bimodalnom raspodelom sa 9776 **ISI**-ja i drugim, dobro odvojenim modom od 50 **ISI**-ja za **CH** i 17 **ISI**-ja za **IB** dinamiku. Dinamika **FS** se karakteriše raspodelom koja najviše liči na Gausovu, prosečne dužine **B** sekvence sa srednjom vrednošću 11.46 **ISI**-ja i varijansom od 0.42. Raspodela nad **LTS** dinamikom najviše odgovara uniformnoj nad intervalom [0, 2000].

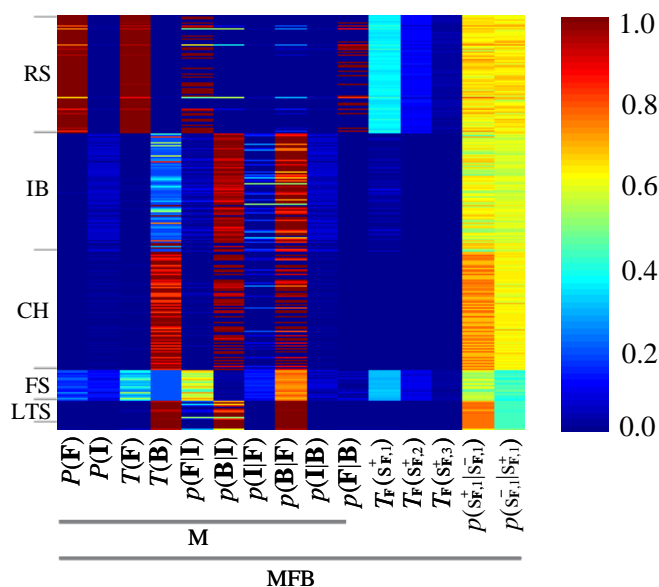
U SIM NET scenariju, očekivano usled umrežavanja pobuđujućih i blokirajućih ćelija dolazi do izvesnih promena unutar grupa generisanih oscilatornih ponašanja neurona, što probabilistički parametri i oslikavaju. Parametri prikazani na slici 6.1 ilustruju varijabilnost generisanih obrazaca unutar i među generisanim neuralnim oscilatornim ponašanjima. Kolor matrica ukazuje na promene određenog broja neurona unutar **IB** i **CH** grupa. Particija koja odgovara **DL** particiji, sa **SI** = 0.41 i **IS** = 0.98, ukazuje na manju sličnost obrazaca neurona koji pripadaju istoj dinamici. Prosečne vrednosti **SI** po klasterima iznose: 0.54, 0.51, 0.02, 0.69 i 0.68 za **RS**, **IB**, **CH**, **FS** i **LTS** respektivno, ukazujući na **CH** grupu kao najmanje konzistentnu.

6.2 PRISTUP ZASNOVAN NA ANSAMBLU

Pristup zasnovan na ansamblu unosi raznovrsnost dobijenih rezultata prilikom generisanja ansambla nekom od osnovnim metoda klasterizacije na osnovu:

- inicijalizacije klastera proizvoljnim postavljanjem centara klastera, centroida (**KM**),
- postavljanja broja klastera (**KM**, **SC**),
- faktor skaliranja σ (**SC**) i na osnovu
- uzimanja podskupa podataka (**KM**, **SC**).

U cilju opravdanja ansambalskog pristupa, naspram korišćenja samog **KM** algoritama, sprovedena je analiza stabilnosti rezultata klasterovanja. **KM** je ponavljan nad



Slika 6.1: Kolor matrica ulaznih parametara u okviru SIM NET scenarija, pre normalizacije parametara.

svim podacima 50 puta sa različitim inicijalizacijama. **EAC** pristup, odnosno sve korišćene varijante za razno k , sa i bez poduzorkovanja, ponavljane su 50 puta, pri čemu je svaku put ansambl particija iznova kreiran. Na ovaj način moguće je proveriti koliko rešenja pojedinih metoda odstupaju pri ponovnom izvršavanju. Za **KM** algoritam parametar k je postavljen na 5 sa nasumice biranom inicijalizacijom centara klastera, dok su parametri **SC** algoritma postavljeni na $k = 5$ i $\sigma = 0.2$.

Varijabilnost rezultata klasterovanja i robusnost dobijenih rešenja evaluirana je pomoću indeksa konzistencije, **CI**, poredeći u slučaju **EAC**-a jednu konsenzus particiju sa svim preostalim koji pripadaju istom **EAC** pristupu koji je predviđen protokolom evaluacije algoritama klasterizacije nad raspoloživim skupom obeležja. U slučaju osnovnih metoda klasterovanja, **KM** i **SC**, indeks konzistencije je računat između jedne na slučaj izabrane realizacije klasterovanja i svih preostalih u okviru 50 realizacija. Veća varijabilnost vrednosti **CI** indeksa bi trebala da ukaže da ponavljanjem određenog pristupa dobijanje istog rezultata nije osigurano zbog osetljivosti pristupa na inicijalizaciju.

Na slici [slici 6.2](#) su prikazani rezultati za [KM](#), [SC](#) i sve pristupe zasnovane na kreiranju ansambla, upotrebom [AL](#)-a nad MFB skupom obeležja, nad SIM podacima. Rezultati su potvrđeni nad M skupom obeležja i upotrebom druge funkcije povezivanja, [SL](#). Smanjenje varijabilnosti u konsenzus algoritimima za SIM podatke ukazuje na stabilnija rešenja dobijena pristupima zasnovanim na kreiranju ansambla, a algoritmi zasnovani na ansamblu pokazali su se robusnim na varijacije u ansamblu.

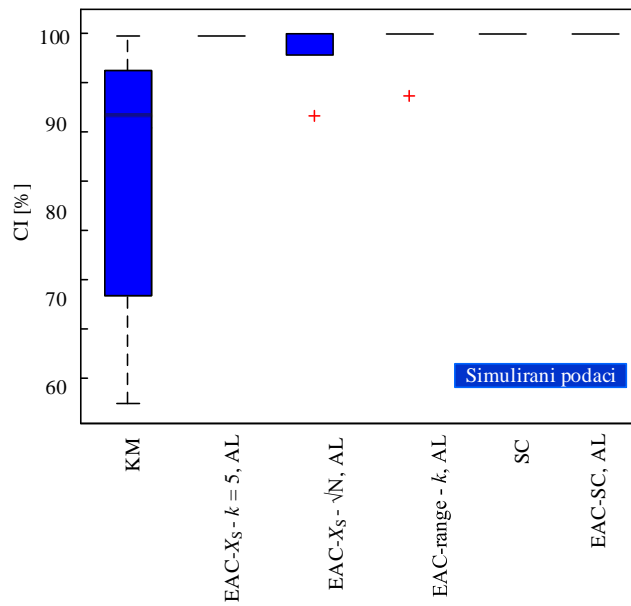
Slučajna inicijalizacija u [KM](#) algoritmu može dovesti do različitih finalnih rešenja ([Zelnik-Manor and Perona, 2005](#)). Kako god, jednostavnost i brzina algoritma predstavljaju prednost za primenu u kreiranju ansambla u kombinaciji sa [EAC](#)-om u cilju dobijanja stabilne i robusne finalne particije. [SC](#) algoritam u ovom slučaju za $k=5$ daje stabilna rešenja za vrednosti faktora skaliranja $\sigma < 0.5$, jer su razlike simuliranih dinamika značajne. Izbor paramtera σ značajno utiče na rezultat, stoga se ne preporučuje njegovo samostalno koriscenje ukoliko se ujedno ne primenjuju i neki alati za automatsko podešavanja parametra σ ([Zelnik-Manor and Perona, 2005](#)). U slučaju da je posmatrani broj neurona veoma veliki, traženje inverzne matrice (drugi korak u prethodno opisanom [SC](#) algoritmu) značajno usporava algoritam.

6.3 REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE

U okviru SIM NET scenarija, testirani su svi algoritmi klasterizacije koji su predloženi u okviru protokola evaluacije algoritama klasterizacije, prvo nad M skupom obeležja, potom nad MFB. Performanse su testirane za slučaj nametanja fiksnog broja klastera, $BK = 5$ (odgovara broju simuliranih dinamika) i automatskog broja klastera (za [aAPC](#) na osnovu siluet indeksa, odnosno za [EAC](#) na osnovu "lifetime" kriterijuma).

Ansambl [EAC-KM](#) je dobijen na sledeće načine:

- postavljanjem k vrednosti na fiksnu koja odgovara \sqrt{N} , sa podskupom podataka X_S (uzimanjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji), označen kao $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$,



Slika 6.2: CI vrednosti za KM, SC i sve pristupe zasnovane na ansamblu nad SIM NET podacima.

- postavljanjem k vrednosti na fiksnu koja odgovara $k = 5$, sa podskupom podataka X_S , označen kao EAC- $X_S - k = 5$ i
- postavljanjem k vrednosti na nasumice biranu vrednosti iz opsega $\in [0.5\sqrt{N}, \sqrt{N}]$, sa celim skupom podataka, označen kao EAC- $X - \text{range} - k$.

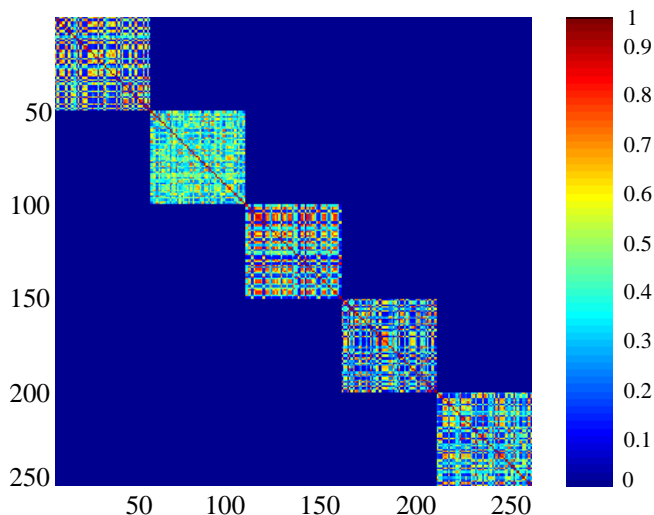
N predstavlja ukupan broj uzoraka analiziranog skupa podataka. Finalna particija nad matricom koasocijacije je dobijenom upotrebom AL i SL funkcija povezivanja, kako bi se izanalizirao uticaj izbora date funkcije.

Ansambl dobijen spektralnom klasterizacijom nad podskupom podataka X_S označen je sa EAC-SC.

Napomeno samo da se u slučaju generisanja neuralnih jedinica sa fiksnim parametrima modela bez umrežavanja (generisanje neurona u izolaciji), dobijaju vrlo distinktivni obrasci koji se bilo kojim pristupom klasterovanja perfektno klasteruju. Kao primer, izdvojena je EAC- $X_S - k = 5$ matrica koasocijacije nakon sortiranja prema AL

labelama nad MFB skupom obeležja, prikazana na slici 6.3. Dendrogram je prikazan na slici 6.4.

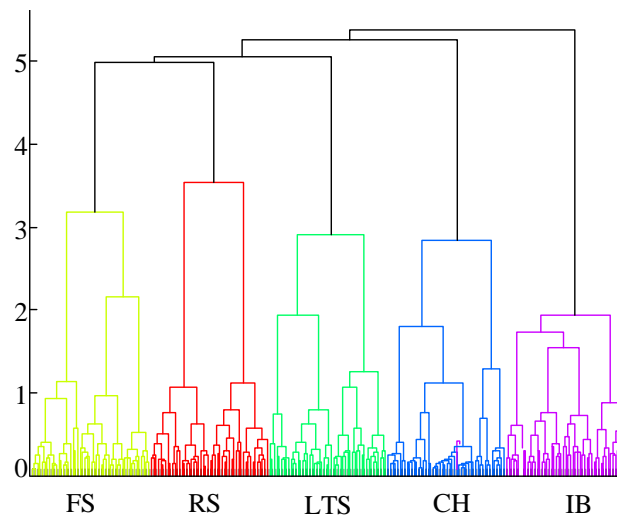
U nastavku, biće prikazani i analizirani rezultati klasterovanja nad neuronima generisanim u okviru SIM NET scenarija.



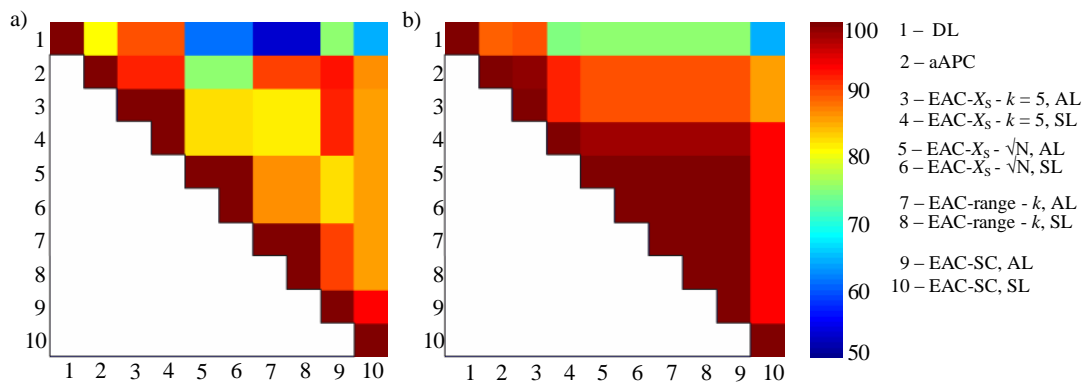
Slika 6.3: $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$ matrica koasocijacije nakon sortiranja uzoraka prema AL , za slučaj generisanja simuliranih neuralnih jedinica u izolaciji. Generisano je po 50 neurona svakog tipa – RS , IB , CH , FS i LTS .

Indeksi konzistencije između particija različitih algoritama klasterizacije predstavljeni preko kolor matrice za oba skupa podataka (M i MFB), prikazani su na slici 6.5. Rezultati su predstavljeni za slučaj $BK = 5$. U okviru ovog scenarija može se uočiti visok stepen konzistencije među svim pristupima unutar protokola, nasuprot relativnoj maloj vrednosti CI indeksa sa DL particijom (vrednosti na slici odgovaraju prvoj vrsti). Za slučaj automatskog broja klastera dobijeni nivo konzistencije je još veći; ipak je prikazana samo kolor matrica koja ukazuje na nešto lošiji rezultat, za $BK = 5$, na slici 6.5.

Indeksi konzistencije između particija dobijenih nad M i MFB skupovima primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija dati su u tabeli 1.



Slika 6.4: Dendrogram dobijen nad SIM NET EAC- $X_S - k = 5$ matricom koaspcijacije upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja, za slučaj generisanja similarinih neuralnih jedinica u izolaciji. Generisano je po 50 neurona svakog tipa – RS, IB, CH, FS i LTS.



Slika 6.5: Kolor matrica indeksa konzistencije između evaluiranih pristupa nad SIM NET podacima: a) M skup; b) MFB skup. Prva vrsta predstavlja CI sa DL particijom. Matrice su prikazane za slučaj BK = 5.

Rezultati su prikazani za automatski i fiksni broj klastera (BK = 5). Svi pristupi zasnovani na ansamblu su ponovljeni 50 puta, stoga su rezultati predstavljeni u formi srednja vrednost \pm standardna devijacija. Vrednosti u tabeli ukazuju na visok stepen

konzistencije particija dobijenim nad M i MFB skupom, što ukazuje da se željena diferencijacija dinamika u okviru ovog scenarija ostvaruje već na osnovu obeležja u vezi sa modovima, odnosno M skupa. Analiza je pokazala da visok CI ukazuje na značaj M skupa kada se neuralne jedinice dominantno razlikuju u pogledu B moda, odnosno vremena provedenog u B modu – kao što je slučaj simuliranog SIM NET scenarija.

Vrednosti SI i IS indeksa dobijene nad M i MFB particijama prikazane su u [tabeli 2](#) i [tabeli 3](#), respektivno. Kao i u slučaju indeksa konzistencije, rezultati su prikazani za automatski i fiksni broj klastera ($BK = 5$); za sve pristupe bazirane na ansamblu u formi srednja vrednost \pm standardna devijacija.

U nastavku je data kratka analiza klastera (raspodele neurona unutar istih) na osnovu optimalnog broja klastera, odnosno broja klastera dobijenog po odgovarajućem kriterijumu za dati algoritam klasterovanja. Analizirana su dva slučaja – odabir M ili MFB skupa obeležja.

M skup obeležja u kombinaciji sa [aAPC](#) algoritmom rezultuje sa optimalnih 5 klastera sa $SI = 0.61$, gde dolazi do razlaganja RS grupe na dva klastera, spajanjem većeg broja IB i FS neurona koje ispoljavaju periode niske aktivnosti, potom spajanje IB i CH neurona okarakterisanim sa značajnom intezivnom aktivnošću i konačno spajanje ostatka neurona koji pripadaju IB , CH i LTS grupama. Optimalan broj klastera dobijem korišćenjem MFB skupa rezultuje sa devet klastera sa jasno podeljenim obrascima datih dinamika i sa povećanjem SI na 0.69. Uključivanje celokupnog skupa podataka, MFB skupa, doprinosi boljoj diferencijaciji [aAPC](#) algoritma unutar dinamika koje se karakterišu izraženom intezivnom aktivnošću, što je ukazano preko parametra dužine B sekvence. Poboljšanje je postignuto spajanjem svih RS neurona, te razdvajanjem IB i FS dinamika. Optimalna MFB particija ima CI jednak jedinici ili vrednost veoma blizu 1 sa svim drugim testiranim algoritmima klasterizacije. Podela na pet klastera ima $CI = 1$ sa $EAC-X_S - k = 5$, AL particijom i 0.89 sa svim drugim, ukazujući na blagu razliku u grupisanju manjih klastera na višem hijerarhijskom nivou.

Korišćenjem M skupa obeležja i $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$, neuroni se dele na veliki broj manjih klastera u svakoj KM realizaciji, što rezultuje sa manjom sličnošću između ne-

Tabela 1: Vrednosti CI indeksa [%] između particija dobijenim nad M i MFB skupovima, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija.

M Versus MFB skup obeležja		
Klasterizacija	BK = 5	Optimalan BK
aAPC	90.39	90.39
EAC– X_S – k = 5, AL	97.82 ± 0.00	97.82 ± 0.00
EAC– X_S – k = 5, SL	97.18 ± 3.21	100 ± 0.00
EAC– X_S – k = \sqrt{N} , AL	89.97 ± 5.52	88.49 ± 3.77
EAC– X_S – k = \sqrt{N} , SL	88.42 ± 5.62	100.00 ± 0.00
EAC–X–range–k, AL	91.42 ± 4.57	88.93 ± 2.32
EAC–X–range–k, SL	89.41 ± 2.68	99.98 ± 0.03
EAC–SC, AL	100 ± 0.00	100.00 ± 0.00
EAC–SC, SL	95.47 ± 2.88	100.00 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost \pm standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

Tabela 2: Vrednosti SI indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija.

SI nad M i MFB particijama				
Skup obeležja	M		MFB	
	BK = 5	Optimalan BK	BK = 5	Optimalan BK
DL	0.36		0.41	
aAPC	0.65	0.61	0.69	0.60
EAC-X _S - k = 5, AL	0.64 ± 0.00	0.59 ± 0.02	0.60 ± 0.00	0.60 ± 0.01
EAC-X _S - k = 5, SL	0.61 ± 0.03	0.55 ± 0.00	0.53 ± 0.03	0.50 ± 0.02
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , AL	0.37 ± 0.17	0.63 ± 0.01	0.54 ± 0.04	0.43 ± 0.04
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , SL	0.32 ± 0.17	0.65 ± 0.00	0.57 ± 0.00	0.57 ± 0.00
EAC-X-range-k, AL	0.42 ± 0.17	0.63 ± 0.01	0.57 ± 0.00	0.43 ± 0.04
EAC-X-range-k, SL	0.45 ± 0.11	0.63 ± 0.06	0.57 ± 0.00	0.57 ± 0.01
EAC-SC, AL	0.58 ± 0.00	0.58 ± 0.00	0.57 ± 0.00	0.57 ± 0.00
EAC-SC, SL	0.56 ± 0.02	0.47 ± 0.00	0.53 ± 0.02	0.48 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost ± standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

Tabela 3: Vrednosti IS indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije u okviru SIM NET scenarija.

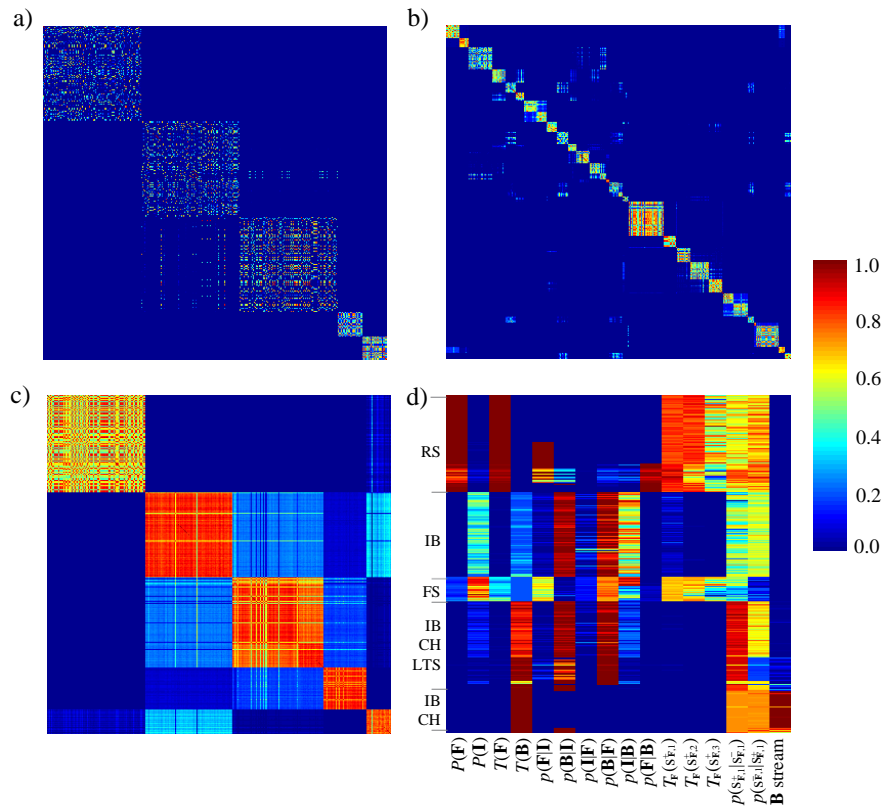
IS nad M i MFB particijama				
Skup obeležja	M		MFB	
	BK = 5	Optimalan BK	BK = 5	Optimalan BK
DL	0.99		0.99	
aAPC	0.99	0.99	0.98	0.99
EAC-X _S - k = 5, AL	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.01
EAC-X _S - k = 5, SL	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.02
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , AL	0.99 ± 0.00	0.97 ± 0.00	0.99 ± 0.00	0.95 ± 0.01
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , SL	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
EAC-X-range-k, AL	0.99 ± 0.00	0.97 ± 0.00	0.99 ± 0.00	0.94 ± 0.01
EAC-X-range-k, SL	0.99 ± 0.00	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.99 ± 0.01
EAC-SC, AL	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
EAC-SC, SL	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost ± standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

urona u matrici koasocijacije. Ukoliko se primeni "lifetime" kriterijum, AL rezultuje sa 24 klastera, dok SL rezultuje sa 8. Slično, EAC-X-range-k, rezultuje sa 28 klastera upotrebom AL-a i 9 upotrebom SL-a. U oba slučaja, mali klasteri sadrže čiste dinamike, izuzev nekih klastera koji sadrže IB i CH neurone okarakterisane značajnim provođenjem vremena u B modu. Upotreba manje vrednost parametra k za osnovnu metodu KM klasterizacije u EAC-X_S - k = 5 rezultuje sa istim particijama, upotrebom AL-a i SL-a. Dobija se pet klastera koji obuhvataju RS dinamiku, potom neurone okarakterisane sa obrascima konstantne intezivne aktivnosti (određen broj IB i CH neurona), neurone sa obimnom intezivnom aktivnošću (određen broj IB i CH i LTS neurona) i neurone sa sporadičnom intezivnom aktivnošću sa različitim ponašanjem između intervala intezivne aktivnosti (IB i FS). Particije dobijene upotrebom SL-a i "lifetime" kriterijuma, dele neurone na dva klastera: oni koji pripadaju RS dinamici i sve preostale dinamike (IB, CH, FS i LTS) čine drugi klaster. Drugi klaster karakteriše intezivna neuralna aktivnost.

Upotrebom MFB skupa obeležja (dodatna obeležja koja predstavljaju parametre F moda i prosečna dužina B sekvence), obezbeđuje isti broj klastera, upotrebom EAC-X_S - k = \sqrt{N} i EAC-range-k pristupa, za obe funkcije povezivanja. Date particije su veoma konzistentne sa odgovarajućim M particijama, sa CI = 89% za obe funkcije povezivanja primenom EAC-X_S - k = \sqrt{N} pristupa i CI = 90% za obe funkcije povezivanja primenom EAC-range-k. Primenom EAC-X_S - k = \sqrt{N} , dobijena matrica koasocijacije, upotrebom oba skupa obeležja, ukazuje na manju sličnost između neurona (prikazano na slici slici 6.6 pod a). Ukoliko se primeni "lifetime" kriterijum, dobija se ukupno 32, 34 klastera upotrebom AL - a i 5 i 8 primenom SL nad matricom koasocijacije, primenom EAC-X_S - k = \sqrt{N} i EAC-range-k, repsektivno. Kada se EAC-X_S - k = \sqrt{N} matrica koasocijacije sortira na osnovu AL labela, dobija se veća prosečna sličnost po klasterima, odnosno dobija se veća stabilnost klastera (prikazano na slici slici 6.6 pod b).

Pristup EAC-X_S - k = 5 primenom AL-a daje sličnu podelu na pet klastera, postižući visok indeks konzistencije CI = 89.79 % sa pristupima: EAC-X_S - k = \sqrt{N} i EAC-X-range-k. Manja vrednost parametra k u osnovnoj metodi klasterizacije (bliža



Slika 6.6: SIM NET scenario: $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$ matrica koasocijacije dobijena upotrebom MFB skupa obeležja: a) nesortirana; b) sortirana prema AL labelama; c) $EAC-X_S - k = 5$ matrica koasocijacije sortirana prema AL labelama; d) kolor SIM NET mapa obeležja nakon reorganizacije uzoraka na osnovu pripadanja klasterima, dobijena primenom $EAC-X_S - k = 5$ sa AL funkcijom povezivanja.

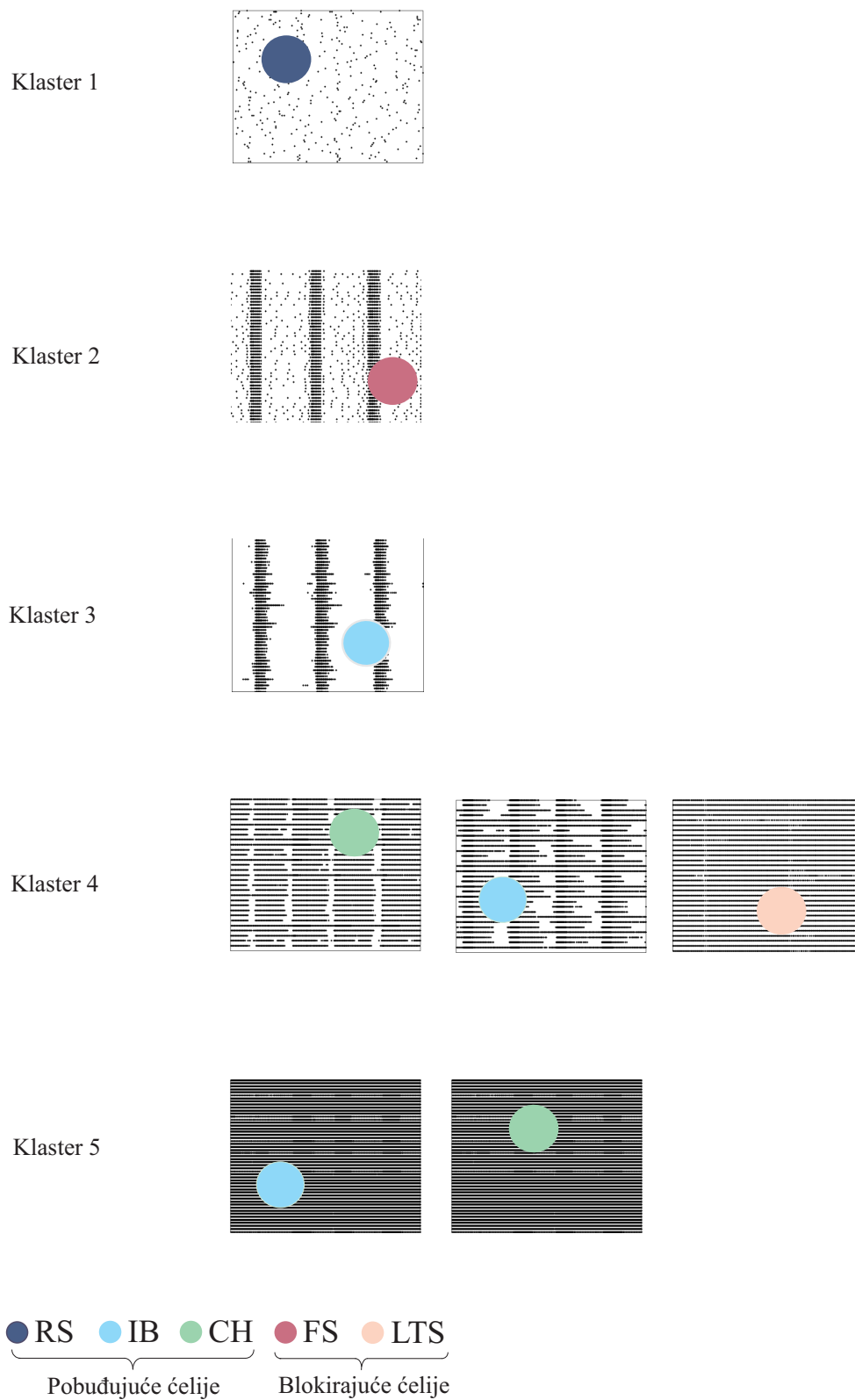
očekivanom broju generisanih dinamika), daje veću veću prosečnu sličnost među neuronima, prikazana preko matrice koasocijacije na slici slici 6.6 pod c. Kolor matrica obeležja sa reorganizovanim neuronima unutar SIM NET scenarija otkriva konzistentnije klustere, prikazane na slici slici 6.6 pod d. Prosečne vrednosti SI indeksa po klasterima iznose 0.54, 0.63, 0.53, 0.83 i 0.70.

$EAC-X_S - k = 5$, AL obezbeđuje jasnu razliku između neurona koji pripadaju RS dinamici sa ili bez intezivne aktivnosti i svih drugih dinamika koje uključuju spora-

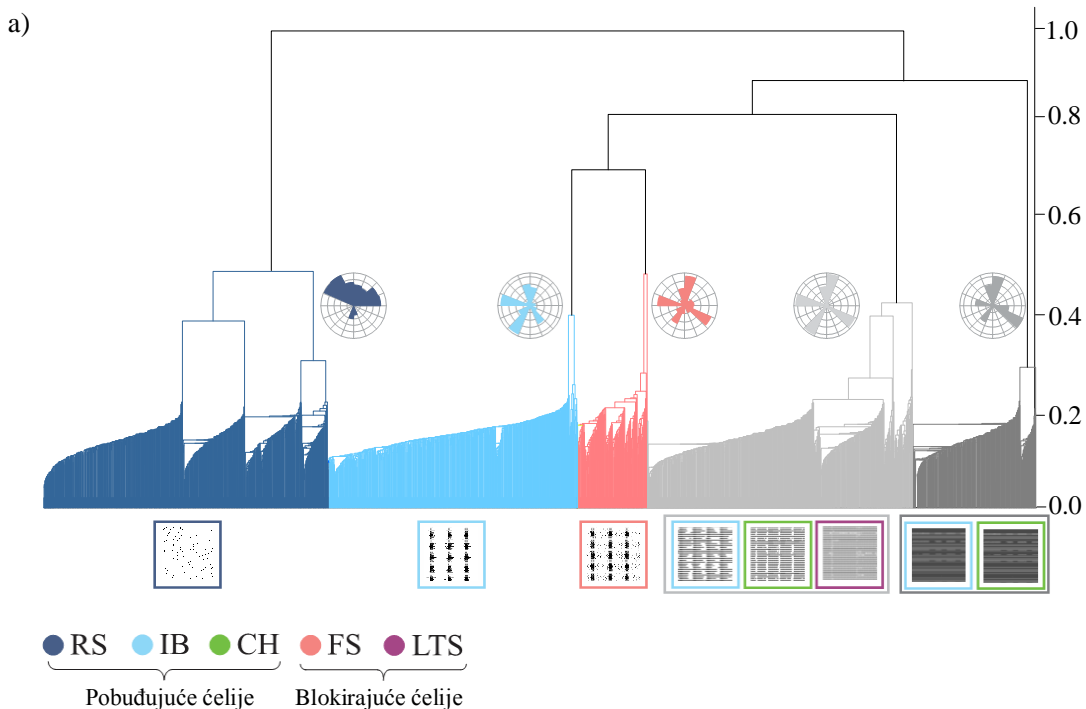
dične ili obimne obrasce intezivne aktivnosti, što je potvrđeno eksternom evaluacijom pomoću polar plotova neurona koji pripadaju istom uzorku. U cilju ilustracije dobijene podele, **AL** dendrogram dobijen nad matricom koasocijacije (dat na slici 6.6 pod c) prikazan je na slici 6.8, sa naznačenim raster plotovima neurona koji pripadaju originalno simuliranim dinamikama (**RS**, **IB**, **CH**, **FS** i **LTS**), naznačeno različitim bojama. Posebno je izdvojen jedan prikaz polar plota sa naznačenim reorganizovanim obeležjima koji pripadaju **F**, **I** i **B** modu. Uvećan prikaz raster plotova odgovarajućih dinamika po klasterima prikazan je na slici 6.7.

Treba primetiti da $EAC-X_S - k = 5$, **AL** ima visok stepen konzistencije **CI** između **M** i **MFB** particija, $CI = 97.82\%$. S druge strane, upotreba veće vrednosti parametra k u kreiranju ansambla rezultuje sa manjom konzistencijom između **M** i **MFB** particija, što je posledica dobijanja većeg broja klastera nad skupom podataka i manje prosečne sličnosti matrice koasocijacije. Kako god, particije dobijene korišćenjem većeg k imaju uporedivo dobre performanse, izražene preko **SI** indeksa u tabeli 2 i **IS** indeksa u tabeli 3.

Pristup $EAC-SC$, zasnovan na spektralnoj klasterizaciji kao osnovnoj metodi za kreiranje ansambla, proizvodi istu optimalnu particiju od 5 klastera, za oba skupa obeležja i obe funkcije povezivanja. Particije se preklapaju idealno, $CI = 1$, sa $EAC-X_S - k = 5$, **SL**, $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$ i $EAC-X-range-k$ **AL** i **SL** particijama, nad **MFB** skupom obeležja. Nasuprot brzom **KM** klasterizaciji, spektralna klasterizacija se pokazuje kao spor algoritam za veće skupove podataka, stoga uprkos odličnim performansama (prikazanih u tabeli 2 i tabeli 3), konačan izbor korisnika može biti zasnovan na brzini izvršavanja algoritma.

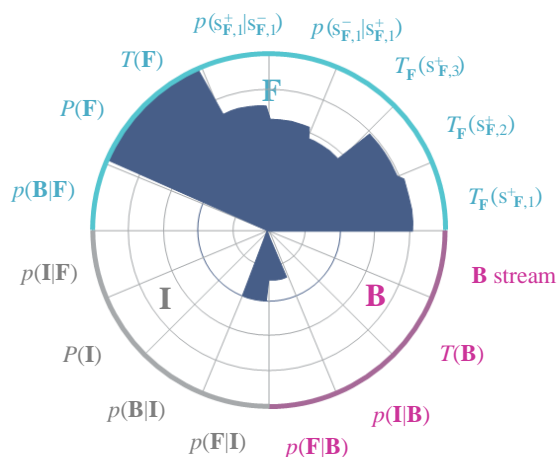


Slika 6.7: Raster plotovi dinamika po klasterima u okviru SIM NET EAC- $X_S - k = 5$, upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja.



b)

Uvećan prikaz polar plot sa naznačenim obeležjima



Slika 6.8: a) Dendrogram dobijen nad SIM NET EAC– $X_S - k = 5$ matricom koasocijacije upotrebom AL-a nad MFB skupom obeležja, sa naglašenim raster i polar plotovima koji pripadaju odgovarajućim klasterima; b) Uvećan prikaz polar plota sa naznačenim F, I i B obeležjima.

REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE NAD EKSPERIMENTALNIM SIGNALIMA

U okviru ovog poglavlja predstavljani su rezultati protokola evaluacije algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima iz LPFC korteksa, koji su dobijeni u okviru eksperimentalnog protokola procesa odlučivanja, koji je opisan u poglavlju 4. Rezultati su potvrđeni nad dACC korteksu, te stoga rezultati iz ovog dela korteksa ovde nisu posebno naglašeni.

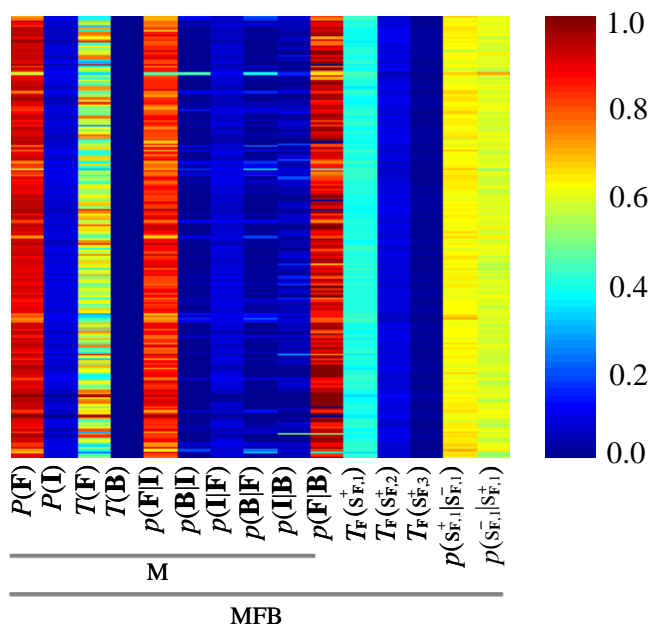
7.1 PARAMETRI NAD EKSPERIMENTALNIM SIGNALIMA

Celokupan skup parametara estimiran je postavljanjem pragova kao i u slučaju simuliranih podataka: prag u vezi sa intezivnom aktivnošću, TR_B , postavljen je na 5 ms, dok je prag u vezi sa niskom aktivnošću, TR_I , procenjen kao $TR_I = 3 \cdot \overline{ISI}$ – jednačina (3).

Kod eksperimentalnih signala postoje raznorazni izvori šuma prilikom akvizicije podataka. Dodatno, greške mogu da nastanu prilikom spajk-sorting algoritma, u toku predobrade signala ili čak prilikom zapisa višestrukog broja parametara i signala u odgovarajuće fajlove. Estimirane vrednosti parametara lako mogu da ukažu na signale sa greškom koji predstavljaju autlajere (autlajeri poseduju vrednosti parametara koje značajno odstupaju od očekivanog opsega). Ovakvi signali moraju biti uklonjeni iz dalje analize, kako ne bi narušavali istu. Na ovaj način ulazni parametri predstavljaju lak i jednostavan način detekcije i eliminacije autlajera koji, ukoliko se ne bi uklonili, mogu dovesti do sumnjivih zaključaka. U raspoloživim skupovima podataka uklonjen je po jedan neuron iz oba dela korteksa, s obzirom na dobijene vrednosti parametara

koje su ukazale na ove autlajer neurone (konkretno, dobijene su negativne vrednosti verovatnoća). Potom su sve vrednosti parametara normalizovane u opsegu $[0,1]$ – jednačina (23).

Kolor matrica estimiranih parametara nad eksperimentalnim podacima, pre normalizacije, predstavljena je na slici 7.1. Na slici su naglašeni skupovi obeležja – M i MFB. Kao i kod SIM NET scenarija, iz istog razloga nije predstavljen parametar koji odgovara dužini **B** sekvence. Naglasimo da je kod eksperimentalnih podataka raspodela datog parametra bimodalna, sa modovima koji odgovaraju nuli (mod koji odgovara intezivnoj aktivnosti ne postoji) ili oko 2 *ISI*-ja.



Slika 7.1: Kolor matrica ulaznih parametara nad eksperimentalnim podacima, pre normalizacije parametara.

Na osnovu estimiranih parametara nad simuliranim podacima – prikazanih na slici 6.1 i nad eksperimentalnim podacima – prikazanih na slici 7.1, možemo uočiti da eksperimentalni podaci najviše korespondiraju sa neuronima *RS* dinamike iz SIM

NET scenarija. Estimirani parametri se jedino razlikuju u stacionarnoj verovatnoci F moda, $T(F)$.

7.2 PRISTUP ZASNOVAN NA ANSAMBLU

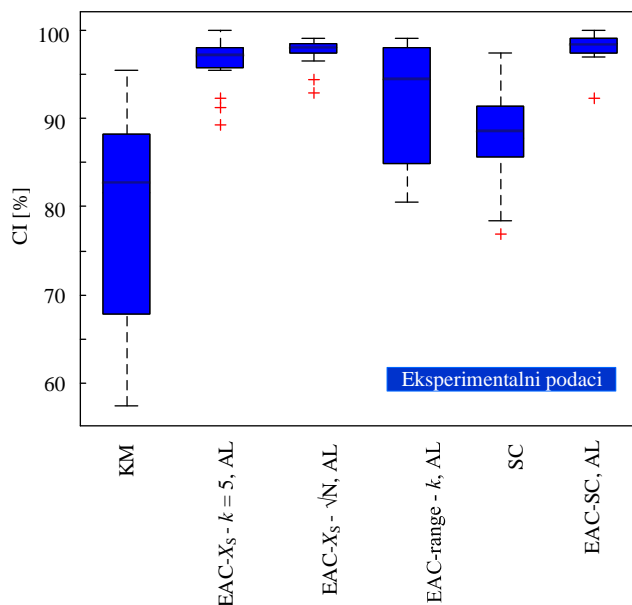
Kao i kod SIM NET scenarija, svi pristupi klasterizacija u okviru predloženog protokola su ponovljeni 50 puta. Na slici [slici 7.2](#) su prikazani rezultati indeksa konzistencije poredeći jednu konsenzus particiju sa svim preostalim koji pripadaju istom EAC pristupu, odnosno u slučaju osnovnih metoda klasterovanja, KM i SC – poredeći jednu, na slučaj izabranu realizaciju klasterovanja, sa svim preostalim. Za KM algoritam parametar k je postavljen na 5 sa nasumice biranom inicijalizacijom centara klastera, dok su parametri SC algoritma postavljeni na $k = 5$ i $\sigma = 0.2$. Rezultati su prikazani za slučaj AL-a i MFB skup obeležja (za M skup i druge funkcije povezivanja rezultat je potvrđen).

Rezultat dobijen nad SIM NET podacima ukazuje na stabilnost rešenja koji se dobijaju ansambalskim pristupom u poređenju sa rešenjima koji se dobijaju jednim izvršavanjem KM ili SC pristupa. Kod eksperimentalnih podataka neuralne jedinice ukazuju na veću međusobnu sličnost, te se pokazalo da je SC algoritam manje robustan u odnosu na SIM NET scenario. Rešenje se stabilizuje primenom EAC–SC, odnosno primenom ansambl pristupa.

7.3 REZULTATI ALGORITAMA KLASTERIZACIJE

Klasterizacija neuralnih jedinica je urađena postujući predloženi protokol evaluacije algoritama klasterizacije koji je prvobitno testiran na simuliranim dinamikama u okviru SIM NET scenarija.

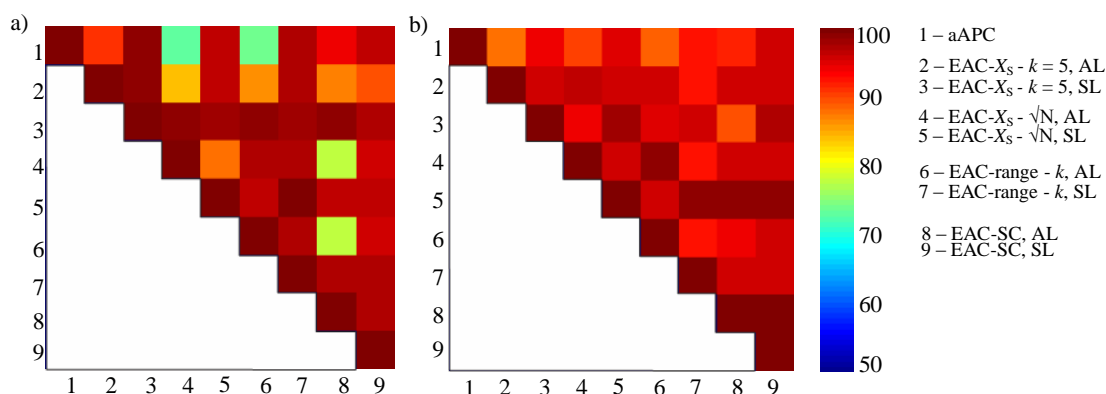
Kolor matrica indeksa konzistencije između evaluiranih pristupa nad eksperimentalnim podacima podacima za oba skupa obeležja prikazana je na [slici 7.3](#). Matrice su



Slika 7.2: CI vrednosti za KM, SC i sve pristupe zasnovane na ansamblu nad eksperimentalnim podacima.

prikazane za slučaj $BK = 5$. U odnosu na simulirane podatke konzistencija je povećana, što je i očekivani rezultat, s obzirom na činjenicu da eksperimentalni podaci predstavljaju homogeniji skup u odnosu na simulirane podatke. Već na osnovu kolor matrica parametara nad oba seta podataka, moglo se uočiti da eksperimentalni podaci korepondiraju jednoj frakciji simuliranih podataka – neuronima koji dominantno naginju ka RS dinamici. Na slici 7.3 pod b), može se uočiti da je konzistencija dodatno povećana za MFB skup, i iznosi preko 95%. Za slučaj automatskog broja klastera dobijeni nivo konzistencije je neznatno bolji; ipak ovde je prikazana samo kolor matrica koja ukazuje na nešto lošiji rezultat, odnosno za $BK = 5$, na slici 6.5.

Vrednosti indeksa konzistencije, CI, između particija dobijenih pomoću M i MFB skupova, primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima date su u tabeli 4. Kao i u slučaju simuliranih podataka, rezultati su prikazani za automatski i fiksni broj klastera ($BK = 5$) u formi srednja vrednost \pm standardna devijacija za sve pristupe zasnovane na ansamblu; 50 realizacija. U odnosu na simulirane



Slika 7.3: Kolor matrica indeksa konzistencije između evaluiranih pristupa nad eksperimentalnim podacima: a) M skup; b) MFB skup. Matrice su prikazane za slučaj $BK = 5$.

podatke, konzistencija između M i MFB particija za EAC–KM, AL je značajno manja, u proseku 65%, za slučaj kada broj klastera iznosi 5. Ovo potvrđuje doprinos uslovnih obeležja koja odgovaraju uslovnim parametrima. Kao individualni pristup, aAPC, takođe na ovaj način, potvrđuje doprinos MFB parametara. S druge strane, u svim EAC pristupima zasnovanim na KM particijama, upotreba M skupa i SL-a, proizvodi jedan veliki klaster i nekoliko klastera sa značajno manjim brojem uzoraka. Jedan veliki klaster rezultuje sa velikom vrednošću CI sa ostalim pristupima, što je posledica definicije CI indeksa – jednačina (22). Ovo objašnjava visok stepen konzistencije kod svih konsenzus algoritama upotrebom SL-a sa ostalim pristupima klasterizacije.

Vrednosti SI i IS indeksa dobijene nad M i MFB particijama prikazane su u tabeli 5 i tabeli 6 respektivno, za sve pristupe predstavljene u prokolu evaluacije različitih algoritama klasterizacije.

U nastavku je predočena kratka analiza broja klastera, za slučaj M i MFB skupa obeležja, na osnovu automatskog biranja broja klastera.

Algoritam aAPC nad eksperimentalnim podacima upotrebom M skupa i na osnovu kriterijuma maksimalne vrednosti siluet indeksa, proizvodi jedan veliki klaster i nekoliko manjih klastera, postizujući $CI = 0.90$ sa pristupom EAC– $X_S - k = 5$, AL. Uvo-

Tabela 4: Vrednosti CI indeksa [%] između particija dobijenim nad M i MFB skupovima primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima.

M Versus MFB skup obeležja		
Klasterizacija	BK = 5	Optimalan BK
aAPC	70.76	85.64
EAC-X _S - k = 5, AL	69.04 ± 3.27	83.56 ± 9.28
EAC-X _S - k = 5, SL	94.95 ± 5.93	92.36 ± 11.03
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , AL	67.13 ± 3.49	65.80 ± 7.97
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , SL	95.93 ± 5.38	100 ± 0.00
EAC-X-range-k, AL	69.86 ± 4.28	70.09 ± 4.59
EAC-X-range-k, SL	95.58 ± 1.22	99.75 ± 0.85
EAC-SC, AL	66.35 ± 1.29	72.94 ± 8.40
EAC-SC, SL	97.64 ± 0.74	100 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost ± standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

Tabela 5: Vrednosti SI indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima.

SI nad M i MFB particijama				
Skup obeležja	M		MFB	
	BK = 5	Optimalan BK	BK = 5	Optimalan BK
aAPC	0.33	0.34	0.26	0.27
EAC- X_S - k = 5, AL	0.23 ± 0.01	0.31 ± 0.04	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.00
EAC- X_S - k = 5, SL	0.13 ± 0.12	0.27 ± 0.11	0.17 ± 0.06	0.19 ± 0.10
EAC- X_S - k = \sqrt{N} , AL	0.23 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.26 ± 0.000	0.22 ± 0.00
EAC- X_S - k = \sqrt{N} , SL	-0.17 ± 0.12	0.53 ± 0.00	0.17 ± .07	0.32 ± 0.13
EAC-X-range-k, AL	0.23 ± 0.02	0.18 ± 0.04	0.25 ± 0.02	0.20 ± 0.01
EAC-X-range-k, SL	-0.20 ± 0.08	0.53 ± 0.00	0.10 ± 0.03	0.21 ± 0.10
EAC-SC, AL	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.11	0.28 ± 0.00	0.26 ± 0.01
EAC-SC, SL	0.31 ± 0.26	0.49 ± 0.00	0.17 ± 0.04	0.36 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost ± standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

Tabela 6: Vrednosti IS indeksa nad particijama dobijenim pomoću M i MFB skupova obeležja, primenom različitih algoritama klasterizacije nad eksperimentalnim podacima.

IS nad M i MFB particijama				
Skup obeležja	M		MFB	
	BK = 5	Optimalan BK	BK = 5	Optimalan BK
aAPC	0.92	0.97	0.97	0.95
EAC-X _S - k = 5, AL	0.88 ± 0.00	0.91 ± 0.02	0.91 ± 0.00	0.92 ± 0.01
EAC-X _S - k = 5, SL	0.97 ± 0.01	0.98 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.92 ± 0.17
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , AL	0.89 ± 0.00	0.81 ± 0.04	0.92 ± 0.00	0.85 ± 0.00
EAC-X _S - k = \sqrt{N} , SL	0.97 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.98 ± 0.00
EAC-X-range-k, AL	0.89 ± 0.00	0.79 ± 0.04	0.91 ± 0.00	0.84 ± 0.01
EAC-X-range-k, SL	0.97 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.97 ± 0.00	0.97 ± 0.01
EAC-SC, AL	0.90 ± 0.00	0.90 ± 0.00	0.95 ± 0.00	0.96 ± 0.03
EAC-SC, SL	0.97 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.98 ± 0.00	0.98 ± 0.00

X – ansambl realizovan nad celim skupom podataka; X_S – ansambl realizovan nad podskupom korišćenjem 90% nasumice izabranih uzoraka u svakoj realizaciji. Svi pristupi bazirani na ansamblu su ponovljeni 50 puta; rezultati su predstavljeni u formi srednja vrednost ± standardna devijacija. Optimalan BK-a podrazumeva broj klastera dobijen po odgovarajućem kriterijumu (SI za aAPC ili "lifetime" kriterijum za EAC).

đenjem celog skupa obeležja, MFB skupa, dobija se uniformija raspodela uzoraka po klasterima, sa povećanim stepenom konzistencije sa svim konsenzus agloritmima.

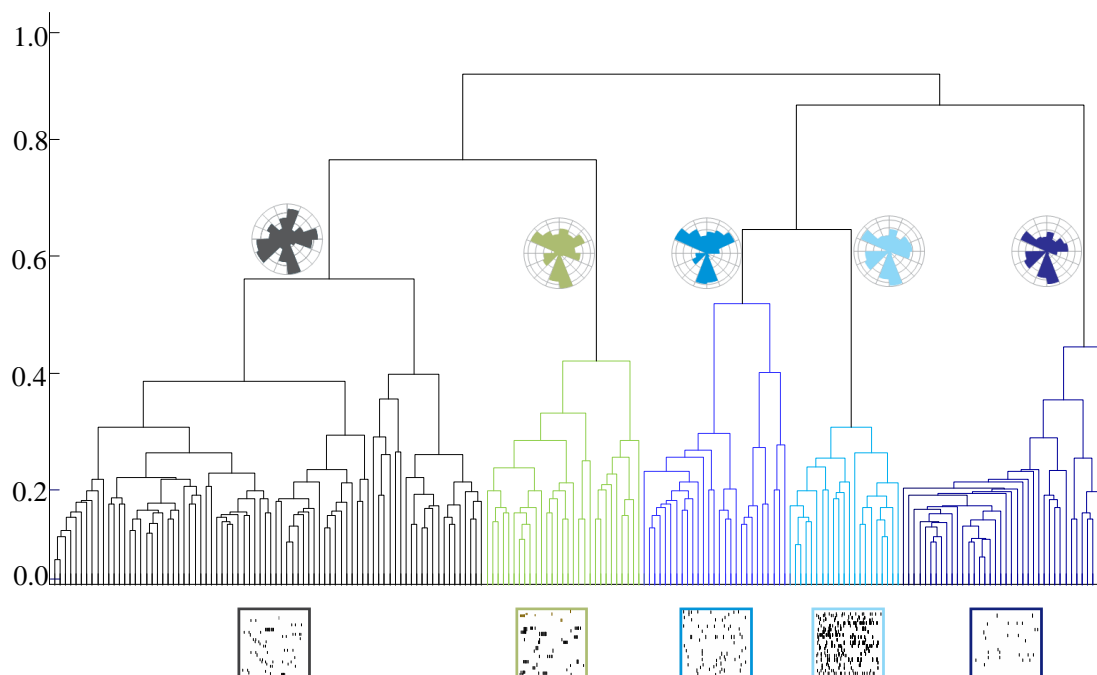
Korišćenjem M skupa obeležja u konsenzus klasterovanjima $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$ i $EAC-X-range-k$, koji koriste veće vrednosti parametra k , rezultuje sa gotovo istom podelom **AL**-a ($CI = 98.5\%$) i **SL**-a ($CI = 99.5\%$) particijama. Primena **AL**-a nad matricom koasocijacije oba pristupa u kombinaciji sa "lifetime" kriterijumom daje sedam klastera umerene veličine. Prustup $EAC-X_S - k = 5$ kombinovan sa **AL**-om raspoređuje uzorke malo drugačije, sa manjim indeksom konzistencije $CI = 0.86$ sa $EAC-X-range-k$ i $CI = 0.84$ sa $EAC-X_S - k = \sqrt{N}$.

Upotreba MFB skupa obeležja daje visok stepen konzistencije između svih **EAC-KM** pristupa, za različite vrednosti parametra k i odgovarajućih funkcija povezivanja. MFB skup obeležja podrazumeva upotrebu parametara **F** moda, koji u ovom slučaju načina ispaljivanja (slično **RS** dinamici iz SIM NET scenarija) povećava nivo diferencijacije među neuronima. Ovo se najbolje ilustruje u značajno smanjenju indeksa konzistencije između odgovarajućih M i MFB particija (izuzev **SL** particija), za razliku od SIM NET scenarija. Prustup $EAC-X_S - k = 5$, **AL** u kombinaciji sa "lifetime" kriterijumom daje stabilne i kompaktne klastere, nezavisno od izbora parametra k u procesu kreiranja ansambla.

Odgovarajući dendrogram $EAC-X_S - k = 5$, **AL** pristupa nad MFB skupom obeležja i njima pridruženi raster plotovi, prikazani su na slici [slici 7.4](#). Data podela rezultuje sa pet dobijenih klastera. Prikaz preko polar plotu vizualizuje obeležja koja pripadaju odgovarajućim klasterima, obezbeđujući brz uvid u sličnost klastera, koji pored objektivnih mera validacije klasterovanja omogućava proceduru daljeg spajanja klastera.

Upotreba **AL**-a nad **EAC-KM** matricom koasocijacije proizvodi konzistetne particije, sa $CI > 95\%$, za različite vrednosti parametra k prilikom kreiranja ansambla i raspodelu koja više odgovaraja umereno raspoređenom broju uzoraka po klasterima. Matrica koasocijacije u **SL** scenariju ukazuje na manju stabilnost.

EAC zasnovana na spektralnoj klasterizaciji potvrđuje rezultate dobijenim pomoću **KM**-a kao osnovnog pristupa. **SL** particije u oba skupa obeležja, M i MFB, u potpunosti



Slika 7.4: Dendrogram dobijen nad eksperimentalnim podacima $EAC-X_S - k = 5$ matricom koasocijacije upotrebom AL -a nad MFB skupom obeležja sa naglašenim raster i polar plotovima koji pripadaju odgovarajućim klasterima. Polar plotovi su dobijeni nasumice biranim pokušajima (20 pokušaja) nekoliko nasumice biranih neurona koji pripadaju odgovarajućem klasteru.

korespondiraju sa $EAC-KM$, SL particijama. Particija dobijena pomoću SL -a sa celim skupom obeležja ima 95% nivo konzistencije sa odgovarajućim $EAC-KM$, SL particijama, ali i dalje zadržava jedan veliki klaster i nekoliko manjih klastera.

REZULTATI POREĐENJA PREDLOŽENE METODE SA POSTOJEĆIM METODAMA

U okviru ovog poglavlja prikazani su rezultati poređenja efikasnosti probabilističkih obeležja na osnovu predložene dekompozicije neuralne aktivnosti sa obeležjima metode predložene u (Kumbhare and Baron, 2015).

8.1 REZULTATI POREĐENJA

Pouzdana i brza klasifikacija neuralnih obrazaca ispaljivanja predstavlja predmet mnogih naučno-istraživačkih studija. Mnogobrojne individualne mere, globalnog karaktera (nad celim nizom inter-spajk intervala) ili lokalnog karaktera (nad susednim inter-spajk intervalima) ne mogu pouzdano da klasifikuju tri osnovne karakteristike spajking aktivnosti: regularost, nestacionarnost i intezivno ispaljivanje (Kumbhare and Baron, 2015). Stoga su autori rada (Kumbhare and Baron, 2015) predložili linearnu kombinaciju određenog broja lokalnih mera u cilju dobijanja tri nova obeležja - tzv. "proksi metrika" - kako bi se obezbedila diskriminacija tri osnovna neuralna obrasca. Obeležja su dobijena na osnovu procene doprinosa svake pojedinačne metrike željenim obrascima primenom višestruke metričke optimizacije, MMO, bazirane na linearnoj regresiji (Kumbhare and Baron, 2015). Tri proksi metrike, dobijene na osnovu osam individualnih mera su:

$$R \text{ metrika} = 0.125 + 1.119(CV2) + 0.9469(IR) + 0.718(LVr) \quad (25)$$

$$C \text{ metrika} = 1.6677 + 1.5371(\text{FF}) + 0.9253(\text{AF}) \quad (26)$$

$$B \text{ metrika} = 0.1234 + 0.501(\text{BP}) + 0.510(\text{BT}) + 0.496(\text{BE}) \quad (27)$$

Pojedini članovi linearnih kombinacija proksi metrika su ukratko opisani u nastavku:

- R metrika doprinosi detekciji osobine regularnosti kod neuralnih obrazaca. Individualne mere koje doprinose ovoj proksi metrici su: stepen varijacije između dva susedna inter-spajk intervala (CV₂) (Holt et al., 1996), razlika logaritama dva susedna inter-spajk intervala (IR) (Davies et al., 2006), kao i mera stepena lokalne varijacije koja uključuje period oporavka (LVr) (Shinomoto et al., 2009).
- C metrika doprinosi detekciji osobine nestacionarnosti kod neuralnih obrazaca. Dve statističke mere predstavljaju članove linearne kombinacije ove metrike: Fano faktor (FF) (Eden and Kramer, 2010) i Alan faktor (AF), koji obezbeđuju detekciju lokalnih varijacija u brzinama ispaljivanja (Gaudry and Reinagel, 2007).
- B metrika doprinosi identifikaciji obrazaca intezivnog ispaljivanja. U cilju detekcije istih, autori rada (Kumbhare and Baron, 2015) su definisali tri nove metrike (označene kao BP, BT i BE) za detekciju i estimaciju date karakterizacije (Kumbhare and Baron, 2015).

U cilju poređenja R, C i B proksi metrika i probablističkih parametara predloženih u ovoj tezi, simulirani su neuralni obrasci tako što je generisan tačkasti proces (niz spajkova) sa gama raspodelom intervala na osnovu postupka predloženog u (Kumbhare and Baron, 2015).

Gama raspodela ima dva parametra preko kojih je moguće kontrolisati:

- stepen regularnosti i

- brzinu ispaljivanja.

Gustina raspodele verovatnoće je definisana na sledeći način:

$$p(t) = \frac{1}{\Gamma(k)} \lambda^k t^{k-1} e^{-\lambda t}, \quad (28)$$

gde Γ predstavlja gama funkciju sa parametrom oblika – k i parametrom brzine – λ . Eksponencijalna raspodela je specijalan slučaj gama raspodele sa parametrom $k=1$.

U radu (Kumbhare and Baron, 2015) oblik raspodele se vezuje za regularnost procesa, pa autori navode da za vrednosti parametra $k > 1$ proces teži većem stepenu parametra oblika koji autori nazivaju stepen regularnosti, a za $k < 1$, proces teži ka neregularnosti i nestacionarnosti.

Napomenimo da je tako simulirani proces sa stanovišta teorije slučajnih procesa stationaran za svaku vrednost parametra k : generisan je niz i.i.d. (nezavisnih i identično raspodeljenih) odmeraka koji svi pripadaju istoj raspodeli. Međutim, odmerke Gama raspodele sa parametrom $k < 1$ karakteriše veoma velika varijansa pa u radu (Kumbhare and Baron, 2015) takav niz nazivaju, slučajno ili namerno, "nestacionarnim". Budući da je cilj ovog odeljka poređenje sa rezultatima iz tog rada, u klasifikaciji tri pomenuta obrasca zadržan je naziv "nestacionarni".

Spajk nizovi su generisani sa različitim brzinama, $\lambda \in \{1, 5, 10, 20\}$ [spajkova/s]. Odgovarajući raster plotovi za regularne, nestacionarne i obrasce sa intezivnim ispaljivanjem su prikazani na slici 8.1.

Tri proksi metrike, definisane jednačinama (25), (26) i (27), izračunate su za sve simulirane jedinice, omogućujući diskriminaciju tri osnovna neuralna obrasca. Dati rezultat je prikazan na slici 8.2 pod a). Kolor matrica, prikazana na slici 8.2 pod b), predstavlja M skup predloženih probabilističkih parametara primenjen na isti skup simuliranih neuralnih odziva. Pokazuje se da je M skup obeležja dovoljan da obezbedi diskriminaciju tri analizirana obrasca: regularnost, nestacionarnost i intezivna aktivnost, kao i primenom proksi metrika. Dodatno, obeležje $T(\mathbf{B})$ obezbeđuje finije grupisanje neuralnih jedinica intezivne aktivnosti.

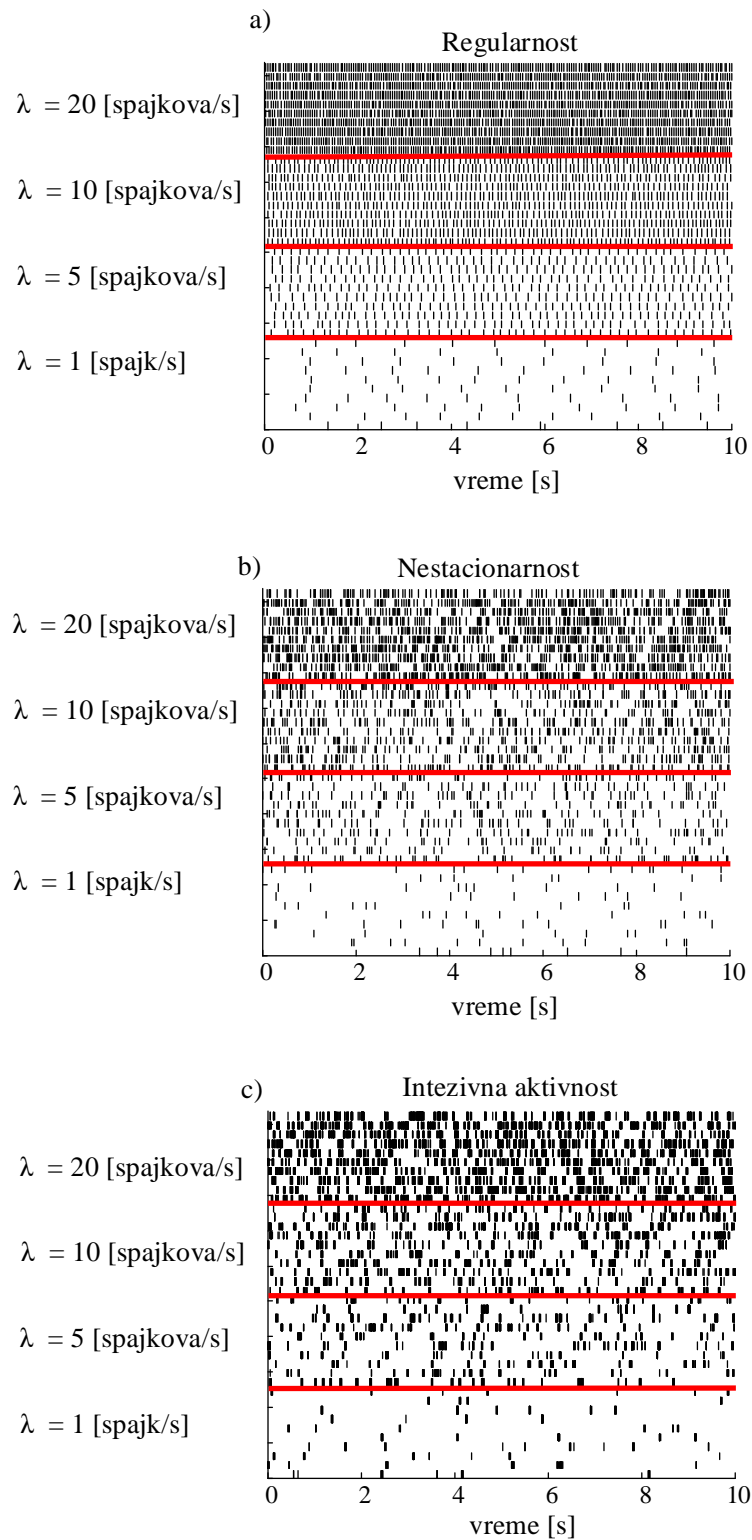
Bitna prednost obeležja koji pripadaju M skupu predstavlja mogućnost dodatne podela neurona u okviru jedne grupe na osnovu različitih brzina ispaljivanja. Ako posmatramo normalizovana M obeležja nad opsegom $[0, 1]$ nad grupama koje karakteriše nestacionarnost i intezivna aktivnost, možemo da uočimo da su na osnovu M obeležja, neuralne jedinice podeljene na četiri podgrupe koje obuhvataju obrasce generisane sa četiri različite brzine ispaljivanja $\lambda \in \{1, 5, 10, 20\}$ [spajkova/s]. Dati rezultat je prikazan na slici 8.3 pod a) i b). Simulirane neuralne jedinice koje karakteriše regularnost provode sve vreme u **F** modu, tj. karakterišu ih samo parametri **F** moda, jer nema prisustva niske ili intezivne aktivnosti. Stoga, finija diferencijacija u ovom slučaju nije moguća.

Iako obe vrste obeležja obezbeđuju izrazitu diskriminaciju generisanih neuralnih obrazaca, posmatranje izolovanih odziva ne predstavlja realističan scenario. Značajno realističniji i samim tim kompleksniji scenario predstavlja generisanje mreže kortikalnih neurona pomoću modela predloženog u (Izhikevich, 2003). Generisanje pet kortikalnih dinamika – **RS**, **IB**, **CH**, **FS** i **LTS**, je prethodno detaljno opisano u poglavlju 4.

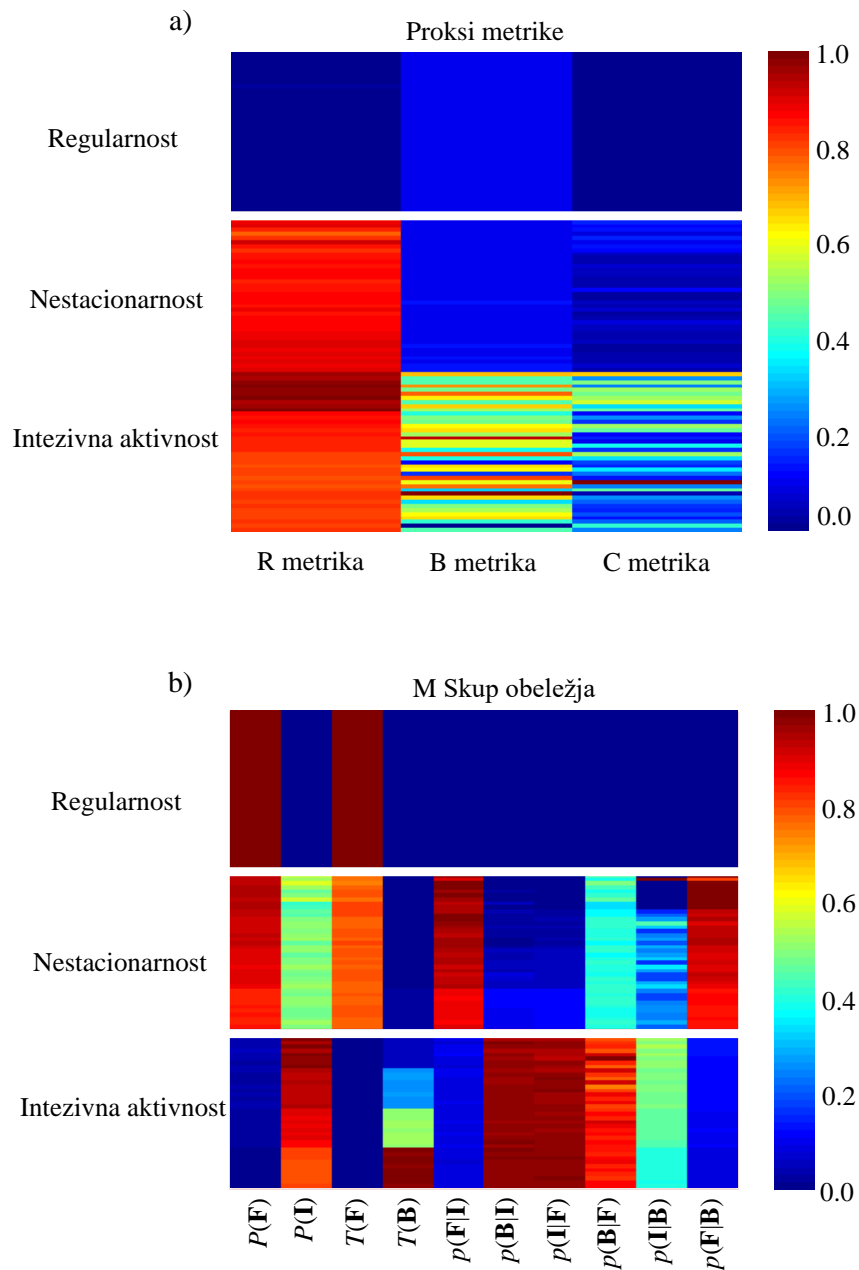
Na slici 8.4 predstavljena je kolor matrica normalizovanih obeležja nad opsegom $[0, 1]$, nad simularanim skupom podataka koji obuhvataju neuralne aktivnosti koje dominantno naginju ka jednoj od pet simuliranih dinamika – **RS**, **IB**, **CH**, **FS** ili **LTS**. Može se uočiti da proksi metrike obezbeđuju identifikaciju intezivne aktivnosti kao osnovne karakteristike **IB**, **CH**, **FS** ili **LTS** dinamika, ali ipak ne obezbeđuju dalju diskriminaciju među njima na primer, ne razlikuje **CH** i **LTS** neuralne jedinice. Nasuprot tome, probabilistički skup M parametara obezbeđuje međusobno razlikovanje ovih dinamika. Dodatno, dužina **B** sekvence omogućava međusobno razlikovanje svih pet simuliranih dinamika. Histogrami datog parametra za svih pet dinamika su prikazani na slici 8.5. Celokupan skup od ukupno 16 probabilističkih parametara, MFB skup, naglašava različito ponašanje dinamika u **B** i **F** modu, što je prikazano na slici 8.4 pod a).

Naglasimo da probabilistički parametri obezbeđuju jasnu interpretaciju, zato što obeležja ukazuju na najverovatniji mod koji karakteriše posmatrani neuralni odziv (je-

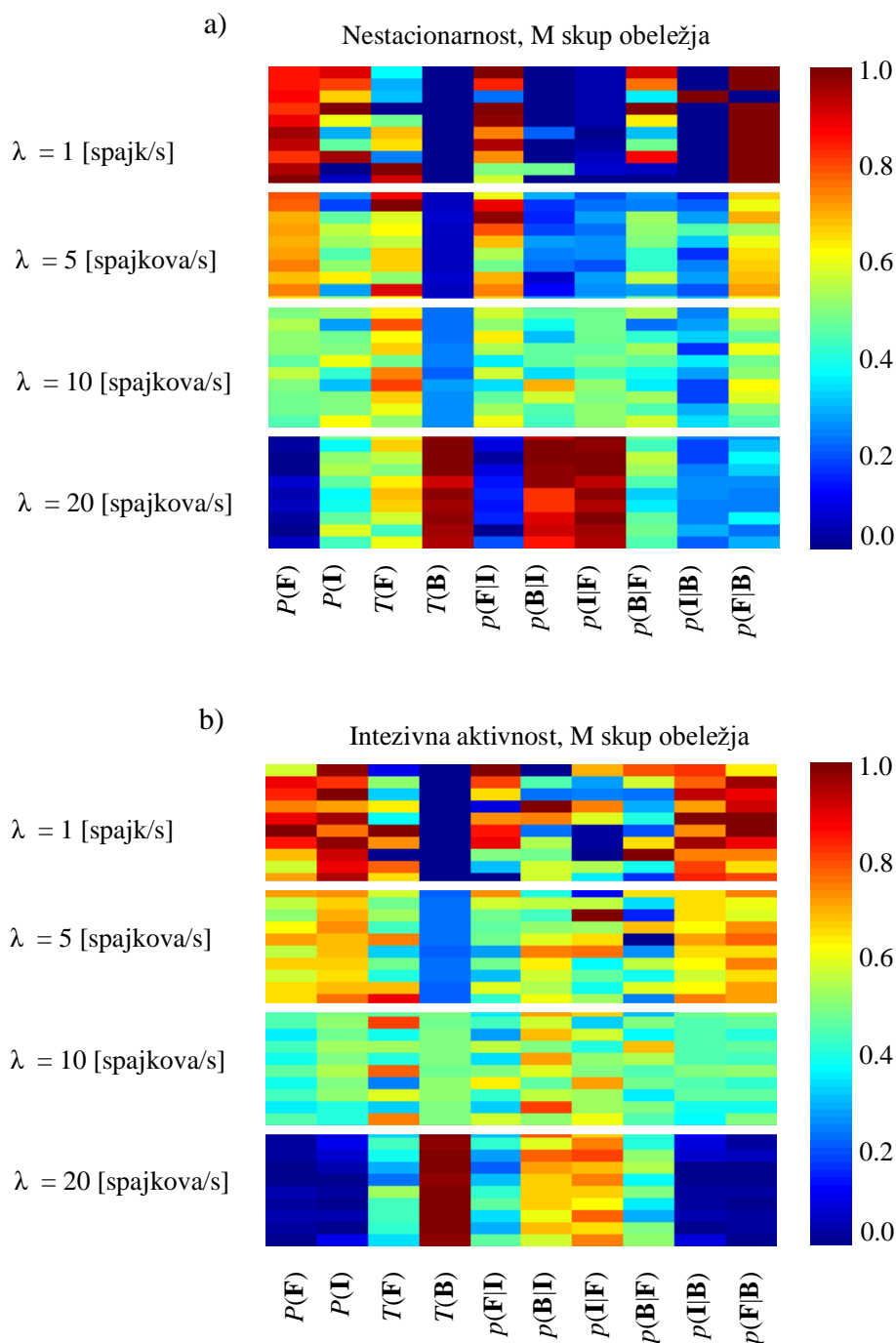
dan od tri moguća stanja – moda Gilbertovog modela), potom stanje u kojem se provodi najviše vremena, najverovatnije tranzicije između tri glavna stanja, te detaljnije ponašanje u svakom pojedinačnom modu.



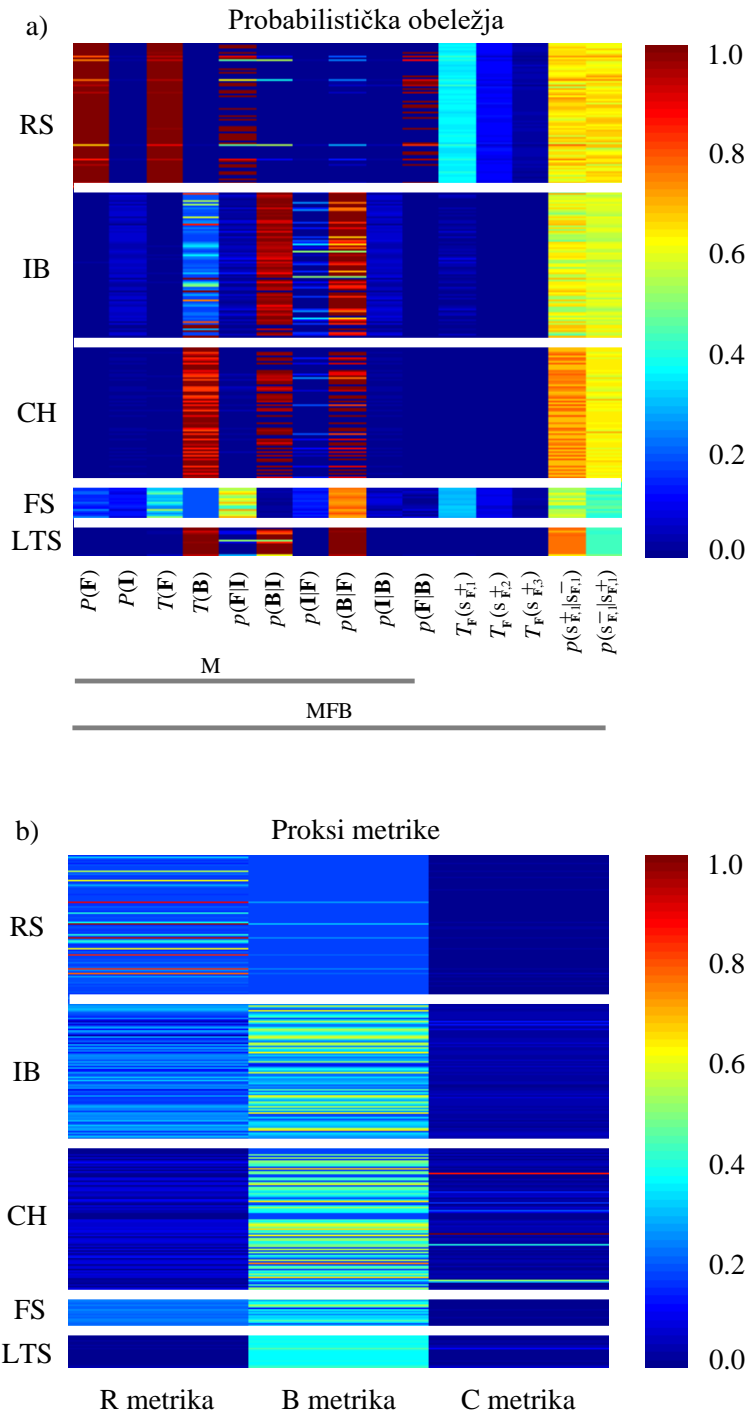
Slika 8.1: Raster plotovi deset realizacija za tri istaknuta neuralna obrasca generisani sa različitim brzinama ispaljivanja $\lambda \in \{1, 5, 10, 20\}$ [spajkova/s]: a) regularni spajk nizovi; b) nestacionarni spajk nizovi i c) nizovi okarakterisani sa intezivnom aktivnošću.



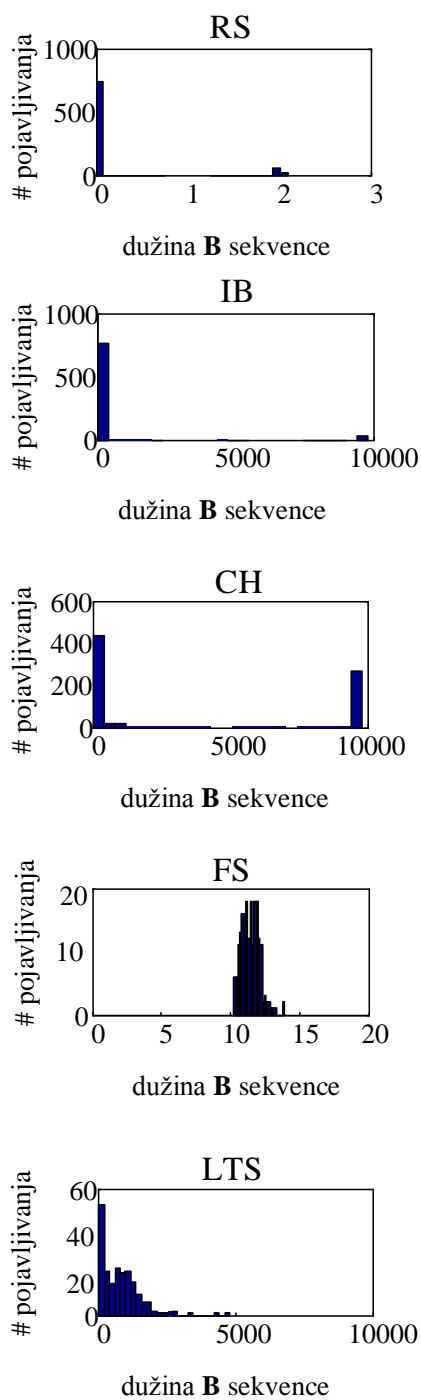
Slika 8.2: Kolor matrice dobijene nad simulacionim protokolom za tri osnovna neuralna obrasca koje karakteriše: regularnost, nestacionarnost i intezivna aktivnost, kao i različite brzine ispaljivanja $\lambda \in \{1, 5, 10, 20\}$ [spajkova/s] u sva tri slučaja. Matrice su dobijene upotrebom: a) proksi metrika predloženih u (Kumbhare and Baron, 2015); b) probabilističkih parametara koji čine M skup obeležja.



Slika 8.3: Kolor matrice dobijene upotrebom M skupa obeležja nad simulacionim protokolom koji uključuje dva istaknuta neuralna obrasca generisana sa različitim brzinama ispaljivanja: a) neuralna aktivnost koju karakteriše nestacionarnost i b) neuralna aktivnost koju karakteriše intezivna aktivnost. U oba slučaja M skup obezbeđuje finiju podjelu grupa na podgrupe koje odgovaraju različitim brzinama ispaljivanja $\lambda \in \{1, 5, 10, 20\}$ [spajkova/s]. Sumulirane neuralne jedinice koje karakteriše regularnost provode sve vreme u F modu, tj. karakterišu ih samo parametri F moda, jer nema prisustva niske ili intezivne aktivnosti.



Slika 8.4: Kolor matrice nad skupom koji obuhvata neuralne obrasce koje dominantno naginju ka jednoj od pet simuliranih kortikalnih dinamika - RS, IB, CH, FS ili LTS: a) probabilistički parametri u opsegu $[0, 1]$; b) proksi metrike u opsegu $[0, 1]$.



Slika 8.5: Histogrami parametra - dužina **B** sekvence, za pet simuliranih kortikalnih dinamika: **RS**, **IB**, **CH**, **FS** ili **LTS**. Histogrami jasno ukazuju na međusobno razlikovanje analiziranih dinamika.

Deo IV

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

DISKUSIJA

Empirijska karakterizacija načina ispaljivanja rezultuje vektorom deskriptora – obeležja na osnovu predložene dekompozicije neuralne aktivnosti. Obeležja predstavljaju probablističke parametre. Kada je veći broj neurona u pitanju, vektori obeležja predstavljaju ulaz izabranog algoritma klasterizacije, koji obezbeđuje grupisanje neurona na osnovu svojstava koja opisuju brzinu ispaljivanja.

Empirijska karakterizacija je zasnovana na izboru dva praga:

- prag za mod intezivne aktivnosti, TR_B , koji zavisi od tipa neurona i
- prag za mod niske aktivnosti, TR_I , koji se određuje individualno za svaki neuron.

Estimacija TR_I praga se oslanja na statističke karakteristike ISI vremenske serije u cilju određivanja moda neuralne aktivnosti bazirane na trenutnim, specifičnim obrascima ispaljivanja. ISI intervali duži od praga TR_I ukazuju na periode kada je spajking aktivnost mnogo manje učestala, koja potom može biti "prekinuta" obrascima nešto bržeg ispaljivanja ili obrascima koje karakteriše intezivna neuralna aktivnost. Dužina ISI intervala koja određuje trenutni mod određena je trenutnim konkretnim načinom ispaljivanja datog neurona.

Pouzdana estimacija probablističkih parametara zahteva određivanje minimalne dužine ISI vremenskih nizova (izražena u broju ISI intervala), odnosno minimalne aktivnosti ispaljivanja koja može da obezbedi karakterizaciju načina ispaljivanja. Analiza zasnovana na statistici parametara izražena preko odnosa standardna devijacija/srednja vrednost ukazala je da minimalna dužina ISI vremenskih serija koja obezbeđuje pouzdanu estimaciju parametara iznosi 200 ISI -ja za M skup, odnosno 700 za MFB skup obeležja. Svakako, eksperimentalni protokoli ekstracelularnih snimaka obično

podrazumevaju ponavljanje određenih zadataka, tj. pokušaja unutar zadataka, stoga su posmatrani **ISI** nizovi neretko duži od minimalnih potrebnih vrednosti. Tokom određenog zadatka, karakterizacija načina ispaljivanja može biti opisana i spajanjem **ISI** intervala u odgovarajućim periodima od interesa za sve pokušaje. U slučaju raspoloživog protokola od posebnog interesa je poređenje perioda kategorizacije i verifikacije. Pored praćenja promena aktivacije prilikom kategorizacije i verifikacije, estimirani parametri mogu da ukažu i na potencijalno značajnije neurone prilikom procesa odlučivanja.

Korisnost parametara testirana je pomoću nekoliko algoritama klasterovanja nad simularnim i eksperimentalnim podacima. Performanse nekoliko algoritama klasterizacije evaluirane su u okviru predloženog protokola evaluacije algoritama klasterizacije, koristeći grubi set obeležja – sadržan od M parametara i celokupan – **MFB** set obeležja. Analizirane su i performanse algoritama klasterovanja za slučaj automatskog biranja broja klastera (na osnovu kriterijuma izabranog algoritma) ili kada je broj klastera fiksiran.

Individualni metod klasterizacije, **aAPC** omogućava višestruke particije sa različitim brojem klastera, obezbeđujući optimalan broj klastera na osnovu najboljeg siluet indeksa. I pored ovog rešenja, krajnjem korisniku se ostavlja mogućnost selekcije željene mere diferencijacije. Nedostatak ovog algoritma je porast potrebnog procesorskog vremena sa porastom broja analiziranih neurona. Stoga za veoma veliki broj neurona, **aAPC** nije adekvatan izbor. Problem oscilovanja oko minimuma kriterijumske funkcije rešava se povećanjem faktora prigušenja – parametra λ – čime se potrebno vreme izvršavanja takođe povećava.

Pristup zasnovan na ansamblu **KM** particija predstavlja brz i pouzdan pristup koji je rezultovao robusnim rešenjem za većinu predloženih postavki parametara. Izuzetak u ovom slučaju, za analiziran eksperimentalni skup podataka, je bio pristup u kojem je broj klastera pri **KM** klasterovanju postavljan na \sqrt{N} (gde N predstavlja ukupan broj uzoraka), koji se pokazao kao manje stabilno rešenje osetljivo na promene u ansamblu. Pristupi **EAC-X_S-k = 5** i **EAC-X-range-k** su pokazali dobre performanse, uzimajući u obzir siluet indeks i indeks izolacije.

Hijerarhijska aglomerativna klasterizacija nad matricom koasocijacije rezultuje sa ugnježdenom klaster strukturom, nudeću mogućnost selektovanja željenog broja klastera, odnosno spajanja ili razdvajanja klastera u zavisnosti od potrebe korisnika. U svim testiranim pristupima, *AL* se pokazao kao bolji izbor u odnosu na *SL* funkciju povezivanja. Stabilnost konačnog rešenja, kao i indeksi validacije klasterovanja potvrđuju ovaj zaključak. Sličan zaključak je postignut i nad eksperimentalnom skupu podataka iz (Stoll et al., 2016).

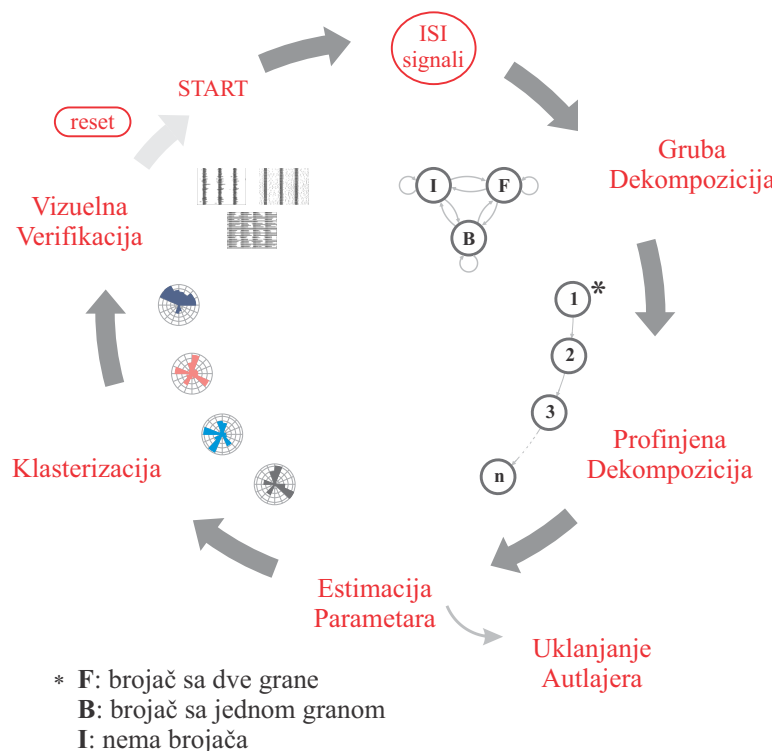
Particije pristupa *EAC-SC*, *AL* rezultovale su sa jako velikim indeksom konzistencije sa svim *EAC*, *AL* konsenzus particijima, nad *MFB* setom obeležja. Poboljšanje pri primeni *SC* je moguće postići korišćenjem pristupa za automatsku selekciju parametra skaliranja i broja klastera predloženim u (Zelnik-Manor and Perona, 2005). Međutim, važno je napomenuti da sa porastom broja uzoraka raste i potrebno procesorsko vreme neophodno za rad sa velikom matricom sličnosti.

Poređenjem evaluiranih metoda sa stanovišta stabilnosti i validnosti rešenja, i kompleksnosti utvrđeno je da nad korišćenim simuliranim i eksperimentalnim podacima. *EAC-AL* rešenje nudi najbolji kompromis. Veoma brza implementacija zasnovana na *KM* algoritmu, u ovom slučaju sa fiksnim brojem klastera jednakom očekivanom broju različitih dinamika u skupu podataka, pružila je ujedno i veoma stabilno rešenje sa visokim vrednostima indeksa validacije. Dati rezultat potvrđen je i na eksperimentalnom skupu neurona iz *dACC* korteksa.

Ceo set parametara, *MFB* set, preporučuje se kao bolji izbor u cilju profinjenije diferencijacije neuralnih obrazaca koji odgovaraju *RS* simuliranoj dinamici, koja najviše odgovara podacima iz eksperimentalnih skupova podataka. U oba skupa podataka, simuliranom i eksperimentalnom, upotreba *MFB* seta doprinosi stabilizaciji rešenja i poboljšanju indeksa konzistencije nad evaluiranim pristupima klasterovanja.

Isti zaključci su potvrđeni i na podacima, takođe iz dorzalnog anteriornog cingularnog korteksa, ali u okviru drugog eksperimentalnog protokola (Procyk et al., 2000).

Preporuka za efikasnu upotrebu predloženih skupa obeležja u cilju karakterizacije neuralnih obrazaca ilustrovana je na slici 9.1.



Slika 9.1: Preporuka za efikasno korišćenje parametara predloženog kompozitnog opisa neuralne aktivnosti, od grublje do finije diferencijacije neuralnih obrazaca. Korisnost parametara je testirana pomoću nekoliko algoritama klasterizacije. Kao prvi izbor, preporuka je upotreba **EAC** pristupa u kombinaciji sa **KM** klasterizacijom kao osnovnom metodom.

Dekompozicija neuralne aktivnosti od grube diferencijacije pomoću jednostavnog modela sa tri moda (Gilbertov model) zahteva samo jedan ulazni parametar za intenzivnu aktivaciju, TR_B , koji zavisi od tipa neurona. Finija diferencijacija je obezbeđena proširenjem modova sopstvenim stanjima kroz drugi nivo predložene dekompozicije koji omogućava identifikaciju finih razlika u neuralnoj aktivnosti. Ceo skup parametara obuhvata probabilističke parametre koji se odnose na modove, ali i na stanja sa-

mih modova. Empirijski estimirani parametri u procesu predobrade podataka treba da obezbede eliminaciju autlajera ukazujući na signale sa greškama. Čak, iako ne budu elimisani u prvom koraku, naknadni korak klasterizacije izmestiće date neurone u izolovane klastere na koje treba obrati pažnju u smislu provere usled potencijalnih grešaka. Svakako, analiza obeležja, koja može biti automatizovana, ukazuje na neurone sa greškama u zapisu, koje ne mogu da se uoče na raster plotu (na primer, dobijanje negativnih vrednosti estimiranih stacionarnih verovatnoća). Analiza rezultata izabranih algoritama klasterizacije nad simuliranim signalima istakla je performanse [EAC](#) pristupa u kombinaciji sa [KM](#) klasterizacijom kao osnovnom. Preporuka je da se koristi ceo set obeležja u cilju profinjenije diferencijacije neuralnih obrazaca ispaljivanja. U zavisnosti od potrebe konkretnog problema, nivo diferencijacije, odnosno meru klasterizacije (grublja ili finija) može da odredi sam korisnik.

9.1 ZAKLJUČAK

Prvi nivo dekompozicije neuralne aktivnosti, zasnovan na dužini trajanja [ISI](#) intervala, predstavljen je pomoću veoma jednostavnog modela sa tri stanja – tri moda, koja omogućavaju razlikovanje intenzivne, umerene i niske aktivacije neurona (analogno Gilbertovom modelu kodnog kanala sa intenzivnim, umerenim i niskim greškama). Drugi nivo dekompozicije podrazumeva proširenje svakog moda odgovarajućim brojačkim stanjima koja omogućavaju finiju dekompoziciju neuralne aktivnosti. Vrednost parametara i polazne i fine dekompozicije dokazana je primenom u algoritmima klasterovanja, nad simuliranim skupom signala (2800 neurona) i eksperimentalnim skupom signala (196 neurona iz [dACC](#) i 212 iz [LPFC](#) dela korteksa).

Predložena dekompozicija neuralne aktivnosti koja podrazumeva estimaciju probabilističkih parametara obezbeđuje:

- Probabilističku karakterizaciju načina ispaljivanja individualno posmatranih neurona, nezavisno od ostalih neurona iz snimanog područja mozga.

- Identifikaciju perioda niske aktivnosti (mirovanja) pojedinačnog neurona u odnosu na njegov način ispaljivanja. Prepoznavanje perioda mirovanja veoma je važno za kvantifikaciju korelacije između dva ili više neurona, budući da periode kada su neuroni neaktivni ne treba računati kao korelisane (Cutts and Eglan, 2014).
- Praćenje stanja neurona u funkciji vremena, što je od posebnog značaja za povezivanje neuralne aktivnosti i prezentacije stimulusa.
- Automatsku identifikaciju kompromitovanih snimaka neuralne aktivnosti koje nije moguće uočiti pregledanjem raster plotova.
- Karakterizaciju masivnog broja neuralnih snimaka, obezbeđujući brzo, efikasno i pouzdano grupisanje neurona sa sličnim neuralnim aktivacijama. U domenu velikih podataka, korišćenje efikasnih automatskih procedura je nužnost.
- Klasterizaciju neurona na osnovu karakterizacije neuralnih obrazaca nad eksperimentalnim podacima, omogućujući efikasnu analizu koja može da ukaže na funkcionalna svojstva raznih moždanih struktura i njihov doprinos raznim oblicima ponasanja.

Poređenje performansi algoritama klasterovanja sa probablističkim parametrima kao obeležjima, pokazalo je da EAC pristup nad oba skupa podataka – i realnim i simuliranim – obezbeđuje pouzdane rezultate i da krajnjem korisniku omogućava izbor željene mere diferencijacije.

PUBLIKACIJE I KORIŠĆENI SOFTVERSKI ALATI

U potpoglavlju "Publikacije" ovog poglavlja dati su apstrakti nekoliko radova objavljenih u poslednjih par godina na temu obrade i analize neuralnih signala (spajking aktivnosti ili LFP signala)¹. U potpoglavlju "Softverski alati" referencirani su gotovi alati koje je kandidatkinja koristila tokom izrade svoje disertacije.

PUBLIKACIJE

Publikacija [1]

AUTHORS **G. Mijatović**, T. Lončar-Turukalo, E. Procyk and D. Bajić.

TITLE "A Novel Approach to Probabilistic Characterisation of Neural Firing Patterns"

JOURNAL OR CONFERENCE *Journal of Neuroscience Methods*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027018301365>, Elsevier, 2018, pp. 1-17.

ABSTRACT The advances in extracellular neural recording techniques result in big data volumes that necessitate fast, reliable, and automatic identification of statistically similar units. This study proposes a single framework yielding a compact set of probabilistic descriptors that characterise the firing patterns of a single unit. Probabilistic features are estimated from an inter-spike-interval time series, without assumptions about the firing distribution or the stationarity. The first level of proposed firing patterns decomposition divides the inter-spike intervals into bursting, moderate and idle firing modes, yielding a coarse feature

¹ Apstrakti su dati u verzijama kako su objavljeni, na engleskom jeziku.

set. The second level identifies the successive bursting spikes, or the spiking acceleration/deceleration in the moderate firing mode, yielding a refined feature set. The features are estimated from simulated data and from experimental recordings from the lateral prefrontal cortex in awake, behaving rhesus monkeys. An efficient and stable partitioning of neural units is provided by the ensemble evidence accumulation clustering. The possibility of selecting the number of clusters and choosing among coarse and refined feature sets provides an opportunity to explore and compare different data partitions. The estimation of features, if applied to a single unit, can serve as a tool for the firing analysis, observing either overall spiking activity or the periods of interest in trial-to-trial recordings. If applied to massively parallel recordings, it additionally serves as an input to the clustering procedure, with the potential to compare the functional properties of various brain structures and to link the types of neural cells to the particular behavioural states.

Publikacija [2]

AUTHORS G. Mijatovic, T. Loncar-Turukalo, E. Procyk and D. Bajic

TITLE "Time-Frequency Analysis of Error Related Activity in Anterior Cingulate Cortex"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceedings of the XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing, Medicon*. Springer, 2014, pp. 1722-1725.

ABSTRACT Error related activity in local field potentials recorded in dorsal anterior cingulate cortex (dACC) of non-human primates is analyzed using ensemble empirical mode decomposition (EEMD). Neuronal activity in this region was recorded in a male rhesus monkey trained in the problem solving task (PS). It was hypothesized that activity in this region could reflect a modification of control just before execution errors, hence predicting the error about to be committed.

The features obtained from time-frequency energy distribution, intrinsic mode functions (IMF) and higher order statistics calculated over IMFs were used to distinguish error related activity. The analysis has revealed the significant increase in energy of IMF₄ - IMF₇, resulting in significant total energy increase immediately before and after execution errors. Higher order spectra analysis determined no difference in symmetry and shape of sample distribution when compared to control segments from successful trials. However, increased sample variance during errors combined with increase in energy indicates the unstable neural activation in this cortical region during execution errors resulting in less control over the current processing.

Publikacija [3]

AUTHORS G. Mijatovic, T. Loncar-Turukalo, E. Procyk and D. Bajic.

TITLE "Error Related Activity in Dorsal Anterior Cingulate Cortex: Time-Frequency and Regularity Analysis"

JOURNAL OR CONFERENCE *Institute for Complex Systems. ISC, 2014, pp. 11-11.*

ABSTRACT is considered that dorsal Anterior Cingulate Cortex has an important role in problem solving, error recognition, adaptive response and emotional self-control. We have analyzed the errorrelated activity during a problem solving task primarily focusing on the execution errors, breaks of fixation (BKF). It was hypothesized that activity in this region could reflect a modification of control just before BKF, hence predicting the error about to be committed. The associated local field potentials (LFP) were analyzed in a short time span around BKF (period 1.5s before and 1s after BKF) and compared with the LFP activity in the same time span of successful trials. The methodological tools included Ensemble Empirical Mode Decomposition, Higher Order Statistics tools, and different entropy measures. The analysis has revealed the significant total energy increase

immediately before and after execution errors which indicates the unstable neural activation in this cortical region during execution errors. The energy increase after BKF might reflect the processing of the event (negative feedback) which was as well noticed at the level of unit activity.

Publikacija [4]

AUTHORS **G. Mijatovic**, T. Loncar-Turukalo, N. Bozanic, F. Stolla and E. Procyk

TITLE "Oscillatory dynamics of field potentials in the frontal cortex during decision making"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceedings of the International Conference on System Level Approaches to Neural Engineering*. ISCLANE, 2015, p. 23-23.

ABSTRACT Most of our decisions are taken without a full knowledge of the constantly changing environment. Reducing uncertainty by deciding to seek or check for additional information is therefore often necessary to adapt and optimize behavior. However, the underlying neurobiological processes and neural dynamics necessary to produce such decisions are yet poorly understood. We recorded intracortical activity (spikes and LFP) from two frontal regions (dorsal anterior cingulate cortex, dACC, and lateral prefrontal cortex, LPFC) in monkeys performing a dual-task in which they could decide to work on a categorization task (CT) or check whether a bonus reward was available (VT). We tested whether beta oscillations and spike - LFP relationships reflected particular dynamics in the two frontal areas specifically during decisions to check. Single-unit (spike) analyses revealed a functional dissociation depending on the kind of decision, in particular with specific MCC activity when monkeys decide to check and stronger contribution of LPFC for decisions in categorization trials. The time-frequency analysis of LFP's from MCC and LPFC during a decision making task, point to specific activation patterns of oscillations in β band, with preferred frequency

subbands and amplitude modulation of β power. The PSD characteristics were task-dependent suggesting relationships between particular LFP oscillations and the functions engaged at specific time in the task. Sample entropy analysis revealed the increased LFP regularity in trial selection segments (VT, CT) as compared to SS segments.

Publikacija [5]

AUTHORS **G. Mijatovic**, T. Loncar-Turukalo, E. Procyk and D. Bajic D

TITLE "Comparison of methods for burst detection in neural activity"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceedings of the 15th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. ISCHNE, 2012, pp.31-31*

ABSTRACT It is considered that bursting neural activity provides reliable and selective neural communication, allowing for the dynamical brain reorganization. Despite the importance, bursting activity lacks clear definition, being largely dependent on the burst detection methods. In this study performance of the parametric Poisson surprise (PS) burst detection method is compared to the non-parametric rank surprise (RS) method. RS relies on the generally accepted definition of burst as occurrence of many spikes in small time interval. Analysis was done on neural ensemble of 56 inter-spike-interval (ISI) series of behaving macaque monkeys. PS method compares number of spikes in certain time period to number that would be observed in Poisson process with the same average firing rate (FR). Burst extraction using PS statistic is done using maximization of the surprise statistic (SM). For rank surprise statistic the Poisson assumption is avoided and rank of each ISI is considering. The burst extraction searches for the maximum of RS statistic using dubbed exhaustive surprise maximization (ESM). Performance of burst detection algorithms is evaluated on ISI series comparing the percentage of spikes involved in a burst, number of bursts and burst's length. Combining SM

detection with PS and RS statistics reveals that RS is more robust to the change in ISI distribution. The comparison of SM detection with PS and ESM with RS revealed that number of spikes within bursts is in average 5,3% larger for RS then for PS under same criteria. It is determined that in average burst length is 10,15% larger and number of bursts 6,58% larger for RS statistics. Bursting activity can be well identified using RS statistic as an alternative to PS statistics. RS statistics makes no assumptions on ISI distribution and performs robustly on non-Poisson firing patterns based on a very general definition of a burst.

Publikacija [6]

AUTHORS **G. Mijatovic**, E. Procyk and T. Loncar-Turukalo

TITLE "Statistical approach to inter-spike interval ramps"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceeding of the of the Telecommunications Forum. IEEE, 2014, pp. 553-556.*

ABSTRACT This study presents a statistical analysis of single unit neural activity in the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) in awake macaque monkeys. Based on spiking activity, a series of inter-spike intervals (ISI) are obtained. ISI series carries information on neural activities and instantaneous firing frequency. These series are analyzed using an explicit, finite Markov chain with memory. Model states represent the length of ISI ramp. The statistics of increasing and decreasing ISI ramps are observed separately. This paper analyzes the probability density function (pdf) and the model parameters obtained from original ISI series: the stationary state probabilities, the transition probabilities and normalized histogram of Markov chain per 1000 samples. As a control parameter, for each one of ISI time series 40 surrogate signals were generated. We have obtained the presentation of neural activity over the states as a function of time and typical shapes of the pdf for increasing and decreasing branch of the mode.

Publikacija [7]

AUTHORS G. Mijatovic, T. Loncar-Turukalo, L. Negyessy L, f. Bazsó F, E. Procyk E, J. Minich and D. Bajic.

TITLE "Modelling the neural spike intervals"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceedings of the International symposium on neurocardiology*. Neurocard, 2012, p. 21-21

ABSTRACT One of the techniques for studying the nervous system is to observe the signal measured at the cellular level. Extracellular recordings yield two signals by the means of frequency band separation. High pass filtered recording with cutoff frequency of 300 to 400 Hz results in multiple-unit spiking activity (MUA). The low pass filtered recorded signal with cutoff up to 300 Hz yields local field potential (LFP). Estimation of spiking activity from recorded signal relies on the assumption that their frequency content substantially differs. A usual method for spiking activity analysis is to observe the interval between the successive spikes – inter spike interval (ISI). This paper compares the probabilistic parameters of the original ISI series (the state probability, the transition probability and normalized count histogram of the Markov chain) to the exact formulae that are derived for the differentials of independent and identically distributed (i.i.d.) random data series. Also, ISI interval and ISI difference associated to each state of Markov model and analyzed separately. As a control parameter, for each series pseudorandom Gaussian and uniform series with same mean and standard deviation, as well as isodistributional surrogates were generated. ISI time series are recorded in awake, behaving macaque monkeys. Neuronal activity was recorded using epoxy-coated tungsten electrodes (1-4 M Ω at 1 kHz; FHC Inc, USA). The results show that behavior of ISI time series is in a good accordance with the formulae derived for the differences of series of i.i.d. random variable. The behavior of ISI exhibits different behavior when the amplitudes and the differences

are associated to the model. Positive and negative ISI differences are asymmetrical. Positive differences increase with increasing states; the situation is opposite with negative differences. Positive decrease with increasing states; the situation is opposite with negative differences.

Publikacija [8]

AUTHORS T. Loncar-Turukalo, **G. Mijatovic**, N. Bozanic, F. M. Stoll, D. Bajic and E.Procyk

TITLE "Time-Frequency Characterization of Local Field Potential in a Decision Making Task"

JOURNAL OR CONFERENCE *Proceedings of the 37th Annual International Conference Of The IEEE Engineering In Medicine And Biology Society. IEEE, 2015, p. 5565-5568*

ABSTRACT This study seeks to characterize the neuronal mechanisms underlying voluntary decisions to check/verify. In order to describe and potentially decode decisions from brain signals we analyzed intracortical recordings from monkey prefrontal regions obtained during a cognitive task requiring self-initiated as well as cue-instructed decisions. Using local field potentials (LFP) and single units, we analyzed power spectral density, oscillatory modes, power profiles in time, single unit firing rate, and spike-phase relationships in the β band. Our results point toward specific but variable activation patterns of oscillations in β band from separate recordings, with task-dependent frequency preference and amplitude modulation of power. The results suggest relationships between particular LFP oscillations and functions engaged at specific time in the task.

SOFTVERSKI ALATI

U ovom potpoglavlju referencirani su gotovi alati koje je kandidatkinja koristila tokom izrade svoje disertacije.

- **Procedure klasterovanja**

- **APC** (što uključuje i funkciju za određivanje optimalne particije klasterovanja): korišćen javno dostupan kod: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/loadAuthor.do?objectType=authorobjectId=1095267>. Navedeni postupci su opisani u [poglavlju 4](#): "Empirijska karakterizacija neuralnih obrazaca, potpoglavlje "Algoritmi klasterizacije".
- **EAC** (što uključuje i funkcije za spektralno klasterovanje, kao i funkciju za implementaciju automatskog izbora broja klastera kod hijerarhijskog klasterovanja i realizaciju metode za poređenje dve particije – indeks konzistencije): korišćen je zaštićeni skup funkcija razvijenih u Matlabu, ustupljen ljubaznošću prof. Ane Fred, Instituto Superior Technico iz Lisabona sa kojom se kandidatkinja sretala u Lisabonu i u Novom Sadu na sastancima projekta bilateralne saradnje "Pre-transmission energy savings in BAN", 2013-2014. Navedeni postupci su opisani u [poglavlju 4](#): "Empirijska karakterizacija neuralnih obrazaca", potpoglavlje "Algoritmi klasterizacije".

- **Simulacije test signala**

- Simulacija kortikalnih signala različitih dinamika: korišćen je javno dostupan kod: <https://pdfs.semanticscholar.org/1474/853a6ba097f5880501bbdd94fb782ef3e4d3.pdf>. Navedene simulacije su opisane u [poglavlju 4](#): "Empirijska karakterizacija neuralnih obrazaca", potpoglavlje "Simulirani signali".
- Simulacija signala za poređenje rezultata (gama raspodela): korišćena ugrađena funkcija dostupnih softverskih alata. Dodatno prilagođavanje i testiranje koda razvila je kandidatkinja. Navedena simulacija je opisana u [po-](#)

[poglavlju 8](#) doktorske disertacije "Rezultati poređenja predložene metode sa postojećim metodama".

- Simulacija podataka za proveru stabilnosti (eksponencijalna raspodela): nije korišćena ugrađena funkcija, već je kandidatkinja simulirala Poasonovu aktivnost. Navedeni postupci su opisani u [poglavlju 3](#): "Dekompozicija neuralne aktivnosti", potpoglavljje "Pouzdana estimacija parametara u odnosu na dužinu ISI vremenskog niza".

- **Ocenjivanje metoda klasterovanja**

- Siluet indeks: korišćena ugrađena funkcija dostupnih softverskih alata.
- Indeks izolacije: kandidatkinja razvila kod. Navedeni postupci su opisani u [poglavlju 4](#): "Empirijska karakterizacija neuralnih obrazaca", potpoglavljje "Validacione tehnike algoritama klasterovanja".

- **Procena obeležja iz vremenskih nizova**

- Parametri Gilbertovog modela + parametar **B** moda: kandidatkinja pisala kod. Procena istih parametara na SBJ podvarijanti Gilbertovog (telekomunikacionog) modela bila je deo zadatka "Simulacija kanala" na predmetima "Kodovi za prenos i zapis" i "Kodovi u računarskim komunikacijama" u periodu 1989-2000 na beogradskom Elektrotehničkom fakultetu. Opis procene navedenih obeležja dat je u [poglavlju 3](#): "Dekompozicija neuralne aktivnosti", potpoglavljje " Probabilistički parametri " doktorske disertacije.
- Parametri **F** moda: kandidatkinja pisala kod. To je bio jedan od njenih prvih zadataka u okviru projekta "Razvoj multivarijabilnih metoda za analitičku podršku biomedicinskoj dijagnostici", a radila ga je paralelno sa još jednim istraživačem kako bi međusobno proveravale rezultate. Navedeni postupci su opisani u [poglavlju 3](#): "Dekompozicija neuralne aktivnosti", potpoglavljje "Probabilistički parametri" doktorske disertacije.

- **Vizualizacija rezultata:** korišćene su funkcije iz raznorodnih softverskih paketa uz poboljšanja i estetsku doradu što je uradila kandidatkinja.
- **Ostali programi:** programi uključuju naknadne alate za obradu, povezivanje i testiranje funkcionalnih elemenata, prilagođavanje kontinualnih procena uslovnim, dodatnu vizualizaciju. Taj segment predstavlja samostalni rad i odgovornost kandidatkinje. Podršku u razvoju tih programa pružile su joj prof. Tatjane Lončar-Turukalo i prof. Dragane Bajić.

Teza je napisana u klasičnom latex šablonu za izradu doktorske disertacije, zahvaljujući André Miede.

<https://bitbucket.org/amiede/classicthesis/>

LITERATURA

- [1] L. F. Abbott. “Lapicque’s introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907)”. In: *Brain research bulletin* 50.5 (1999), pp. 303–304 (cit. na str. 40).
- [2] M. Abeles and G. L. Gerstein. “Detecting spatiotemporal firing patterns among simultaneously recorded single neurons”. In: *Journal of Neurophysiology* 60.3 (1988), pp. 909–924 (cit. na str. 7).
- [3] N. Achtman, A. Afshar, G. Santhanam, M. Y. Byron, S. I. Ryu, and K. V. Shenoy. “Free-paced high-performance brain–computer interfaces”. In: *Journal of neural engineering* 4.3 (2007), p. 336 (cit. na str. 7).
- [4] E. D. Adrian. “The impulses produced by sensory nerve-endings: Part 4. Impulses from Pain Receptors”. In: *The Journal of physiology* 62.1 (1926), p. 33 (cit. na str. 19).
- [5] J. M. Allman, A. Hakeem, J. M. Erwin, E. Nimchinsky, and P. Hof. “The anterior cingulate cortex”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 935.1 (2001), pp. 107–117 (cit. na str. 37).
- [6] C. Amiez, J.-P. Joseph, and E. Procyk. “Anterior cingulate error-related activity is modulated by predicted reward”. In: *European Journal of Neuroscience* 21.12 (2005), pp. 3447–3452 (cit. na str. 38).
- [7] F. A. Azevedo, L. R. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. Ferretti, R. E. Leite, R. Lent, S. Herculano-Houzel, et al. “Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain”. In: *Journal of Comparative Neurology* 513.5 (2009), pp. 532–541 (cit. na str. 16).

- [8] D. Bajic. "On ramp statistics in ISI time series". In: *2nd Meeting of Bilateral Serbian-Hungarian cooperation* (2011) (cit. na str. 30, 31).
- [9] D. Bajić. "Explicit Markov counting model of inter-spike interval time series. Meeting of Bilateral Serbian-Hungarian project, published with all participants In: Intelligent Systems and Informatics (SISY), 2012 IEEE 10th Jubilee International Symposium on Intelligent Systems and Informatics". In: (2012), pp. 311–315 (cit. na str. 30, 33).
- [10] S. Baker, N. Philbin, R. Spinks, E. Pinches, D. Wolpert, D. MacManus, Q. Pauluis, and R. Lemon. "Multiple single unit recording in the cortex of monkeys using independently moveable microelectrodes". In: *Journal of neuroscience methods* 94.1 (1999), pp. 5–17 (cit. na str. 7).
- [11] E. N. Brown, L. M. Frank, D. Tang, M. C. Quirk, and M. A. Wilson. "A statistical paradigm for neural spike train decoding applied to position prediction from ensemble firing patterns of rat hippocampal place cells". In: *The Journal of Neuroscience* 18.18 (1998), pp. 7411–7425 (cit. na str. 6).
- [12] E. N. Brown, R. E. Kass, and P. P. Mitra. "Multiple neural spike train data analysis: state-of-the-art and future challenges". In: *Nature neuroscience* 7.5 (2004), pp. 456–461 (cit. na str. 4, 6).
- [13] G. Bush, B. A. Vogt, J. Holmes, A. M. Dale, D. Greve, M. A. Jenike, and B. R. Rosen. "Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99.1 (2002), pp. 523–528 (cit. na str. 37).
- [14] M. Y. Byron, J. P. Cunningham, G. Santhanam, S. I. Ryu, K. V. Shenoy, and M. Sahani. "Gaussian-process factor analysis for low-dimensional single-trial analysis of neural population activity". In: *Advances in neural information processing systems*. 2009, pp. 1881–1888 (cit. na str. 7).

- [15] A.-C. Camproux, F. Saunier, G. Chouvet, J.-C. Thalabard, and G. Thomas. "A hidden Markov model approach to neuron firing patterns." In: *Biophysical journal* 71.5 (1996), p. 2404 (cit. na str. 6).
- [16] J. K. Chapin and M. A. Nicolelis. "Principal component analysis of neuronal ensemble activity reveals multidimensional somatosensory representations". In: *Journal of neuroscience methods* 94.1 (1999), pp. 121–140 (cit. na str. 7).
- [17] D. Chen, Y. Hu, C. Cai, K. Zeng, and X. Li. "Brain big data processing with massively parallel computing technology: challenges and opportunities". In: *Software: Practice and Experience* (2016) (cit. na str. 8).
- [18] E. Chornoboy, L. Schramm, and A. Karr. "Maximum likelihood identification of neural point process systems". In: *Biological cybernetics* 59.4-5 (1988), pp. 265–275 (cit. na str. 6).
- [19] C. Christodoulou and G. Bugmann. "Coefficient of variation vs. mean interspike interval curves: What do they tell us about the brain?" In: *Neurocomputing* 38 (2001), pp. 1141–1149 (cit. na str. 5).
- [20] A. K. Churchland, R. Kiani, R. Chaudhuri, X.-J. Wang, A. Pouget, and M. N. Shadlen. "Variance as a signature of neural computations during decision making". In: *Neuron* 69.4 (2011), pp. 818–831 (cit. na str. 4).
- [21] M. M. Churchland, M. Y. Byron, M. Sahani, and K. V. Shenoy. "Techniques for extracting single-trial activity patterns from large-scale neural recordings". In: *Current opinion in neurobiology* 17.5 (2007), pp. 609–618 (cit. na str. 7).
- [22] C. Constantinidis and T. Klingberg. "The neuroscience of working memory capacity and training". In: *Nature Reviews Neuroscience* 17.7 (2016), pp. 438–449 (cit. na str. 4).
- [23] C. Constantinidis, G. V. Williams, and P. S. Goldman-Rakic. "A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex". In: *Nature neuroscience* 5.2 (2002), p. 175 (cit. na str. 4).

- [24] Cormen, Thomas H.; Leiserson, Charles E.; Rivest, Ronald L.; Stein, Clifford. "Section 5.2: Indicator random variables," in: *Introduction to Algorithms (Second ed.)*. MIT Press and McGraw-Hill (2001), 94–99 (cit. na str. 34).
- [25] B. R. Cowley, M. T. Kaufman, Z. S. Butler, M. M. Churchland, S. I. Ryu, K. V. Shenoy, and M. Y. Byron. "DataHigh: graphical user interface for visualizing and interacting with high-dimensional neural activity". In: *Journal of neural engineering* 10.6 (2013), p. 066012 (cit. na str. 7).
- [26] C. S. Cutts and S. J. Eglén. "Detecting pairwise correlations in spike trains: an objective comparison of methods and application to the study of retinal waves". In: *The Journal of Neuroscience* 34.43 (2014), pp. 14288–14303 (cit. na str. 106).
- [27] M. Danóczy and R Hahnloser. "Efficient estimation of hidden state dynamics from spike trains". In: *Advances in neural information processing systems* 18 (2006), p. 227 (cit. na str. 7).
- [28] R. M. Davies, G. L. Gerstein, and S. N. Baker. "Measurement of time-dependent changes in the irregularity of neural spiking". In: *Journal of Neurophysiology* 96.2 (2006), pp. 906–918 (cit. na str. 90).
- [29] J. Demas, S. J. Eglén, and R. O. Wong. "Developmental loss of synchronous spontaneous activity in the mouse retina is independent of visual experience". In: *The Journal of neuroscience* 23.7 (2003), pp. 2851–2860 (cit. na str. 25).
- [30] J. Demas, B. T. Sagdullaev, E. Green, L. Jaubert-Miazza, M. A. McCall, R. G. Gregg, R. O. Wong, and W. Guido. "Failure to maintain eye-specific segregation in nob, a mutant with abnormally patterned retinal activity". In: *Neuron* 50.2 (2006), pp. 247–259 (cit. na str. 25).
- [31] J Deppisch, K. Pawelzik, and T. Geisel. "Uncovering the synchronization dynamics from correlated neuronal activity quantifies assembly formation". In: *Biological cybernetics* 71.5 (1994), pp. 387–399 (cit. na str. 7).
- [32] J.-P. Ebert, A. Willig, et al. "A Gilbert-Elliot bit error model and the efficient use in packet level simulation". In: (1999) (cit. na str. 27).

- [33] U. T. Eden and M. A. Kramer. "Drawing inferences from Fano factor calculations". In: *Journal of neuroscience methods* 190.1 (2010), pp. 149–152 (cit. na str. 5, 90).
- [34] S. J. Eliades and X. Wang. "Chronic multi-electrode neural recording in free-roaming monkeys". In: *Journal of neuroscience methods* 172.2 (2008), pp. 201–214 (cit. na str. 7).
- [35] B. S. Everitt, S. Landau, M. Leese, and D. Stahl. "Hierarchical clustering". In: *Cluster Analysis, 5th Edition* (2011), pp. 71–110 (cit. na str. 44).
- [36] A. L. Fred and A. K. Jain. "Data clustering using evidence accumulation". In: *Pattern Recognition, 2002. Proceedings. 16th International Conference on*. Vol. 4. IEEE. 2002, pp. 276–280 (cit. na str. 44, 49, 50, 54).
- [37] A. L. Fred and A. K. Jain. "Combining multiple clusterings using evidence accumulation". In: *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence* 27.6 (2005), pp. 835–850 (cit. na str. 43, 46).
- [38] A. Fred. "Finding consistent clusters in data partitions". In: *International Workshop on Multiple Classifier Systems*. Springer. 2001, pp. 309–318 (cit. na str. 49).
- [39] G. Frederix and E. J. Pauwels. "Shape-invariant cluster validity indices". In: *Industrial Conference on Data Mining*. Springer. 2004, pp. 96–105 (cit. na str. 51).
- [40] B. J. Frey and D. Dueck. "Clustering by passing messages between data points". In: *science* 315.5814 (2007), pp. 972–976 (cit. na str. 48).
- [41] S. Funahashi and K. Kubota. "Working memory and prefrontal cortex". In: *Neuroscience research* 21.1 (1994), pp. 1–11 (cit. na str. 4).
- [42] C. A. Garcia and P. Félix. "Introducing Negative Evidence in Ensemble Clustering Application in Automatic ECG Analysis". In: *Similarity-Based Pattern Recognition: Third International Workshop*. Vol. 9370. Springer. 2015, p. 54 (cit. na str. 50).

- [43] I. Gat, N. Tishby, and M. Abeles. "Hidden Markov modelling of simultaneously recorded cells in the associative cortex of behaving monkeys". In: *Network: Computation in neural systems* 8.3 (1997), pp. 297–322 (cit. na str. 6).
- [44] K. S. Gaudry and P. Reinagel. "Benefits of contrast normalization demonstrated in neurons and model cells". In: *Journal of Neuroscience* 27.30 (2007), pp. 8071–8079 (cit. na str. 5, 90).
- [45] G. L. Gerstein and A. M. Aertsen. "Representation of cooperative firing activity among simultaneously recorded neurons". In: *Journal of Neurophysiology* 54.6 (1985), pp. 1513–1528 (cit. na str. 7).
- [46] G. L. Gerstein and N. Y.-S. Kiang. "An approach to the quantitative analysis of electrophysiological data from single neurons". In: *Biophysical Journal* 1.1 (1960), p. 15 (cit. na str. 5).
- [47] G. L. Gerstein and D. H. Perkel. "Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation". In: *Science* 164.3881 (1969), pp. 828–830 (cit. na str. 5).
- [48] J. N. Giedd, J. Blumenthal, N. O. Jeffries, F. X. Castellanos, H. Liu, A. Zijdenbos, T. Paus, A. C. Evans, and J. L. Rapoport. "Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study". In: *Nature neuroscience* 2.10 (1999), pp. 861–863 (cit. na str. 13).
- [49] A. Grinvald. "Imaging input and output dynamics of neocortical networks in vivo: exciting times ahead". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102.40 (2005), pp. 14125–14126 (cit. na str. 7).
- [50] A. Grinvald, R. D. Frostig, R. M. Siegel, and E. Bartfeld. "High-resolution optical imaging of functional brain architecture in the awake monkey". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88.24 (1991), pp. 11559–11563 (cit. na str. 7).

- [51] K. Guillory and R. Normann. "A 100-channel system for real time detection and storage of extracellular spike waveforms". In: *Journal of neuroscience methods* 91.1 (1999), pp. 21–29 (cit. na str. 7).
- [52] J. E. Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier Health Sciences, 2015 (cit. na str. 18).
- [53] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve". In: *The Journal of physiology* 117.4 (1952), p. 500 (cit. na str. 40).
- [54] G. R. Holt, W. R. Softky, C. Koch, and R. J. Douglas. "Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual cortex neurons". In: *Journal of neurophysiology* 75.5 (1996), pp. 1806–1814 (cit. na str. 5, 90).
- [55] E. M. Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007 (cit. na str. 40).
- [56] E. M. Izhikevich et al. "Simple model of spiking neurons". In: *IEEE Transactions on neural networks* 14.6 (2003), pp. 1569–1572 (cit. na str. 40, 41, 63, 92).
- [57] A. K. Jain. "Data clustering: 50 years beyond K-means". In: *Pattern recognition letters* 31.8 (2010), pp. 651–666 (cit. na str. 44, 46).
- [58] A. K. Jain and R. C. Dubes. *Algorithms for clustering data*. Prentice-Hall, Inc., 1988 (cit. na str. 44).
- [59] K. R. Jessen and R. Mirsky. "Glial cells in the enteric nervous system contain glial fibrillary acidic protein". In: (1980) (cit. na str. 15).
- [60] D. H. Johnson. "Point process models of single-neuron discharges". In: *Journal of computational neuroscience* 3.4 (1996), pp. 275–299 (cit. na str. 6).
- [61] E. Kandel and J. Schwartz. *TM Jessell Principles of Neural Science*. 2000 (cit. na str. 11, 13, 15).
- [62] R. E. Kass and V. Ventura. "A spike-train probability model". In: *Neural computation* 13.8 (2001), pp. 1713–1720 (cit. na str. 6).

- [63] C. Kemere, G. Santhanam, M. Y. Byron, A. Afshar, S. I. Ryu, T. H. Meng, and K. V. Shenoy. "Detecting neural-state transitions using hidden Markov models for motor cortical prostheses". In: *Journal of Neurophysiology* 100.4 (2008), pp. 2441–2452 (cit. na str. 6, 7).
- [64] J.-N. Kim and M. N. Shadlen. "Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque." In: *Nature neuroscience* 2.2 (1999) (cit. na str. 4).
- [65] D. Y. Kimberg and M. J. Farah. "A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior." In: *Journal of Experimental Psychology: General* 122.4 (1993), p. 411 (cit. na str. 13).
- [66] S. Kojima, M. H. Kao, and A. J. Doupe. "Task-related "cortical" bursting depends critically on basal ganglia input and is linked to vocal plasticity". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.12 (2013), pp. 4756–4761 (cit. na str. 28).
- [67] D. Kumbhare and M. S. Baron. "A novel tri-component scheme for classifying neuronal discharge patterns". In: *Journal of neuroscience methods* 239 (2015), pp. 148–161 (cit. na str. 5, 6, 9, 89–91, 95).
- [68] M. S. Lewicki. "A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials". In: *Network: Computation in Neural Systems* 9.4 (1998), R53–R78 (cit. na str. 20).
- [69] E. G. T. Liddell and C. Sherrington. "Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes)". In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character* 96.675 (1924), pp. 212–242 (cit. na str. 19).
- [70] N. K. Logothetis, H. Guggenberger, S. Peled, and J. Pauls. "Functional imaging of the monkey brain". In: *Nature neuroscience* 2.6 (1999), pp. 555–562 (cit. na str. 7).

- [71] G. Lukatela, D. Drajić, G. Petrović, and R. Petrović. *Digital Communications 2nd Edition*. Gradjevinska knjiga (in Serbian), 1984 (cit. na str. 27).
- [72] G. Mijatović, T. Lončar-Turukalo, E. Procyk, and D. Bajić. “A Novel Approach to Probabilistic Characterization of Neural Firing Patterns”. In: *Journal of Neuroscience Methods*, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027018301365>, (2018), pp. 1–17 (cit. na str. 8, 9, 26).
- [73] K. Mizuseki, S. Royer, K. Diba, and G. Buzsáki. “Activity dynamics and behavioral correlates of CA₃ and CA₁ hippocampal pyramidal neurons”. In: *Hippocampus* 22.8 (2012), pp. 1659–1680 (cit. na str. 25, 28).
- [74] F. Murtagh and P. Legendre. “Ward’s hierarchical agglomerative clustering method: which algorithms implement Ward’s criterion?” In: *Journal of classification* 31.3 (2014), pp. 274–295 (cit. na str. 45).
- [75] S. Musallam, M. J. Bak, P. R. Troyk, and R. A. Andersen. “A floating metal microelectrode array for chronic implantation”. In: *Journal of neuroscience methods* 160.1 (2007), pp. 122–127 (cit. na str. 7).
- [76] A. Y. Ng, M. I. Jordan, Y. Weiss, et al. “On spectral clustering: Analysis and an algorithm”. In: *NIPS*. Vol. 14. 2. 2001, pp. 849–856 (cit. na str. 44, 47).
- [77] M. A. Nicolelis and M. A. Lebedev. “Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain–machine interfaces”. In: *Nature Reviews Neuroscience* 10.7 (2009), pp. 530–540 (cit. na str. 7).
- [78] M. A. Nicolelis, D. Dimitrov, J. M. Carmena, R. Crist, G. Lehew, J. D. Kralik, and S. P. Wise. “Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.19 (2003), pp. 11041–11046 (cit. na str. 7).
- [79] V. Nikolenko, K. E. Poskanzer, and R. Yuste. “Two-photon photostimulation and imaging of neural circuits”. In: *Nature methods* 4.11 (2007), pp. 943–950 (cit. na str. 7).

- [80] K. Ohki, S. Chung, Y. H. Ch'ng, P. Kara, and R. C. Reid. "Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex". In: *Nature* 433.7026 (2005), pp. 597–603 (cit. na str. 7).
- [81] A.-M. M. Oswald, B. Doiron, and L. Maler. "Interval coding. I. Burst interspike intervals as indicators of stimulus intensity". In: *Journal of Neurophysiology* 97.4 (2007), pp. 2731–2743 (cit. na str. 25).
- [82] B. Pakkenberg, D. Pelvig, L. Marnier, M. J. Bundgaard, H. J. G. Gundersen, J. R. Nyengaard, and L. Regeur. "Aging and the human neocortex". In: *Experimental gerontology* 38.1 (2003), pp. 95–99 (cit. na str. 16).
- [83] C. A. Paladini, S. Robinson, H. Morikawa, J. T. Williams, and R. D. Palmiter. "Dopamine controls the firing pattern of dopamine neurons via a network feedback mechanism". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.5 (2003), pp. 2866–2871 (cit. na str. 5).
- [84] L. Paninski, Y. Ahmadian, D. G. Ferreira, S. Koyama, K. R. Rad, M. Vidne, J. Vogelstein, and W. Wu. "A new look at state-space models for neural data". In: *Journal of computational neuroscience* 29.1-2 (2010), pp. 107–126 (cit. na str. 7).
- [85] C. Pedreira, J. Martinez, M. J. Ison, and R. Q. Quiroga. "How many neurons can we see with current spike sorting algorithms?" In: *Journal of neuroscience methods* 211.1 (2012), pp. 58–65 (cit. na str. 20).
- [86] B. Petreska, M. Y. Byron, J. P. Cunningham, G. Santhanam, S. I. Ryu, K. V. Shenoy, and M. Sahani. "Dynamical segmentation of single trials from population neural data". In: *Advances in neural information processing systems*. 2011, pp. 756–764 (cit. na str. 7).
- [87] J. W. Pillow, Y. Ahmadian, and L. Paninski. "Model-based decoding, information estimation, and change-point detection techniques for multineuron spike trains". In: *Neural Computation* 23.1 (2011), pp. 1–45 (cit. na str. 6).

- [88] E. Procyk, Y. Tanaka, and J.-P. Joseph. “Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques”. In: *Nature neuroscience* 3.5 (2000), pp. 502–508 (cit. na str. 39, 103).
- [89] G Radons, J. Becker, B Dülfer, and J Krüger. “Analysis, classification, and coding of multielectrode spike trains with hidden Markov models”. In: *Biological cybernetics* 71.4 (1994), pp. 359–373 (cit. na str. 5).
- [90] G. C. Ribas. “The cerebral sulci and gyri”. In: *Neurosurgical focus* 28.2 (2010), E2 (cit. na str. 12).
- [91] F. Rieke. *Spikes: exploring the neural code*. MIT press, 1999 (cit. na str. 19).
- [92] P. J. Rousseeuw and C. Croux. “Alternatives to the median absolute deviation”. In: *Journal of the American Statistical association* 88.424 (1993), pp. 1273–1283 (cit. na str. 59).
- [93] W. Schultz, P. Dayan, and P. R. Montague. “A neural substrate of prediction and reward”. In: *Science* 275.5306 (1997), pp. 1593–1599 (cit. na str. 4).
- [94] E. Seidemann, I. Meilijson, M. Abeles, H. Bergman, and E. Vaadia. “Simultaneously recorded single units in the frontal cortex go through sequences of discrete and stable states in monkeys performing a delayed localization task”. In: *Journal of Neuroscience* 16.2 (1996), pp. 752–768 (cit. na str. 7).
- [95] J. V. Selinger, N. V. Kulagina, T. J. O’Shaughnessy, W. Ma, and J. J. Pancrazio. “Methods for characterizing interspike intervals and identifying bursts in neuronal activity”. In: *Journal of neuroscience methods* 162.1 (2007), pp. 64–71 (cit. na str. 25, 28).
- [96] K. V. Shenoy, D. Meeker, S. Cao, S. A. Kureshi, B. Pesaran, C. A. Buneo, A. P. Batista, P. P. Mitra, J. W. Burdick, and R. A. Andersen. “Neural prosthetic control signals from plan activity”. In: *Neuroreport* 14.4 (2003), pp. 591–596 (cit. na str. 7).

- [97] L. S. Sherman and S. A. Back. "Golgi: A Biography of the Founder of Modern Neuroscience". In: *Archives of Neurology* 68.4 (2011), pp. 538–539 (cit. na str. 17).
- [98] S. Shinomoto, K. Shima, and J. Tanji. "Differences in spiking patterns among cortical neurons". In: *Neural Computation* 15.12 (2003), pp. 2823–2842 (cit. na str. 5).
- [99] S. Shinomoto, H. Kim, T. Shimokawa, N. Matsuno, S. Funahashi, K. Shima, I. Fujita, H. Tamura, T. Doi, K. Kawano, et al. "Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex". In: *PLoS computational biology* 5.7 (2009), e1000433 (cit. na str. 5, 90).
- [100] A. C. Smith and E. N. Brown. "Estimating a state-space model from point process observations". In: *Neural Computation* 15.5 (2003), pp. 965–991 (cit. na str. 7).
- [101] R. R.d. R. van Steveninck, G. D. Lewen, S. P. Strong, R. Koberle, and W. Bialek. "Reproducibility and variability in neural spike trains". In: *Science* 275.5307 (1997), pp. 1805–1808 (cit. na str. 3).
- [102] F. M. Stoll, V. Fontanier, and E. Procyk. "Specific frontal neural dynamics contribute to decisions to check". In: *Nature Communications* 7 (2016) (cit. na str. 38, 103).
- [103] A. Strehl and J. Ghosh. "Cluster ensembles—a knowledge reuse framework for combining multiple partitions". In: *Journal of machine learning research* 3.Dec (2002), pp. 583–617 (cit. na str. 44).
- [104] D. C. Tam. "An alternate burst analysis for detecting intra-burst firings based on inter-burst periods". In: *Neurocomputing* 44 (2002), pp. 1155–1159 (cit. na str. 25).
- [105] P. Tan, M Steinbach, and V Kumar. *Introduction to data mining*. 1st. 2005 (cit. na str. 50).
- [106] D. Ts'o. "Functional organization of primate visual cortex". In: *J. Immunol* 142 (1989), p. 3537 (cit. na str. 7).

- [107] K. Wang, J. Zhang, D. Li, X. Zhang, and T. Guo. "Adaptive affinity propagation clustering". In: *arXiv preprint arXiv:0805.1096* (2008) (cit. na str. 43, 49).
- [108] T. Womelsdorf, S. Ardid, S. Everling, and T. A. Valiante. "Burst firing synchronizes prefrontal and anterior cingulate cortex during attentional control". In: *Current Biology* 24.22 (2014), pp. 2613–2621 (cit. na str. 28).
- [109] R. O. Wong, M. Meister, and C. J. Shatz. "Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina". In: *Neuron* 11.5 (1993), pp. 923–938 (cit. na str. 25).
- [110] C. D. Woody. "Characterization of an adaptive filter for the analysis of variable latency neuroelectric signals". In: *Medical and biological engineering* 5.6 (1967), pp. 539–554 (cit. na str. 4).
- [111] R. Yuste. "Fluorescence microscopy today". In: *Nature methods* 2.12 (2005), pp. 902–904 (cit. na str. 7).
- [112] L. Zelnik-Manor and P. Perona. "Self-tuning spectral clustering". In: *Advances in neural information processing systems*. 2005, pp. 1601–1608 (cit. na str. 66, 103).