

Raport științific

privind implementarea proiectului în perioada octombrie – decembrie 2011

Număr proiect: PN-II-RU-PD-2011-3-0065

Titlu proiect: „Cuantificarea robustă a oscilațiilor neuronale”

1. Obiective propuse pentru 2011

În prima fază a proiectului s-a urmărit realizarea activităților și obiectivelor intermediare specifice demarării proiectului:

- **Oi1)** Actualizarea infrastructurii de calcul.
- **Oi2)** Dotarea și calibrarea laboratorului pentru a permite înregistrarea simultană de mișcări oculare și EEG, precum și eliminarea zgomotelor (în principal zgomotul de rețea) din EEG. **Oi2** corespunde activității **Ac3** din planul de activitate propus în proiect.
- **Oi3)** Elaborarea modelului teoretic pentru generarea datelor artificiale de tip impuls („spike”-uri) și continue (de tip EEG și potențial de câmp local - *LFP*). **Oi3** corespunde activității **Ac1** din planul de activități propus în proiect.

2. Implementarea obiectivelor propuse

Primele două obiective intermediare au ca scop realizarea premiselor pentru demararea cât mai rapidă și desfășurarea cât mai eficientă a proiectului. Achizițiile au fost primele activități întreprinse.

2.1 Oi1

Primul obiectiv intermediar urmărește completarea și îmbunătățirea infrastructurii de calcul aferentă liderului de proiect astfel încât aceasta să fie adecvată proiectului. Ca urmare, au fost achiziționate:

- Un laptop cu putere mare de procesare dedicat analizei de semnale și simulărilor. Acesta este dotat cu un procesor care permite procesare paralelă pe 8 fire de execuție și tehnologie CUDA pentru procesare masiv paralelă cu ajutorul procesorului grafic.
- Diverse produse și accesorii informatice (monitor, mouse, memorie RAM pentru desktop și program antivirus) necesare liderului de proiect.

2.2 Oi2

Una dintre părțile importante ale proiectului este dedicat studiului efectelor pe care le au mișcările oculare asupra cuantificării corecte a oscilațiilor neuronale în special cele din banda gamma [Melloni et al., 2009; Yuval-Greenberg et al., 2008]. Înregistrările simultane de EEG și mișcări oculare fiind esențiale pentru acest studiu. În acest scop, a fost cofinanțată achiziția de „upgrade” (suport „cheen/cheek rest”) pentru echipamentul de „eye-tracking” existent care să permită înregistrarea simultană a mișcărilor oculare și a

EEG-ului. Fiind un proiect orientat spre analiza de date experimentale, s-a urmărit dotarea și pregătirea laboratorului experimental cât mai rapid posibil.

Calitatea datelor achiziționate este extrem de importantă pentru a garanta corectitudinea concluziilor științifice. Ca urmare, este de dorit ca zgomotul să fie eliminat înainte de a fi înregistrat de echipamentul experimental. Una dintre cele mai importante surse de zgomot în EEG este zgomotul provenit de la rețeaua electrică (așa numitul zgomot de rețea) cu o frecvență (50Hz) care contaminează banda gamma (extrem de importantă în literatura de specialitate [Buzsáki and Draguhn, 2004]). Testele preliminare au arătat existența unui nivel important de zgomot de rețea în ciuda măsurilor de precauție existente în echipamentul științific EEG (BioSemi Active two cu 128 electrozi) cu care este dotat laboratorul (rejecție mare de mod comun, separare galvanică față de rețea și electrozi activi). Pentru a înlătura această problemă au fost luate următoarele măsuri:

- au fost identificate cele mai importante surse de zgomot din laborator
- sa construit o cușcă Faraday adaptată la condițiile existente în laborator. Ecranarea perimetrului experimental fiind singura soluție eficientă pentru eliminarea zgomotului de rețea. O parte din materialele necesare construirii cuștii au fost cofinanțate din acest proiect.

2.2 Oi3

Obiectivul principal al acestui proiect este dezvoltare de metode pentru cuantificare robustă a oscilațiilor neuronale pornind de la „*scorul oscilațiilor*” – metodă dezvoltată de echipa directorului de proiect [Moca et al., 2008; Mureșan et al., 2008]. Oscilațiile neuronale sunt omniprezente, ele fiind vizibile atât în descărcările neuronilor individuali (de tip impulsuri discrete în timp sau „*spike*”) cât și la nivelul populațiilor de neuroni în semnale continue cum ar fi semnalele LFP sau EEG. Pentru a dezvolta aceste metode sunt necesare date de test atât discrete cât și continue cu conținut oscilatoriu bine definit. Ca urmare, cel de al treilea obiectiv intermediar propus pentru această primă etapă este dezvoltarea conceptuală a mecanismelor de generare a datelor artificiale de test. Aceste mecanisme trebuie să ofere un mediu de test cu date ale căror proprietăți oscilatorii sunt bine definite și ușor de controlat. Cerințele asupra datelor sunt:

- *coexistența simultană a mai multor frecvențe de oscilație (ritmuri);*
 - controlul *tăriei și frecvenței oscilației* independent pentru fiecare ritm;
 - posibilitatea de a genera atât *date discrete* (spike-uri) care să reproducă caracteristicile importante ale descărcărilor neuronale, cât și date continue care să poată reproduce caracteristicile semnalelor LFP și EEG.
- Mecanismele de generare propuse aici sunt detaliate în cele ce urmează. Acestea vor fi rafinate iterativ o dată cu dezvoltarea metodelor de cuantificare a tăriei oscilațiilor pentru a facilita dezvoltarea și evaluarea noilor metode de cuantificare a oscilațiilor neuronale.

3. Mecanisme de generare a datelor artificiale cu aspect oscilatoriu controlabil (Oi3)

Așa cum s-a discutat mai sus în cadrul **Oi3** se urmărește formalizarea unui mecanism de generare a datelor artificiale cu aspect oscilatoriu controlabil. Mecanismul de generare propus aici extinde mecanismele dezvoltate anterior [Moca et al., 2008; Mureșan et al., 2008] de către directorul de proiect astfel încât:

- să permită coexistența mai multor ritmuri concomitente
- să ofere posibilitatea de a genera atât date discrete de tip spike cât și date continue (e.g. EEG, LFP).

Ideea de bază a modelului [Mureșan et al., 2008] este aceea de a combina două procese:

- 1) Un proces (funcție) cu caracter continuu care înglobează aspectul oscilatoriu.

- 2) Un proces care la scară temporară fină generează spike-uri conform unei funcții continue de probabilitate cu aspect oscilatoriu.

Prin combinarea acestor două procese se pot obține seturi de spike-uri și date continue EEG/LFP care au la bază același substrat oscilator. Astfel, oscilațiile în date artificiale discrete continue pot fi studiate în relație cu înregistrări concomitente de LFP și spike-uri. Acest aspect este esențial pentru că metodele ce urmează a fi dezvoltate urmăresc tratarea unitară a oscilațiilor din descărcările neuronale și acelor din semnale continue LFP/EEG.

3.1 Aspectul oscilator – generarea datelor continue

Datele continue cu caracter oscilator de tip LFP/EEG sunt generate prin suprapunerea unor procese oscilatorii peste o activitate de fundal care nu este oscilatorie. În varianta inițială [Moca et al., 2008] erau utilizat doar un proces oscilatoriu, p_o , mixat cu procesul de fundal, p_b , ceea ce permitea generarea unui singur ritm stabil (Eq. 1). Avantajul acestei abordări este că tăria oscilațiilor poate fi foarte ușor controlată printr-un singur parametru, o (Eq. 1), cu valori în $[0, 1] \Leftrightarrow$ [fără oscilații, oscilație pură]. Atât procesul oscilator cât și cel de fundal au forma unei funcții modulate în frecvență (Eq. 2) cu frecvențele f_o și respectiv f_b . Funcțiile de frecvență (Eq. 3) îmbină valorile anterioare (memorie) cu un anumit nivel de incertitudine pentru a obține frecvențe variabilitate ajustabilă. De asemenea, domeniul în care funcțiile de frecvență pot lua valori este limitat la un domeniu bine definit. În timp ce parametrii utilizați pentru procesul oscilator (istoric lung, τ , și grad mic de incertitudine, m) asigură o variație mică într-un domeniu ales a fi îngust, pentru activitatea de fundal frecvența e lăsată să fluctueze rapid și într-un domeniu foarte larg. Suprapunerea acestor două procese produce un proces oscilator la care se poate controla:

- frecvența de oscilație (domeniu și stabilitate) și
- tăria oscilației relativ la activitatea de fundal.

$$p_s(t) = A[o \cdot p_o + (1-o) \cdot p_b - offset] \quad 1$$

$$p_o(t) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \sin\left(2 \cdot \pi \cdot \int_0^t f_o(x) dx\right) \quad 2$$

$$f_o(t) = \frac{\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \int_{-\varepsilon}^{3\tau - \frac{x}{\tau}} e^{-\frac{x}{\tau}} \cdot f_o(t-x) dx}{\int_0^{3\tau - \frac{x}{\tau}} e^{-\frac{x}{\tau}} dx} + m \cdot rand_{[-1,1]}(t) \quad 3$$

Unde: p_s este procesul cu caracter oscilatoriu controlabil, o controlează tăria oscilației, p_o și p_b sunt procesele oscilatorii și respectiv de fundal, A este un factor de scalare (amplitudine), $offset$ este folosit pentru a ajusta componenta continuă, f_o este frecvența de oscilație, τ constantă temporală care controlează dependența de istoric a frecvenței de oscilație iar m un factor care controlează gradul de incertitudine din variația frecvenței de oscilație.

Modelul prezentat mai sus are însă un mare neajuns – nu permite existența simultană a mai multor ritmuri. În acest scop, este necesară suprapunerea mai multor procese oscilatorii (Eq. 4) astfel:

$$p_s(t) = A\left[\sum_{i=1}^n k_i p_i(t) + k_b p_b(t) - offset\right] \quad 4$$

Unde: $p_i(t)$ și p_b sunt procesele oscilatorii asociate cu al i -lea ritm independent și respectiv cu activitatea de fundal, k_i și k_b sunt factori de scalare iar celelalte simboluri având semnificația definită mai sus.

În varianta extinsă, modelul păstrează aceeași formă pentru procesele oscilatorii (Eq. 2 și 3) însă aici tăria oscilațiilor nu mai poate fi reglată printr-un singur parametru, ϕ . Tăria oscilațiilor precum și rapoartele dintre puterea frecvențelor asociate fiecărui ritm sunt determinate de factorii de scalare k_i și k_b (Eq. 4), ceea ce permite nuanțarea și controlul fin al aspectului oscilator.

Forma activității de fundal trebuie luată în discuție. Dacă în modelul inițial, procesul oscilator era tratat ca o probabilitate de descărcare conform căreia erau generate spike-urile, aici procesul continuu are de asemenea semnificație de EEG sau LFP și trebuie să reproducă caracteristicile acestor semnale. De aceea, tratarea procesului de fundal ca un proces oscilatoriu cu frecvență puternic variabilă într-un domeniu larg nu mai este neapărat suficientă și trebuie explorate alte forme pentru acest tip de activate. Un model mai potrivit este așa numitul „*zgomot roz*” al cărui caracteristică de $1/f$ reproduce un aspect bine cunoscut al spectrului datelor biologice [Bédard et al., 2006; Linkenkaer-Hansen et al., 2001]. La cealaltă extremă procesul oscilator poate fi generat direct din înregistrări cu ajutorul metodelor de generare a datelor surogat. Un exemplu în acest sens sunt metodele bazate pe distrugerea informației de fază: semnalul continuu este convertit în domeniul frecvență (transformata Fourier) unde informația de fază este distrusă iar apoi noul semnal este convertit înapoi în domeniul timp. Procesul oscilator astfel obținut păstrează intactă puterea oscilațiilor din diverse benzi de frecvență. Alte forme ale activității de fundal pot fi luate în considerare în funcție de situațiile concrete ce vor apărea pe parcursul proiectului.

3.2 Generarea datelor spiking

Relația dintre activitatea neuronilor individuali (spikin) și activitatea populației locale (LFP) din care fac parte este bine cunoscută în literatura de specialitate. De asemenea, se știe că activitatea EEG ia naștere din activarea unor populații relativ mari de neuroni care descarcă concomitent. Alinierea descărcărilor neuronilor individuali la ciclurile oscilațiilor din populație stă la baza modelului de generare a datelor spiking. Astfel, procesele oscilatorii descrise mai sus reprezintă funcții de probabilitate la care sunt aliniate descărcările artificiale [Mureșan et al., 2008]. Aceste descărcări trebuie să respecte de asemenea caracteristicile descărcărilor neuronale din datele pe care le modelează și ca urmare poziționarea exactă a fiecărui spike în timp ține cont nu numai de funcția de probabilitate cât și de caracteristic temporale fine ce pot fi măsurate [Moca et al., 2008] (e.g. caracteristicile de „burst”, perioada refractară, distribuția intervalurilor dintre spike-uri etc.). O astfel de procedură este tratată în detaliu în [Moca et al., 2008].

3.3 Aspecte finale

Modelul de generare a datelor artificiale pornește de la un model al cărui caracteristici sunt bine explorate [Moca et al., 2008; Mureșan et al., 2008] și urmărește extinderea lui astfel încât acesta să corespundă cerințelor acestui proiect. Mai precis, se urmărește generarea de date continue care să respecte caracteristicile înregistrărilor EEG și LFP și generarea de date discrete care să respecte caracteristicile descărcărilor neuronale. Accentul se pune pe reproducerea și controlul aspectului oscilator. Modelul trebuie dezvoltat iterativ în paralel cu metodele de noile metode de cuantificare a oscilațiilor și cu analiza datelor biologice.

4. Bibliografie

1. Bédard, C., Kröger, H., and Destexhe, A. (2006). Does the $1/f$ frequency scaling of brain signals reflect self-organized critical states? *Phys Rev Lett*, 97(11):118102.
2. Buzsáki, G. and Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679):1926–1929.
3. Linkenkaer-Hansen, K., Nikouline, V. V., Palva, J. M., and Ilmoniemi, R. J. (2001). Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci*, 21(4):1370–1377.
4. Melloni, L., Schwiedrzik, C. M., Rodriguez, E., and Singer, W. (2009). (Micro)Saccades, corollary activity and cortical oscillations. *Trends Cogn Sci*, 13(6):239–245.
5. Moca, V. V., Nikolić, D., and Mureşan, R. C. (2008). Real and modeled spike trains: Where do they meet? In Kůrková, V., Neruda, R., and Koutník, J., editors, *Proceedings of the 18th ICANN (2)*, volume 5164 of *Lecture Notes in Computer Science*, pages 488–497, Prague, Czech Republic. Springer.
6. Mureşan, R. C., Jurjuţ, O. F., Moca, V. V., Singer, W., and Nikolić, D. (2008). The oscillation score: an efficient method for estimating oscillation strength in neuronal activity. *J Neurophysiol*, 99(3):1333–1353.
7. Yuval-Greenberg, S., Tomer, O., Keren, A. S., Nelken, I., and Deouell, L. Y. (2008). Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron*, 58(3):429–441.

Director proiect,

Vasile Vlad Moca

