

國立臺灣大學生物資源暨農學院生物產業機電工程學系

碩士論文

Department of Bio-Industrial Mechatronics Engineering

College of Bioresources and Agriculture

National Taiwan University

Master Thesis

小鼠神經動作電位訊號分群
與訊號源定位演算法之研究

Algorithms for Spike Sorting and Source Localization of
Mice Neuron Signals

楊宏農

Hung-Nung Yang

指導教授：林達德 博士

Advisor: Ta-Te Lin, Ph.D.

中華民國 99 年 7 月

July, 2010

誌謝

當開始要在這一頁寫下什麼的時候，突然間大學和研究所的點點滴滴如走馬燈般在腦中慢慢、一幕幕流轉，鳳凰花開之時，不免也沾染些傷春悲秋之浩歎，夏至已將要過兩個月餘，不久就要披上冬天的灰幕，時至此刻，回想求學生涯十八年，竟是如此令人漸而不覺。細數經往之學習，一路上有許多良師益友的切磋琢磨，有幸能處在臺灣大學這樣學風自由的環境中成長。而在大學專題一年半間的敲敲打打、多方吸收，研究所兩年內的深入鑽研、夙夜匪懈中，有賴 林達德老師這麼長一段時間的引領與指導，在大小比賽中談笑用兵，在細微處細心斧正，在咪挺時口傳心授智、仁、勇三字奧義，並讓 405 實驗室充滿了歡樂與挑戰，一柔一剛地並進與砥礪，今天才能完成一本初窺學術殿堂的著作，小小地開花成果。

感謝 蔡孟利老師幫助我構築對生物腦內的想像，使我向這個不熟悉的領域有所涉獵和探想，在機器人之後，往更有智慧的腦端邁進，以及開發我控制動物大軍的野心；感謝 陳倩瑜老師一針見血、一語道破及一箭穿心式的觀點，讓我從慣有的思惟中醒悟。三位老師給我在研究之路的啟發，令我獲益良多。

待在 405 實驗室期間，感謝博班大學長小狸的督促和經驗傳承，實驗室才能有最強的戰力；感謝安智學長和我們一起學習、討論以及吃吃喝喝開懷大笑，祝你早日畢業；感謝小大、講歸不時回娘家的探望、遊玩和揪團，讓我更覺得 405 是個大家庭，感謝女王大大的修改和要求，才能讓我的口試 PPT、完稿更上一層樓，感謝貓人學長的佛心，肉身成聖，感謝信凱超威大學長總是讓我見證邏輯奇蹟的一刻 (Magic!!!)，以及核電廠至截稿前為止仍未爆炸 (Magic again!!!)；感謝朱倫成學長的提携和用心，我會銘記在心，感謝阿啾學長的網球之約，雖然你一直沒實現過。

405 實驗室的盃歡離合是我在研究所期間，不可或缺的精神糧食，我們一起競逐 TDK 大賽然後難堪完敗，但隔年接下了由田視覺的獎盃。感謝從大學到研究所

以來的戰友，生機第一帥場面哥東璋以及生機暴強強暴了的秋哥，那無日無夜的生活，那救火隊放鳥的經驗，那星期日產能最高的夜晚，那完敗無力的酒醉，那揮霍獎金的豪快，我們一起經歷一起熱血一起哀哀叫，現在都將是最美的回憶。當然這樣的經驗少不了學弟真男人默契一哥嘉鴻、神龍見首不見尾昶志以及語錄大師俞州的共同參與。我們的痛，你們最了解。實驗室男丁旺盛，獨缺格爾 (girl)，感謝實驗室學弟們曾經的幫助和說悶解憂。

謝謝其它實驗室的同袍戰友，404 實驗室砲哥一中、特別提一下直屬婉婷學妹、大鳥姐姐及其情人；305 實驗室亞斯伯格症卡洛特有球必應楊文策、只有一隻眼尚澤、cosplay 老胡，生機仔仔忠賢；生特好伙伴政穎、景儀、GG；405 實驗室只用 FB 聊天的慶茵學姐，永遠都在我附近出沒的易平及她口中的大胖，以及大大小小我這六年來所遇見的人事物。

唯有寫誌謝時才懂得謝天的真諦，但最後要感謝的是我的家人，爸爸辛苦的工作及回家時人生經驗開講，媽媽不時提醒我的身體健康，妹妹貼心的紙條，感謝你們的包容和生理心理上的支援，讓我無後顧之憂，完成大學及研究所的學業。

最後謹以此論文獻給我最親愛的各位師長、家人以及朋友們，謝謝你們一路上的支持和鼓勵。

摘要

本研究主要在探討以神經訊號 (spike) 為對象的分群演算法。神經訊號在無複合電位或連續激發放電時，假設神經元訊號波形各不相同，在此基礎下，以四聯電極 (tetrode) 為訊號接收儀器，將訊號拆解出波形解析度 (waveform resolution) 及空間解析度 (spatial resolution)。波形訊號往往受到生物體內複雜環境的干擾，因此，本研究針對波形進行線性度前處理，並在頻域上去除高頻雜訊，留下平滑訊號 (low-pass)，並放大波形中差異性 (difference) 較大的細節成分做為人工高頻，使得波形保留大部分的原形又能突顯變化較大的特徵，最後以主成分分析 (PCA) 降維，組成 LDPCA 特徵；空間解析度來自於神經訊號在空間中傳輸造成的衰減，因距離而有所不同。

神經訊號分群採用 AP (affinity propagation) 非監督式分群演算法，排除了主觀判斷。在低 SNR (3 dB) 的狀態下，分群正確率仍有 70% 以上，並且隨 SNR 上升正確率明顯改善，而傳統的 k-means 分群演算法卻無法隨 SNR 提升而進步。

而神經訊號分群的任務之一是要描述神經元活動的狀態，藉由掌握神經元放電的模式及頻率，即可推估出一指數機率模型配適的神經元發射訊號模式。在低 SNR 的狀態下，只要訊號數量能多於 50 個，即可以保證指數機率模型參數 μ 的錯誤率低於 20%。

最後本研究中嘗試解決共平面四聯電極無法定位神經元的問題，利用一虛擬位移，使得共平面的數值方法有解，模擬實驗證實在高 SNR 的環境中，可以看出訊號在 2 維平面上的散布狀態，而定位後的座標值和模擬神經元位置的平均均方根差可以小於 $25 \mu\text{m}$ ，有助於生物實驗人員判斷 AP 分群結果之優劣程度。

關鍵詞：四聯電極、特徵擷取、神經動作電位分群、神經訊號源定位

Abstract

This study has developed a clustering algorithm for spike sorting. It assumes that neuron signal waveform is different from each neuron when there is not overlapping and bursting in neuron signal. Based on the previous hypothesis, tetrode, which is an instrument detecting a neuron signal consisting of waveform resolution and spatial resolution. Waveform that is detected from a tetrode is consisting of neuron signals and noise. This study has pre-processed the linearity of tetrode waveforms, and filtered the signal out high frequency component which usually is noise. In order to amplify the difference between different neuron waveform, we further add the artifical detail component into the waveform in time domain. This process will output waveform with noise-reduced and detail-included. Finally, the principal component analysis (PCA) is applied to reduce number of dimensionality. The feature which is extracted from these previous methods is called LDPCA (low-pass difference PCA) feature. On the other hand, the spatial resolution is defined as the decay which is a result of spatial distance from neuron to tetrode based on signal transmitting model.

In clustering computing, an unsupervised clustering algorithm, affinity propagation (AP), is employed, and the result of this algorithm can output an objective clustering result. Even in low SNR environment (about 3 dB), the clustering accuracy is still higher than 70%, and the accuracy is getting better when the SNR is getting higher. Another clustering algorithm, k-means, can't improve the accuracy even in higher SNR environment (about 10 dB).

One of the advantages of the spike sorting is to express the model of neuron spikes firing. An exponential probability distribution and the main parameter μ can be used to describe the firing model. The false rate of μ is lower than 20% when the spike number is more than 50.

Excepting the developed clustering algorithm, the method of signal source localization based on planar tetrode signal has been developed. The co-planar tetrode is virtually shifted from the 2-D tetrode to 3-D tetrode in this method. The error of distance from localization can be considered as noise interference. In high SNR environment, we can clearly observe the distribution of the localized points. The root mean square error is less than 25 μm . The result shows that the method of localization can help biological researchers to estimate the performance of spike sorting result.

Keywords: tetrode, feature extraction, spike sorting, source localization



目錄

摘要	i
Abstract.....	ii
目錄	iv
圖目錄	vii
表目錄	xiii
第一章 緒論	1
1.1 前言	1
1.2 研究目的	2
第二章 文獻探討	4
2.1 神經細胞	4
2.1.1 神經細胞構造	4
2.1.2 神經動作電位訊號	6
2.2 神經訊號偵測	9
2.2.1 單電極	9
2.2.2 多電極	10
2.3 四聯電極神經訊號模型	14
2.4 神經動作電位訊號特徵擷取	15
2.4.1 主成分分析 (principal component analysis, PCA).....	16
2.4.2 獨立成分分析 (independent component analysis, ICA)	17
2.4.3 小波係數 (wavelet coefficient)	19
2.4.4 差分法 (finite difference).....	21
2.5 神經動作電位分群演算法	24
2.5.1 k-means 分群演算法.....	25
2.5.2 Affinity propagation (AP) 分群演算法	26

2.5.3 Self-organizing map (SOM) 分群演算法	28
2.6 神經訊號序列	30
2.7 神經動作電位訊號源定位	32
第三章 材料與方法	34
3.1 神經訊號擷取	36
3.2 神經訊號模擬	38
3.2.1 建立動作電位模板	38
3.2.2 雜訊	39
3.2.3 模擬神經訊號 SNR (signal-to-noise ratio) 之調整	41
3.3 神經訊號前處理	42
3.4 動作電位特徵擷取	44
3.4.1 低通濾波	44
3.4.2 人工高頻成分	45
3.4.3 主成分分析 (principal component analysis, PCA)	47
3.5 動作電位分群	48
3.6 動作電位分群之分析	49
3.6.1 混淆矩陣 (confusion matrix)	50
3.6.2 Dunn's index (Dunn, 1974)	52
3.6.3 Davies-Bouldin validation index (DBVI)	52
3.6.4 Adjusted Rand index	53
3.6.5 PBM index	55
3.7 神經訊號序列生成	56
3.8 動作電位訊號源定位	60
第四章 結果與討論	64
4.1 神經訊號模擬與分群演算	64

4.1.1 四聯電極之空間位置	64
4.1.2 神經元模擬	64
4.1.3 神經訊號模擬	67
4.1.4 模擬訊號之前處理	73
4.1.5 模擬訊號之動作電位特徵擷取	78
4.1.6 模擬訊號之動作電位分群	98
4.2 動作電位分群之分析	101
4.2.1 特徵擷取	101
4.2.2 分群演算法	105
4.3 神經訊號序列	117
4.4 神經訊號源定位	122
4.5 實際訊號分析	133
第五章 結論與建議	174
5.1 結論	174
5.2 建議	176
參考文獻	177

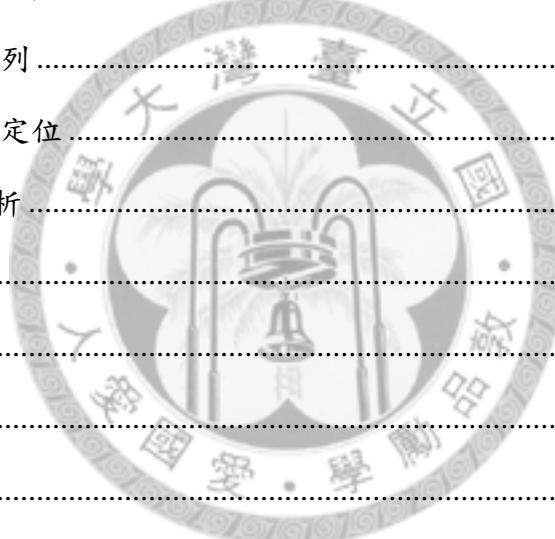


圖 目 錄

圖 2-1 神經細胞之基本構造 (參考自 Campbell 等人 (2003))	5
圖 2-2 突觸釋放傳導物質示意圖 (參考自 http://www.greenbrainassociates.co.uk/) .	6
圖 2-3 神經動作電位示意圖 (參考自 http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential)	7
圖 2-4 神經動作電位傳遞示意圖 (參考自 Campbell 等人 (2003))	8
圖 2-5 神經訊號偵測設備示意圖 (Lewicki, 1998)	9
圖 2-6 雙電極上的電訊號示意圖	11
圖 2-7 雙電極和兩顆相似波形的神經元距離示意圖	11
圖 2-8 具相似波形訊號之神經元模擬	12
圖 2-9 單電極上所收到 A 神經元 (左圖) 及 B 神經元 (右圖) 的訊號	13
圖 2-10 四聯電極上所收到 A 神經元的訊號	13
圖 2-11 四聯電極上所收到 B 神經元的訊號	14
圖 2-12 主成分分析示意圖	17
圖 2-13 雞尾酒會問題與 ICA 示意圖	18
圖 2-14 STFT 示意圖及時頻域解析度對照圖	20
圖 2-15 wavelet 示意圖及時頻域解析度對照圖	20
圖 2-16 一模擬之原始波形	22
圖 2-17 原始波形經差分處理之圖形, (a) 一階差分, (b) 二階差分, (c) 三階差分。	23
.....	23
圖 2-18 響應性和可用性示意圖	26
圖 2-19 SOM 網路架構示意圖	28
圖 2-20 電極上神經訊號時間序列 (第一列的訊號) 及神經元各自發射的時間序列	30
.....	30
圖 3-1 演算法區塊架構圖	34
圖 3-2 模擬訊號分析流程圖	36
圖 3-3 丘腦 (thalamus) 及其構造示意圖 (http://thebrainwiki.com/pmwiki.php)	37
圖 3-4 四聯電極構造圖 (NeuroNexus Technologies Inc).....	37
圖 3-5 人工建立之 32 種電位樣板	39
圖 3-6 小鼠腦區雜訊圖	40
圖 3-7 雜訊頻譜圖	41
圖 3-8 模擬神經動作電位訊號圖	42
圖 3-9 比例加權變化圖	46
圖 3-10 微分加權變化圖	46
圖 3-11 二維座標上的樣本點	50
圖 3-12 兩種分群結果之比較	50

圖 3-13 訊號發射間隔之 probability density function 機率模型圖	57
圖 3-14 訊號發射間隔之 cumulative distribution function 機率模型圖	58
圖 3-15 模擬一神經元之訊號發射間隔直方圖以及參數推估後之曲線擬合	59
圖 3-16 神經訊號序列生成及參數推估流程圖	59
圖 3-17 經虛擬位移 (shift) 後的四聯電極三視圖	60
圖 4-1 四聯電極在空間中的假想座標圖	65
圖 4-2 模擬 3 顆神經元在空間的分布圖	66
圖 4-4 訊號擷取示意圖	67
圖 4-6 4 顆神經元的原始訊號波形	68
圖 4-8 第 2 顆神經元在四聯電極上的訊號	71
圖 4-9 第 3 顆神經元在四聯電極上的訊號	71
圖 4-10 第 4 顆神經元在四聯電極上的訊號	72
圖 4-11 同樣尺度下觀察四聯電極訊號和 4 顆神經元相對關係圖	73
圖 4-13 4 顆神經元線性係數平均值之直方圖	75
圖 4-14 第 1 顆神經元 6 相關係數直方圖	76
圖 4-15 第 2 顆神經元 6 相關係數直方圖	77
圖 4-16 第 3 顆神經元 6 相關係數直方圖	77
圖 4-17 第 4 顆神經元 6 相關係數直方圖	78
圖 4-18 Butterworth 低通濾波器頻率響應圖	79
圖 4-19 小鼠腦中雜訊頻譜圖	80
圖 4-20 Butterworth 低通濾波器不同的截止頻率	80
圖 4-21 第 1 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果	82
圖 4-22 第 2 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果	83
圖 4-23 第 3 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果	85
圖 4-24 第 4 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果	86
圖 4-26 第 2 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖	90
圖 4-27 第 3 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖	91
圖 4-28 第 4 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖	93
圖 4-30 各神經元原始訊號在不同截止頻率濾波後加權 10 倍訊號相關係數比較圖	95
圖 4-31 4 顆神經元訊號經 PCA 降維後波形特徵資訊圖	96
圖 4-32 4 顆神經元訊號經 PCA 降維後空間資訊圖	97
圖 4-33 分群演算法遞迴及網路相似度變化圖	99
圖 4-34 各特徵分群後 accuracy 比較圖	103
圖 4-35 各特徵分群後 adjusted Rand index 比較圖	103
圖 4-36 SS 及 LDPCA 分群結果 DBVI 值比較	104
圖 4-37 k-means 未預選中心和預選中心的分群 accuracy 比較圖	104
圖 4-38 由 adjusted Rand index 評估 AP 演算法阻尼因子	106

圖 4-39 adjusted Rand index 標準差和 AP 演算法阻尼因子	107
圖 4-41 DBVI 標準差和 AP 演算法阻尼因子	108
圖 4-42 N 顆神經元之準確率平均值及標準差 (50 次測試下)	111
圖 4-43 N 次測試之準確率平均值及標準差	111
圖 4-44 N 次測試下所需時間	112
圖 4-45 不同 SNR 下準確率平均值及標準差	113
圖 4-46 每個細胞元平均發射訊號數之準確率平均值及標準差	113
圖 4-48 不同群數預設下 k-means 和 AP 分群演算法的 DBVI	115
圖 4-49 k-means 和 AP 分群準確率比較圖	116
圖 4-50 不同發射頻率經 50 次模擬實驗後預設發射頻率和分群後發射頻率之方盒圖	118
圖 4-51 不同發射頻率經 50 次模擬實驗後參數推估值 μ 之錯誤率方盒圖	119
圖 4-52 模擬一次 4 顆神經元所發射之神經訊號時間序列	120
圖 4-53 4 顆神經元神經訊號分群後之時間序列	120
圖 4-54 4 顆神經元所發射之神經訊號時間間隔直方圖	121
圖 4-55 4 顆神經元神經訊號分群後之時間間隔直方圖	121
圖 4-56 模擬實驗之定位結果 (每顆神經元發射訊號數目為 100 個)	124
圖 4-57 模擬實驗目標函式修正之定位結果 (每顆神經元發射訊號數目為 100 個)	125
圖 4-58 模擬實驗之定位結果 (每顆神經元發射訊號數目為 500 個)	126
圖 4-59 模擬實驗目標函式修正後之定位結果 (每顆神經元發射訊號數目為 500 個)	127
圖 4-60 一般定位法在各 SNR 下所保留的訊號比例	128
圖 4-61 一般定位法經目標函式修正後在各 SNR 下所保留的訊號比例	128
圖 4-62 一般定位法在各 SNR 下的平均均方根差	129
圖 4-63 一般定位法經目標函式修正後在各 SNR 下的平均均方根差	129
圖 4-64 一般定位法在 $SNR=10$ dB 時偏移量所造成的均方根差	130
圖 4-65 一般定位法在 $SNR=50$ dB 時偏移量所造成的均方根差	130
圖 4-66 一般定位法在 $SNR=100$ dB 時偏移量所造成的均方根差	131
圖 4-67 目標函數修正定位法在 $SNR=10$ dB 時偏移量所造成的均方根差	131
圖 4-68 目標函數修正定位法在 $SNR=50$ dB 時偏移量所造成的均方根差	132
圖 4-69 目標函數修正定位法在 $SNR=100$ dB 時偏移量所造成的均方根差	132
圖 4-70 一般定位法座標點及目標函數修正定位法在分群後之 DBVI 值	133
圖 4-71 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號前處理之前的原始訊號	134
圖 4-72 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號經前處理後之訊號	135
圖 4-73 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號分群結果圖	135
圖 4-74 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	136
圖 4-75 第一對實驗實驗組的第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖及參數推估	

.....	136
圖 4-76 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號經目標函式修正定位法結果	137
.....	137
圖 4-77 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號分群結果	142
圖 4-78 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號分群結果	142
圖 4-79 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號分群結果	143
圖 4-80 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號分群結果	143
圖 4-81 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號分群結果	144
圖 4-82 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號分群結果	144
圖 4-83 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號分群結果	145
圖 4-84 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號分群結果	145
圖 4-85 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號分群結果	146
圖 4-86 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號分群結果	146
圖 4-87 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號分群結果	147
圖 4-88 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號分群結果	147
圖 4-89 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號分群結果	148
圖 4-90 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號分群結果 (只分出一群)	148
圖 4-91 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號分群結果	149
圖 4-92 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號分群結果	149
圖 4-93 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	150
圖 4-94 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	150
圖 4-95 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	151
圖 4-96 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	151
圖 4-97 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	152
圖 4-98 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	152
圖 4-99 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	153
圖 4-100 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	153
圖 4-101 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	154
圖 4-102 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	154
圖 4-103 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	155
圖 4-104 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	155
圖 4-105 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	156
圖 4-106 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	156
圖 4-107 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	157
圖 4-108 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號發射時間點直方圖	157
圖 4-109 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	158
圖 4-110 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	158
圖 4-111 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	159

圖 4-112 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	159
圖 4-113 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	160
圖 4-114 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	160
圖 4-115 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	161
圖 4-116 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	161
圖 4-117 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	162
圖 4-118 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	162
圖 4-119 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	163
圖 4-120 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	163
圖 4-121 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	164
圖 4-122 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	164
圖 4-123 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	165
圖 4-124 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖	165
圖 4-125 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號定位圖	166
圖 4-126 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號定位圖	166
圖 4-127 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號定位圖	167
圖 4-128 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號定位圖	167
圖 4-129 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號定位圖	168
圖 4-130 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號定位圖	168
圖 4-131 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號定位圖	169
圖 4-132 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號定位圖	169
圖 4-133 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號定位圖	170
圖 4-134 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號定位圖	170
圖 4-135 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號定位圖	171
圖 4-136 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號定位圖 (只看得見一群)....	171
圖 4-137 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號定位圖	172
圖 4-138 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號定位圖	172
圖 4-139 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號定位圖	173
圖 4-140 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號定位圖	173

表 目 錄

表 3-1 相關係數與相關程度對照表	43
表 3-2 Confusion Matrix 示意圖	51
表 3-3 Rand index 分割示意表	54
表 4-1 四聯電極在空間中的假想座標值	65
表 4-2 模擬之 4 顆神經元相關資訊	69
表 4-3 模擬之 4 顆神經元與四聯電極之距離	69
表 4-4 模擬之 4 顆神經元空間衰減比例	69
表 4-5 模擬之 4 顆神經元和分群結果之 Confusion Matrix	99
表 4-6 模擬之 4 顆神經元之 Sensitivity	100
表 4-7 未經濾波及特徵加權之模擬 4 顆神經元分群結果	100
表 4-8 未經濾波及特徵加權之模擬 4 顆神經元之 Sensitivity	101
表 4-9 第一種情況模擬及分群結果	108
表 4-10 第二種情況模擬及分群結果	109
表 4-11 第三種情況模擬及分群結果	110
表 4-12 定位實驗模擬之神經元的空間座標	122
表 4-13 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號不同線性度閾值下之分群結果	137
表 4-14 第一對實驗之實驗組：小鼠足部碰觸訊號分群結果	140
表 4-15 第一對實驗之控制組：小鼠足部未碰觸訊號分群結果	141
表 4-16 第二對實驗之實驗組：小鼠足部碰觸訊號分群結果	141
表 4-17 第二對實驗之控制組：小鼠足部未碰觸訊號分群結果	141

第一章 緒論

1.1 前言

動物神經元的活動與機制一直是相當吸引人的課題，生物學家自從 18 世紀以降已陸續解開了神經元的結構、能量運作轉移以及訊號傳遞機制等等微觀角度的生理特徵及行為，這些生理上的活動，有助於人類去了解更多疾病的成因、動物行為的解讀，進而助益於生物體神經訊號障礙而導致的種種問題或疾病。過去研究人員大多還是採用非侵入式的探測法來觀察腦部行為，例如：核磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)，這些方式雖然可以得到腦部活動的趨勢並且得到了一些實際應用的例子，但仍然屬巨觀的角度，腦部內思考或感覺的運作是神經元細胞交互作用，要了解大腦真正運作的模式，仍需要解讀神經訊號，而最直接的方式則為插入記錄電極，擷取神經動作電位 (spike) (Buzsáki, 2004)。

大腦中的神經細胞成千上萬，相互之間會有訊息傳遞的相關性，早年使用單根電極來偵測小鼠大腦訊號，在 Buzsáki 的研究中，電極可偵測範圍內 (約半徑 50 μm) 約有 100 顆神經細胞，電極遠處的細胞活動可能會干擾欲收集範圍內的訊號，甚至造成動作電位的重疊，另外雜訊可能來自於大腦電場的浮動或是生活環境中的電磁波干擾，雖然雜訊並不足以影響神經元的交互作用，但由於整體訊雜比過低，約在 1~3 之間，使得研究人員難以辨識記錄電極所收集到的電訊號，因此降低雜訊的干擾是一個重要的課題。早期記錄電極為單一電極 (Brock *et al.*, 1952)，雖然製造簡單便宜，但卻存在相似神經訊號容易誤判為同一神經元的問題，近年因為微機電技術發展迅速，目前採用的是印刷電路多電極策略，可增加空間上的資訊，理論上拆解複合訊號至少需要四個電極，因此在本研究中我們採用的是四聯電極 (tetrode)。

神經細胞以動作電位做為訊號傳遞的媒介，因此不同的動作電位序列或波形即可能代表不同的意義，記錄電極能同時得到波形以及空間資訊，而神經動作電

位分群 (spike sorting)，則是建立在不同神經元細胞各有獨特波形的假設上 (Fee *et al.*, 1996)，將時間序列上收集到的各個神經元之訊號，分群後復歸回個別神經元訊號的步驟，如此才能進一步預測神經元的工作模式，幫助我們了解神經元之間的相互反應。

1.2 研究目的

為了在微觀下研究神經細胞特性，現代的實驗更需要長時間在活體的狀況下長時間記錄神經活動。目前所使用之四聯電極即在活體的情況下記錄其神經細胞的電位訊號，而四聯電極的優點在於減少波形因空間距離的干擾而造成的分群錯誤 (McNaughton *et al.*, 1983)。

動物實驗中往往需要藉助實驗人員的經驗來判斷分群的優劣程度，但往往因資料代表性不足而影響解讀，缺乏較為客觀的結果。相較於人工判讀，自動分群演算法的優點在對於不同維度的資料點，在頻域上嘗試截斷雜訊的干擾，擷取其時域上的差分特徵，接著進行 PCA 降維，同時保有波形和空間的特徵資訊而進行分群。資料的特徵不必遷就於人工判讀需求而被過分壓縮，才能在分群時展現其代表性，分群的演算法在過去幾年已有長足發展 (Xu and Wunsch, 2005)，能夠提供足夠的分群工具以互相比較分群結果，可節省人力物力於動物實驗。在本論文中我們將利用幾項分群指標來評定分群的成效和準確性，以提供一個客觀的標準。最後分群的結果可將相似度高的波形分為同類，理論上同一神經元發射之波形基本上相同，因空間而造成的波形衰減也會類似，利用此一特性，可反推出訊號源在空間中的分布狀況。定位訊號源有助於某些疾病長期監測特定神經叢集，另外可提供做為研究空間分布與神經訊號間傳遞關係的依據。

由於實際動物實驗所取得的神經動作電位訊號耗時耗力，並且需要在分群後以人工判斷分群的正確性，因此本研究先以模擬之神經訊號進行演算法之探討，最後再以實際的四聯電極訊號行驗證及對照分析。模擬訊號根據指數衰減模型

(Rall, 1962)，我們可利用幾個特定的神經訊號模版 (template) 來模擬不同波形的神經訊號，加上由小鼠腦區取出的真實隨機訊號合成一模擬訊號，藉此來測試分群演算法分群運算結果的準確性，以及訊號源空間中分布狀況的預測。一旦人工訊號的分群結果能合乎預期，則可應用於真實小鼠腦內的訊號分群，以利生物學家解析神經動作電位訊號序列 (spike train) 做更進一步的生理意義解釋。

基於上述所述之理由，本論文的研究目的在於透過模擬訊號的資訊全知優點，建立一套神經訊號分群和訊號源定位的演算法，並實際應用於真實小鼠腦內訊號分群與訊號源定位，其實作步驟可簡列如下：

- (1) 製作人工神經動作電位模版並加入實際雜訊訊號模擬真實神經訊號。
- (2) 配合特徵使用自動化的分群演算法進行分群。
- (3) 以各項指標評估分群成效。
- (4) 神經動作訊號源的定位。
- (5) 實際應用於小鼠腦區所擷取之訊號，並得到合理正確的分群及定位結果。



第二章 文獻探討

2.1 神經細胞

神經細胞為生物體內傳達訊息的特化細胞，除了一般細胞所具有的基因、代謝機制以及胞器外，為了能處理訊息，發展出多樣特異性，在結構上布滿神經突起的延展及分枝，細胞膜上的化學訊號、電訊號傳遞，以接力的形式傳導訊息而又不會有訊號衰減的問題。為了了解複雜的神經網絡及訊號傳遞機制，可以先從單一神經元個體入手，了解其生理特化之構造及功能，本節將就其形態及傳遞機制作介紹：

2.1.1 神經細胞構造

生物體中的神經細胞構造會因為訊號傳遞和接收的需要，而特化出差異甚大的形狀，甚至可以依突起數目的不同而做分類，運動神經元、感覺神經元等等各有顯著差異。儘管神經元各有其特化的形態，大多數的神經元依然保有一些共同的生理特性。如圖 2-1 所示，一個基本的神經元包含了細胞本體 (soma)、樹突 (dendrite)、軸突 (axon)、髓鞘 (myelin sheath) 及兩兩神經元接觸端點的軸突末梢 (axon terminal button)，稱之為突觸 (synapse)。神經細胞本體的作用主要是進行如同一般細胞活動的代謝機能，其中內含了一般細胞常有的胞器，如細胞核 (Nucleus)、粒腺體 (mitochondrion)、內質網 (endoplasmic reticulum, ER)、核糖體 (ribosome)、高基氏體 (Golgi body)、溶體 (lysosome)... 等等。細胞本體負責蛋白質的合成、能量的輸送等功能，是維持細胞生命的核心。胞器處於胞液 (cytosol) 中，胞液中含有鹽類離子，例如：鉀 (K^+)、鈉 (Na^+)、氯 (Cl^-)、鎂 (Mg^{2+}) 等，外覆有細胞膜 (cell membrane)，是一層具有選擇性通透的薄膜，可供離子及物質進出，對神經細胞而言，膜電位的變化和訊息的傳遞具有重大的關係 (Lodish *et al.*, 1999)。

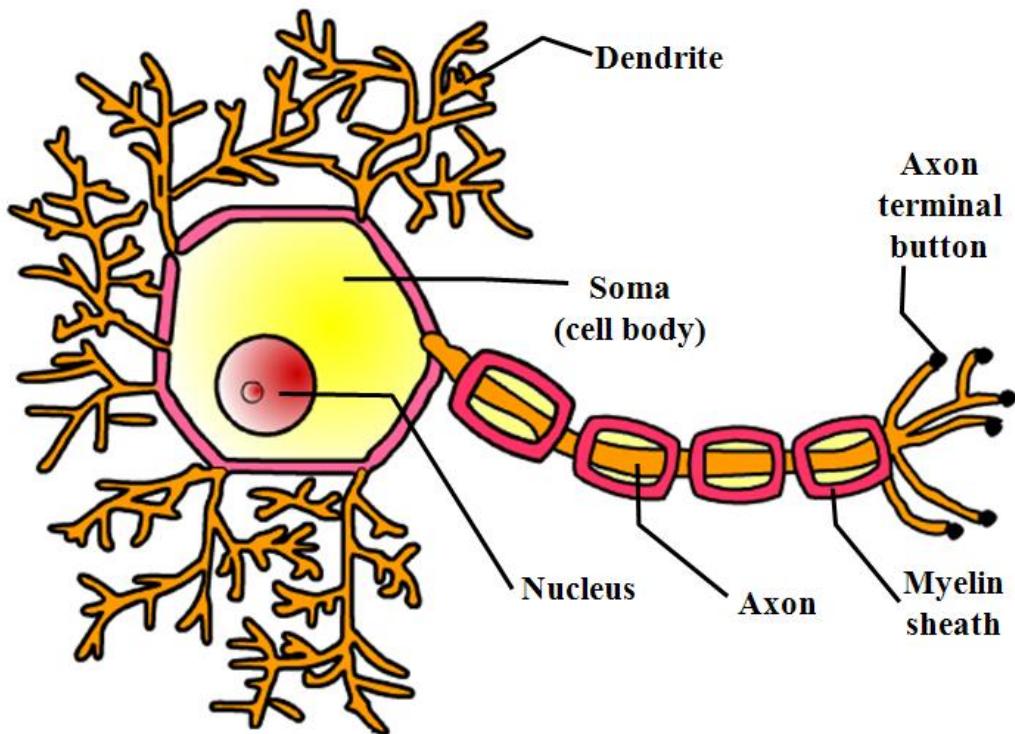


圖 2-1 神經細胞之基本構造 (參考自 Campbell 等人 (2003))

相對於一般細胞，神經細胞有三個特化的部分，分別是樹突、軸突以及突觸。樹突是由細胞體延伸出較粗的突起，交織成複雜如樹枝狀的分枝，提供巨大的表面積以接受來自於其他神經元的訊息。

軸突分成三個部分，軸突丘 (axon hillock)、軸突體和軸突終端 (axonal terminal)。軸突由細胞本體凸出延伸而來，軸突丘就是軸突和細胞本體連結的地方，軸突體外覆一層絕緣的髓鞘，可避免訊號受到外界干擾，可以觀察到軸突體每隔一段間距就有個無髓鞘包覆的小節區，稱為蘭氏結 (node of Ranvier)，長度約為 $1 \mu\text{m}$ 。跳躍傳導學說認為，在蘭氏結區的電阻要遠小於髓鞘區段，神經動作電位發生時，往往會沿著軸突在蘭氏結上形成迴路傳遞，可以增加傳遞的速度，最快可達 150 m/s ，假若失去髓鞘的絕緣性，神經的傳導速度則約只有 5 m/s (Campbell *et al.*, 2003)。軸突的終端呈樹枝狀分叉，末梢處稱為突觸，是神經訊息傳導的出口。一個典型的神經元約具有 1000 至 10000 個突觸，釋放訊息者為突觸前細胞，接收訊息者稱為突觸後細胞，兩細胞之間形成突觸間隙，約在 20 至 30 nm 之間，一旦神經電子電位的訊號傳導到突觸前細胞，會使得突觸釋放化學傳導物質，當擴散

經過突觸間隙由突觸後細胞受體接收到並受到活化，將會引起下一個神經細胞動作電位的產生。如圖 2-2 所示，神經傳導物質一般貯存於突觸前細胞的囊泡內，囊泡藉由細胞膜上的外飲作用融合消解，而釋放神經傳導物質。

神經訊息的傳導並不限於樹突為接受者，軸突為傳遞者這種單一傳輸的模式，訊號可以在細胞本體、樹突、軸突之間藉由突觸的作用互相傳遞（左，2003）。

Synapse

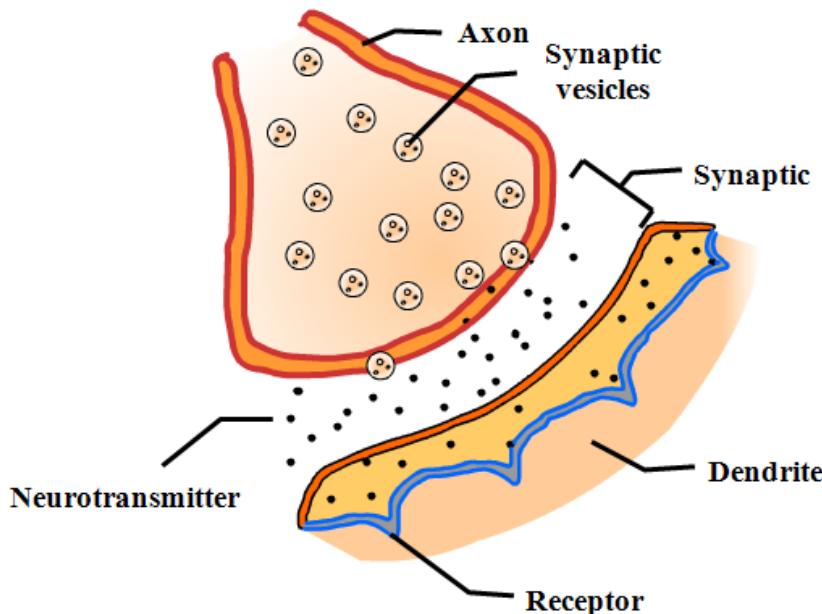


圖 2-2 突觸釋放傳導物質示意圖（參考自 <http://www.greenbrainassociates.co.uk/>）

2.1.2 神經動作電位訊號

神經動作電位的發生是一連串化學能轉電能的經過，在無衝動刺激時期，神經細胞膜內的電位低於膜外的基準電位約 -70 mV ，此時的膜內電位稱為靜止電位 (resting potential)，這是來自於神經細胞膜本身的作用，細胞膜上有些通道 (channels) 及幫浦 (pumps) 能夠調節物質的進出，例如：靜止時期的細胞膜對 K^+ 離子的通透性遠大於 Na^+ 離子。 Na^+ 離子在膜外的濃度大於膜內而且幾乎是無法通過細胞膜進入膜內；相反的是 K^+ 離子在膜內的濃度會高於膜外，並且能夠自由進出細胞膜。一旦有 K^+ 離子因為濃度差的關係產生一向外流失的動力，這也就意味

著膜外的正電荷會漸漸比膜內多，造成一個不均勻的電位分布直到電荷抗拒力和濃度差動力形成平衡，令膜內外保持一穩定的電位差，也就是靜止電位。靜止電位的保持是為了在神經衝動時造成電位改變所做的準備，如圖 2-3 所示，在靜止時期，膜內電位保持在靜止電位狀態，一直到神經衝動從外部傳來，膜內電位會漸漸上升，直到超過一定的閾值（例如： -55 mV），才會被確定此外來的電位衝動屬於神經動作電位，否則會被判定為外部電場干擾而回到最初的靜止電位（如圖中的 failed initiations）。一旦被判定為神經衝動，此時細胞膜對 Na^+ 離子的通透性大增，使得 Na^+ 離子進入細胞，膜內電位會急速上升，稱為去極化（depolarizing）。當電位達到一定的準位， Na^+ 離子的入膜通道再度被關閉， K^+ 離子大量被送到膜外，此時稱為再極化（repolarizing），電位快速下降到一個過極化的電位，接著細胞的鈉鉀幫浦會消耗細胞能量，將 Na^+ 離子及 K^+ 離子分別運送到膜外及膜內，細胞膜漸漸回到靜止電位完成神經動作電位的傳導（Campbell *et al.*, 2003），圖 2-4 是納鉀幫浦及神經傳遞在細胞膜上運作的示意圖。

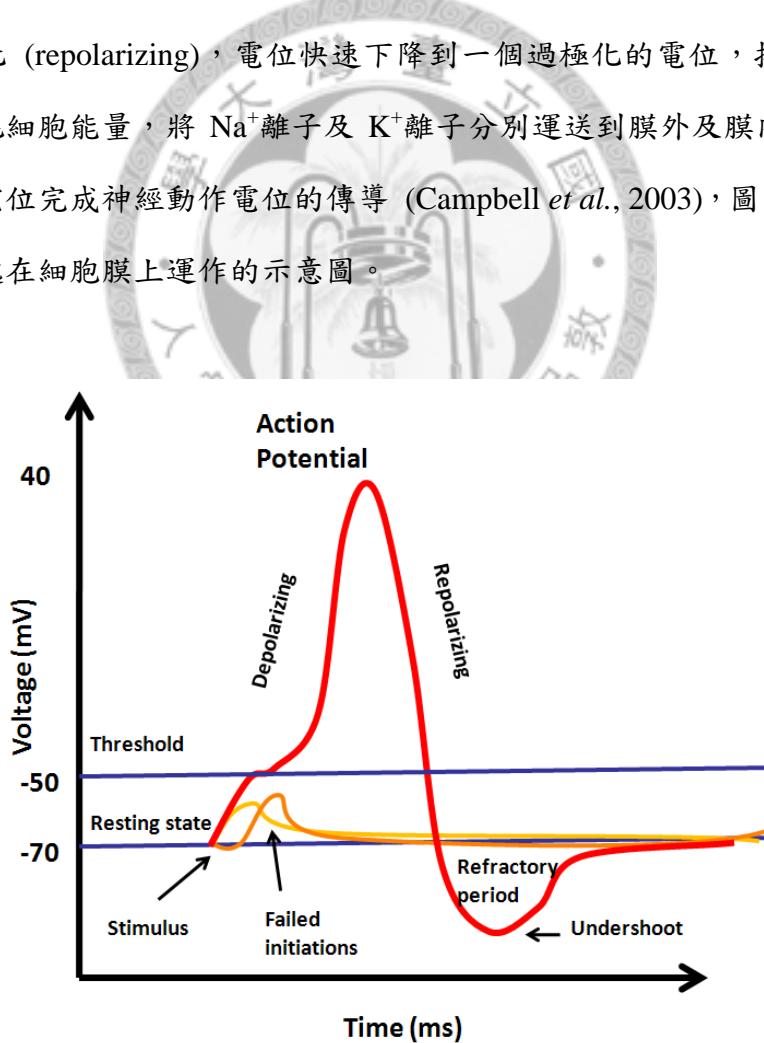


圖 2-3 神經動作電位示意圖（參考自 http://en.wikipedia.org/wiki/Action_potential）

一般來說神經動作電位傳遞遵循三個原則 (左, 2003)：

- (1) 全有全無制 (all or none)：只要超過閾電位就可引發傳遞，相反則否。
- (2) 訊號沿軸突單一方向傳遞。
- (3) 神經動作電位傳遞過程中不會衰減。

而傳遞完成到下一次再被活化，細胞膜需要一段回復到靜止電位的休息時期，稱為不應期 (refractory period)，因此，神經動作電位發射有限制，至少需要 2 ms 才能完成一次，所以頻率不超過 500 Hz，不同的神經細胞理論上會有不同的動作電波形及發射頻率，也因此才有不同的差異度能夠做為分群的依據。

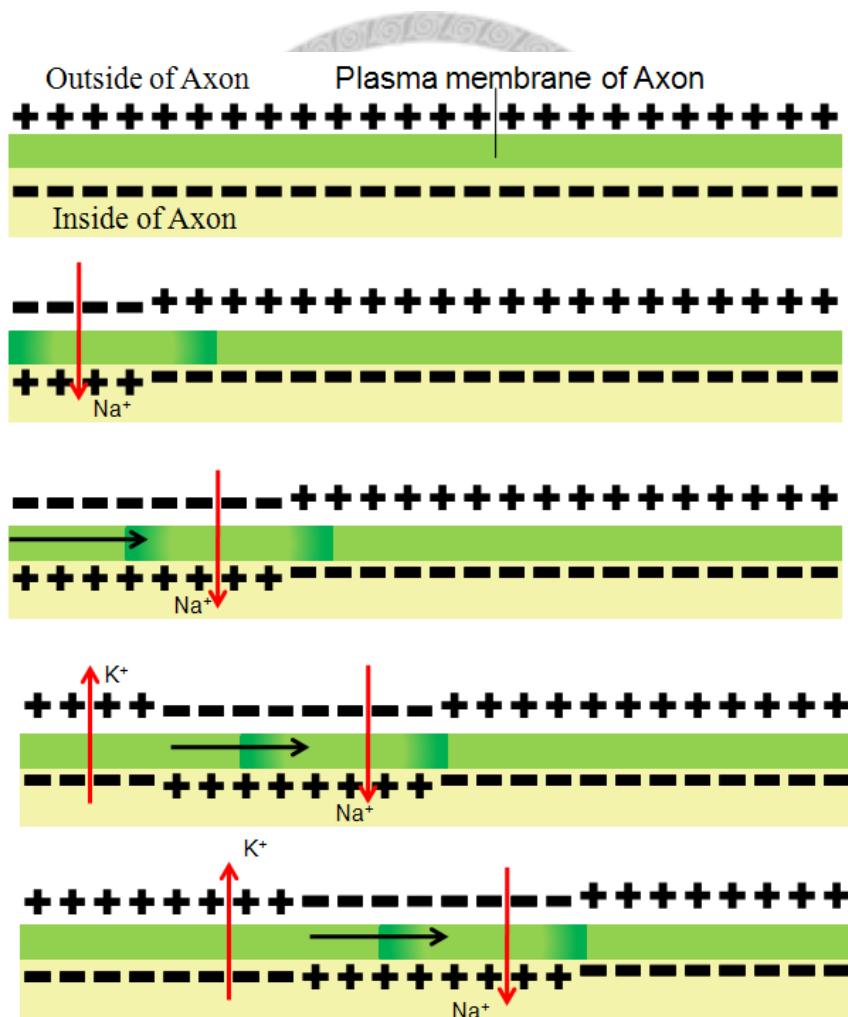


圖 2-4 神經動作電位傳遞示意圖 (參考自 Campbell 等人 (2003))

2.2 神經訊號偵測

1791 年義大利生物學家 Luigi Galvani 發現在死青蛙身上架起一條導線，青蛙會出現痙攣的現象，就是因為生物體本身就富含電解液，導線使得生物體內產生了電流。早期生物學家以單電極收集訊號並經由放大器放大訊號，接著經過一些前處理如濾波，去除不必要的雜訊，接著以類比數位轉換器 (A/D converter) 轉換成數位訊號，適合電腦等設備做下一步資料處理，如圖 2-5 所示 (Lewicki, 1998)。

在本研究中，軟體上對於神經動作電位的偵測主要是閾值偵測法，對於某個超過閾值的時間點，收集前 7 個時間點及後 24 個時間點的電位值，一筆完整的神經動作電位由 32 個時間點上的電位值組合而成。

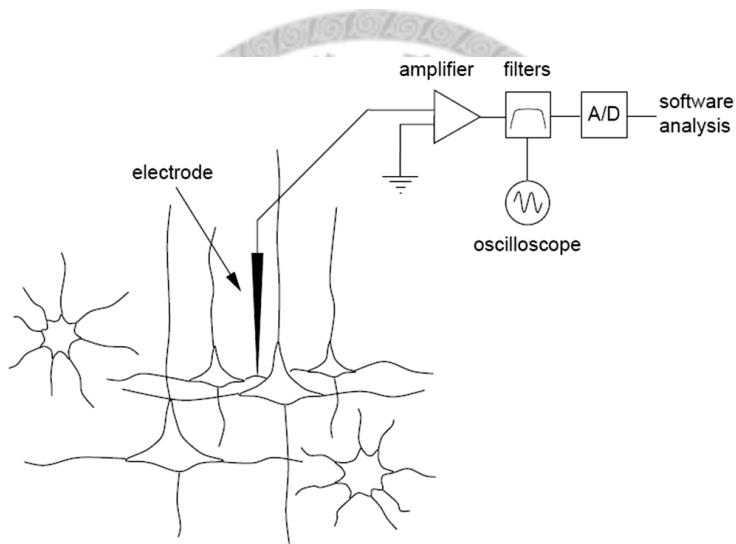


圖 2-5 神經訊號偵測設備示意圖 (Lewicki, 1998)

以下將介紹硬體上收集電位最常見的兩種設備：單電極及多電極。

2.2.1 單電極

單電極的製作方式簡易，過去以極細導線做為記錄電極，在微機電技術發明之後，電極對於實驗體的傷害愈小，愈不容易影響實驗結果，但單電極所記錄的波形常會受到電極本身型態的影響，例如：電極尖端若為珠狀，所記錄結果和子彈狀尖端電極就有所差異。總體而言，尖端愈大愈容易記錄到多個細胞的訊號，但大量的訊號可能使得分群的解析度變低，或使得分群不易，因此，較不利於觀測特定區域的神經細胞訊號；相反地，尖端愈細，雖然利於偵測小範圍內的神經

訊號，但能偵測到的周邊神經元相對較少，或因訊號過於衰減，而淘汰可能是神經動作電位的訊號 (Lewicki, 1998)。

2.2.2 多電極

由於微機電技術及積體電路技術的成熟，可以將多根電極嵌合在同一根探針上約 $20\text{ }\mu\text{m}$ 的相對距離而不會接觸，在空間中能得到較單電極高的解析度。早期的實驗室研究是以兩根鐵弗龍 (Teflon) 包覆絕緣的電極互相纏繞而製作成的多電極，實驗結果發現兩根電極上所收集到的電訊號在某些時間點有明顯差異。以下以圖 2-6 來說明一個雙電極之訊號接收。兩個電極分別稱為電極 A 及電極 B，同一時間區段兩根電極各自會記錄一筆神經動作電位訊號，若單只觀察電極 A 上的電位訊號，很容易就會認為在時間區段 t_1 與時間區段 t_2 所偵測的兩筆電訊號為相同或相似訊號，但參照電極 B 上同一時間區段 t_1 及 t_2 的訊號波形，發現在電極 B 上記錄的波形有顯著差異，代表時間區段 t_2 的訊號可能和時間區段 t_1 上的訊息無關。假設電極 A 和電極 B 的訊號皆來自同一神經元所發出，那麼無論在電極 A 上或電極 B 上，波形應該要相似，這個原因以下將做簡單說明。

圖 2-7 為雙電極和兩顆相似波形的神經元距離示意圖，兩顆神經元和電極 A 的距離相同，因此由電極 A 的訊號來看，此二神經元會被視為同一顆，但由電極 B 的角度來看，電極 B 和兩顆神經元的距離不同，空間的差異性就會突顯出來，使得波形的振幅有所差異。

若只建立在單電極資訊上，很容易就會被波形結果誤導，因此多電極能提供更高解析度。McNaughton 等人 (1983) 及 Gary 等人 (1995) 分別使用了雙電極及四聯電極 (tetrode) 做為硬體偵測設備，並且證實分群的結果優於單電極的偵測，並解決了連續動作電位導致波形變形的現象。本研究所採用的電極為四聯電極，由四根電極為一組，在同一時間點上記錄到的神經動作電位具有四筆資料，由於神經訊號源至各電極距離不同，波形亦會有不同程度的衰減或變形，此種歧異度可以增加特徵的擷取優劣程度，並且對於辨別特徵的分群演算法結果亦有提升。

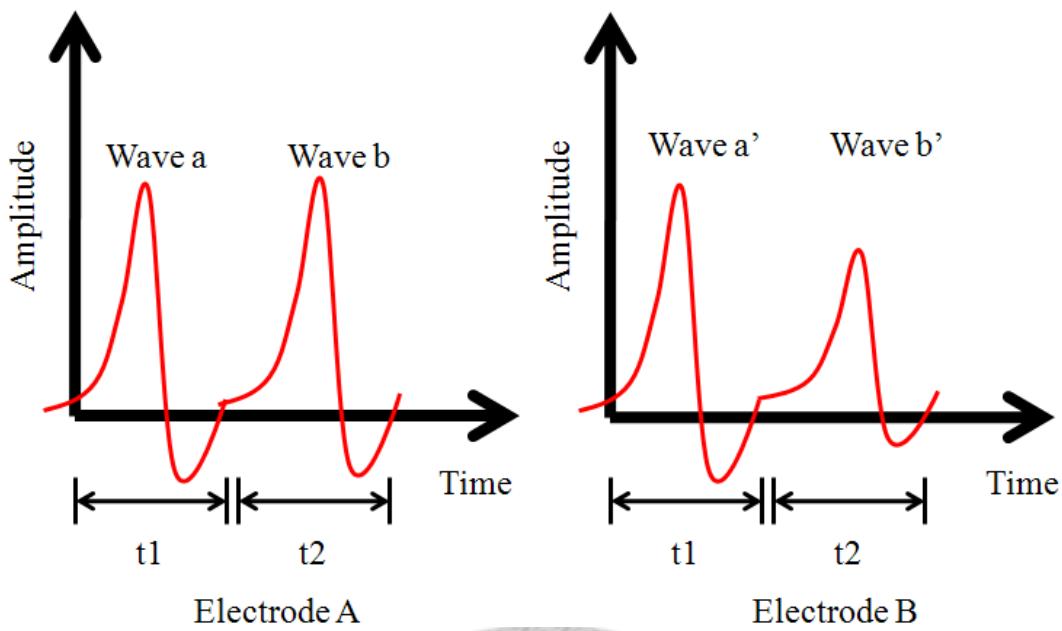


圖 2-6 雙電極上的電訊號示意圖

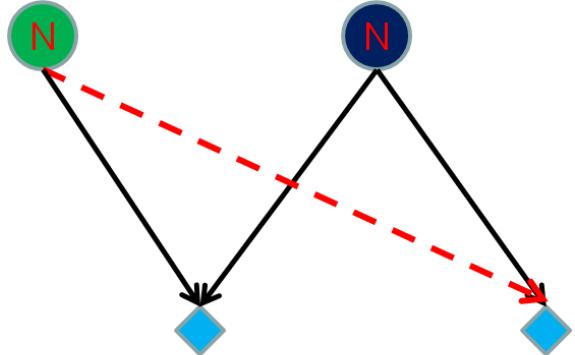


圖 2-7 雙電極和兩顆相似波形的神經元距離示意圖

圖 2-8 為兩顆發射相似波形的神經元。為了更進一步闡述四聯電極的優點，我們假設有兩顆神經元 A 及 B 的神經訊號波形完全一樣，並且暫時不考慮雜訊的影響，如果在相同的條件下傳播到單電極，波形理論上也會相同。若考慮到空間的分布，由於空間造成的衰減，會使得波形振幅有差異，但基本上不會改變波形，比較單電極所接收 B 神經元之訊號，不難發現 A 神經元及 B 神經元即使經過了空間衰減，波形仍然非常相似，即使是生物學家亦可能將圖 2-9 中左圖和右圖判斷為同一神經元所發射。如果現在將偵測設備以四聯電極來取代，則四聯電極上每根

電極都和神經元有一相對空間位置，理論上至少需要四個方程式，方可求解空間座標 x , y , z 及神經元原始訊號等四個未知數。四聯電極可以滿足反求空間位置，同時提供空間及波形的解析度，如圖 2-10 及圖 2-11 所示，雖然在電極 1 上的波形相似而且衰減比例相當，但在其他的電極上，明顯可看出衰減比例大相逕庭，代表空間中兩神經元對同一電極的距離不同，由此可以突顯出存在兩個神經元的事實，而使得分群更加可靠。

四聯電極可以提供時間上的解析度，藉由不同神經元的發射序列，解析神經動作電位和大腦指令的關係，因為大腦的活動常是神經元互相抑制、活化的結果，因此分群有助判別波形類別，同時也可以知道訊號發生順序；四聯電極亦可提供空間上的解析度，辨別波形的特徵，解決波形變形產生的混淆；四聯電極可藉其空間中分布的相對距離配合求解訊號源，藉由四個圓的交集定位訊號源。因此我們採用四聯電極以作為研究之硬體設備。

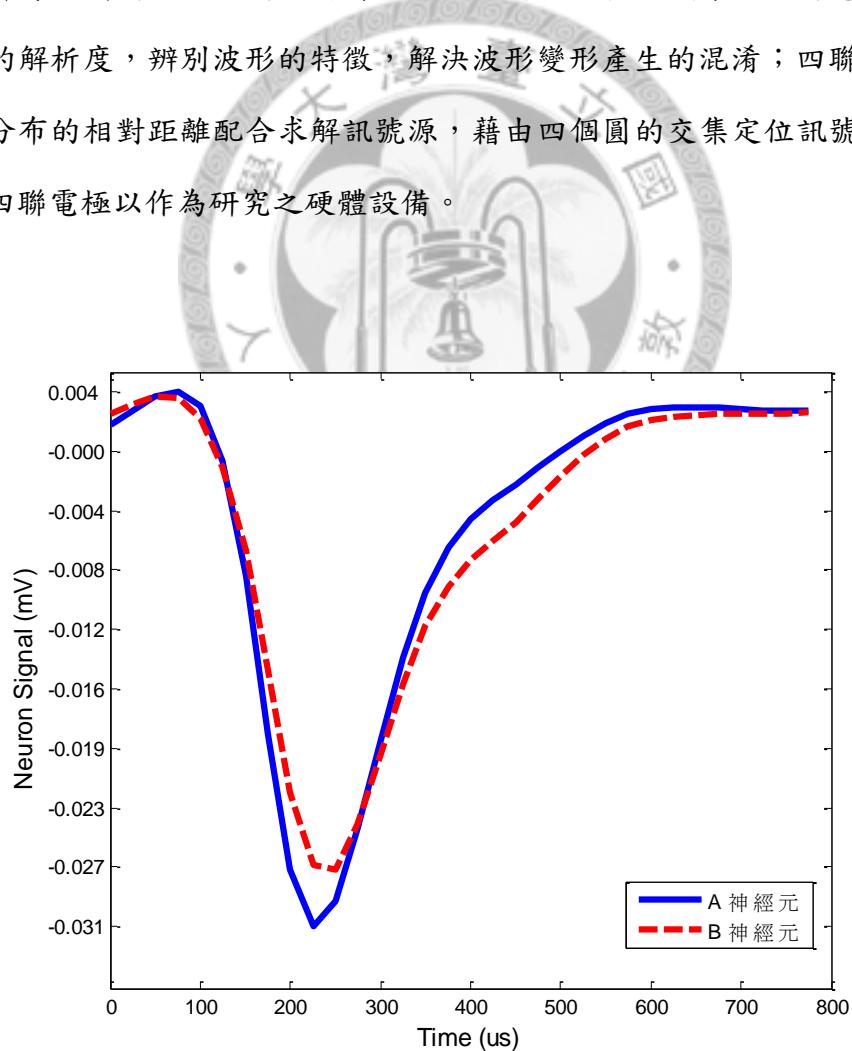


圖 2-8 具相似波形訊號之神經元模擬

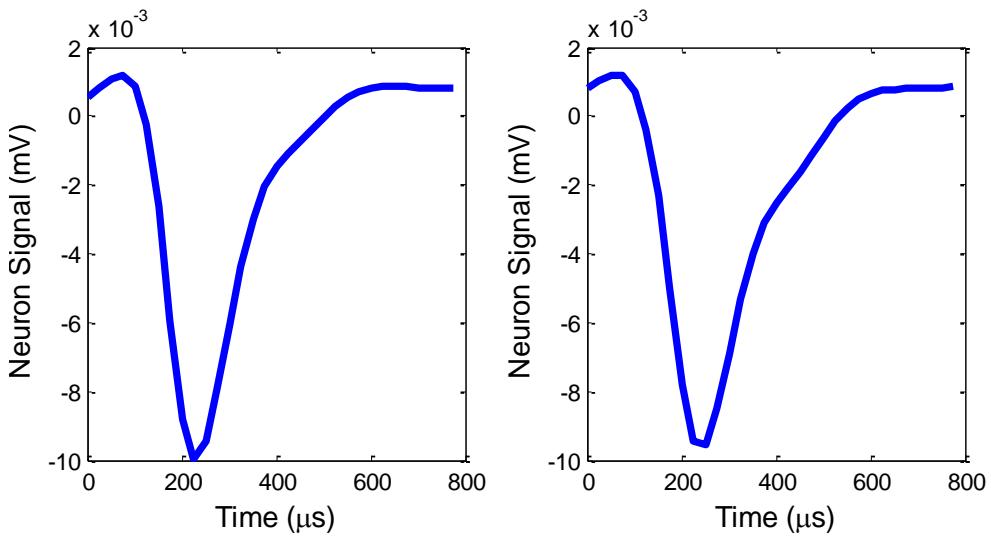


圖 2-9 單電極上所收到 A 神經元 (左圖) 及 B 神經元 (右圖) 的訊號

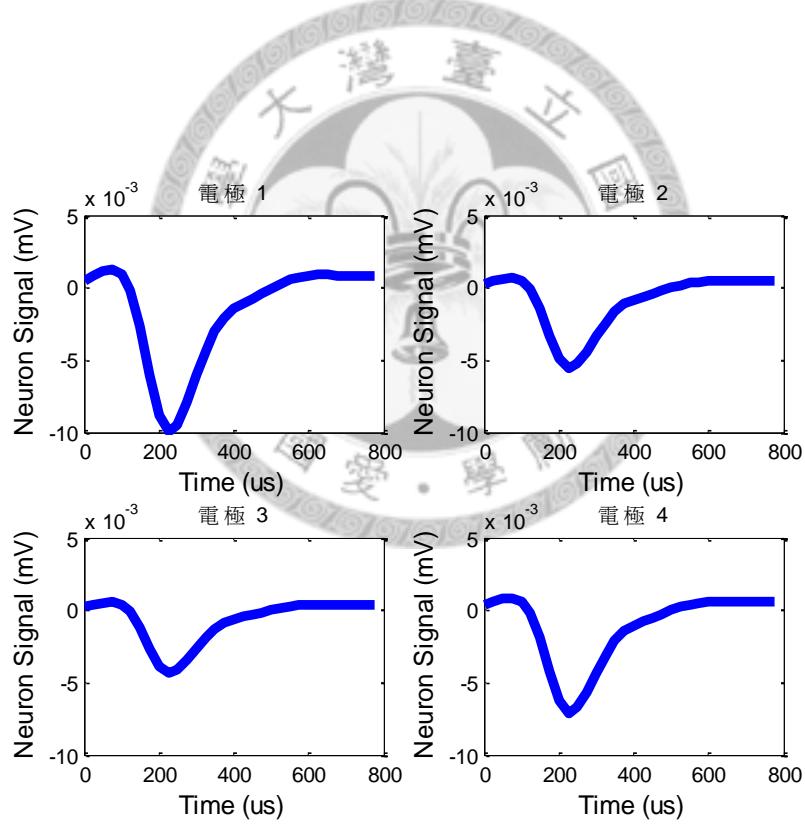


圖 2-10 四聯電極上所收到 A 神經元的訊號

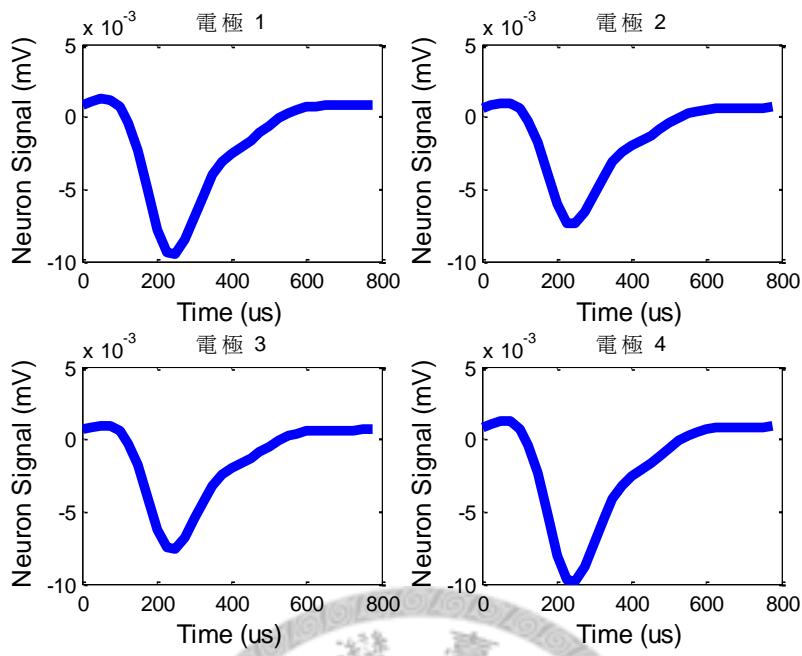


圖 2-11 四聯電極上所收到 B 神經元的訊號

2.3 四聯電極神經訊號模型

神經訊號的衰減和電極與訊號源的距離有關，因此可以建立一個距離相關的衰減模型，適用於反求訊號源定位以及模擬訊號建立。在此之前我們需要幾個簡單的假設 (Jog *et al.*, 2002)：

- (1) 每個動作電位都以近似球體向四方傳播 (Halliday *et al.*, 2000)。
- (2) 訊號在細胞外的環境中衰減和時間無關。
- (3) 每個訊號源的輸出功率都是相同的。

在這些假設之下，訊號傳遞可遵循倒數模型或指數模型。假設訊號是由一無窮遠處傳來，Rall (1962) 推導出電位與距離的公式：

$$V_e = \int_r^{\infty} \frac{I_e R_e}{4\pi\rho^2} d\rho \quad (2-1)$$

其中 V_e 為電極收到由胞體中心 r 位置處傳來的訊號， I_e 為放射狀電流， R_e 為介質的阻抗 (假設為均勻不變)， ρ 則是與球心的距離，當電流從無限遠處流向胞體時

I_e 與 r 無關，但電流源並非由無窮遠處傳來，我們採用 Gray 等人 (1995) 提出的指數模型：

$$V(x) = V(0)e^{-x/\lambda} \quad (2-2)$$

其中 $V(0)$ 為訊號源中心的電位， λ 為衰減常數， x 則是電極與訊號源的距離，Gary 等人 (1995) 利用四聯電極 (此處使用之電極，兩兩相距約 15 μm) 實驗數據取出兩電極訊號之比約為 $V(x_1)/V(x_2) = 0.59$ ，因此可以反推出衰減常數：

$$e^{-(x_1-x_2)/\lambda} = 0.59 \quad (2-3)$$

得出 $\lambda = 28.42 \mu\text{m}$ ，鑑於 Lemon (1984) 得到，對一個直徑約 20 至 30 μm 大的神經細胞，在距離它 60 μm 處，訊號將衰減至 10% 左右。將此衰減常數代入式 (2-2) 之後：

$$V(x) = V(0)e^{-x/28.42} \quad (2-4)$$

可以得到 $x = 65.6 \mu\text{m}$ ，的確符合 Lemon 的結果，因此我們可以用 Rall 及 Gary 等人的模型來建立模擬訊號。

2.4 神經動作電位訊號特徵擷取

神經動作電位分群 (spike sorting) 的原始用意就是希望將同一神經元所發出的訊號歸類成同一群，進而可以解析這些神經元互相影響、在時間序列上的意義。而在進行分群之前，為了使分群結果能夠更好，通常需要擷取訊號的特徵，以做為分群的依據，明顯的特徵往往可以使得兩種訊號在某些空間中或某些距離中可以分辨出差異，例如在人臉偵測的題目上，通常會使用眉毛、眼睛、鼻子、嘴巴等做為人臉的特徵 (Yow and Cipolla, 1997)，在一維訊號中，也會存在特徵，端看使用什麼方法擷取這些特徵。

另外特徵擷取的意義為降低維度的詛咒 (the curse of dimensionality)，這個概念是由 Bellman (1961) 所提出，一般來說，維度愈多，代表使用者可以掌握更多

資訊，但高維度的資料，往往需要更多的訓練資料量，而且維度的增加，相對應的資料量需求是呈指數上升，在訓練資料量有限的情況下，為了保持一定的系統穩定性，剔除無用資訊，保留重要關鍵訊息，反而是首當其要的策略，而為達到此一目的，特徵擷取為重要的策略，以下簡介幾種主要的特徵擷取方法。

2.4.1 主成分分析 (principal component analysis, PCA)

主成分分析是利用統計的方法，將一群資料點線性轉換到特徵空間中，而使得各個特徵間是互不相關的 (uncorrelation)，而第一主成分的向量方向就是這群資料點最有可能的散布方向，而接下來的每個主成分各為此群資料點散布方向次序的可能性，因此往往第一主成分富含最多的描述子，對這群資料點而言最有代表性，第二主成分、第三主成分、…則相對次之，順序較後面的主成分負責描述出這群資料點的細節部分，如圖 2-12 所示，很明顯地這群資料往約 $(1.0, 0.5)$ 的方向向量分布，此為第一主成分，可以展示出資料的主要樣態，而往約 $(-0.5, 1.0)$ 方向向量分布的是第二主成分，主要在描寫資料在第一主成分外其他方向的分布趨勢，值得注意的是，各主成分皆為正交 (orthogonal)。主成分分析最早由 Pearson (1901) 提出，Jolliffe (2002) 將其加以整理為有系統性的著作。假設一個神經動作電位具有 n 個取樣點，亦即為有 n 個變數，那麼在 n 維空間中，一筆動作電位即為一個資料點，動作電位便會在 n 維空間中散布或分離開來，在高維度的資料處理中，往往過於複雜而不知道如何表達，經過主成分轉換及擷取，會得到 n 個主成分來描述這群資料點，而且主成分之間互相正交，為了能使特徵凸顯，我們可以選擇其中的 m 個主成分 ($m \leq n$) 來代表這些資料點，當資料點投影在 m 綴度上 (亦即 m 綴空間)，原本的 n 綴資料即可縮減為 m 綴，縮減後的資料稱為在 m 綴上的樣點分數 (score)，即可做為減化後的新特徵，而 m 個主成分也可代表出空間中的分布情形，作為另一種特徵輔助。

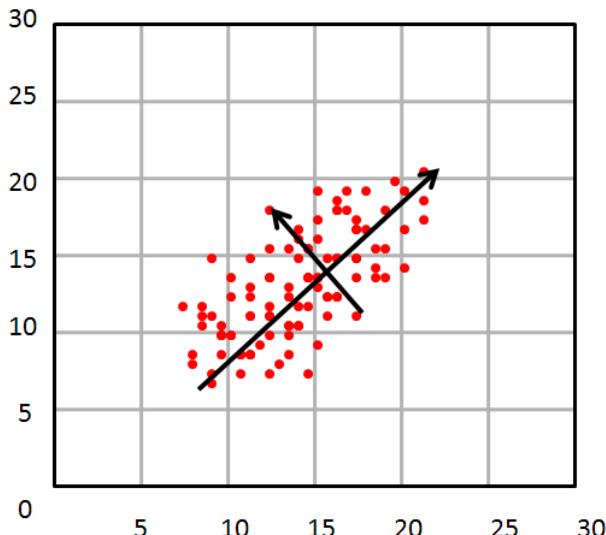


圖 2-12 主成分分析示意圖

2.4.2 獨立成分分析 (independent component analysis, ICA)

獨立成分分析的想法源自於分離混雜的多訊號，即雞尾酒會問題 (cocktail party problem)，如圖 2-13 所示，假設有 N 隻麥克風記錄 N 個人的交談訊號，交談訊號會互相干擾，對每個麥克風而言會收到來自周邊交談訊號線性組合而成的一個混雜訊號，此混雜訊號會有以下特點 (Stone, 2004)：

- (1) 相依性：雖然各個訊號源是互相獨立的，但當它們混雜後，混雜訊號會是一個線性組合的結果。
- (2) 常態性：原始訊號通常呈現非高斯分布的狀態，但中央極限定理保證由各原始訊號混雜而成的混雜訊號會呈現常態分布。
- (3) 複雜性：混雜訊號的複雜性會大於等於它的組成訊號 (也就是原始訊號)，因此才有可能解析出原始訊號。

以數學形式描述如下：

$$\begin{aligned}
 x_1(t) &= a_{11}s_1 + a_{12}s_2 + \cdots + a_{1N}s_N \\
 x_2(t) &= a_{21}s_1 + a_{22}s_2 + \cdots + a_{2N}s_N \\
 &\vdots \\
 x_N(t) &= a_{N1}s_1 + a_{N2}s_2 + \cdots + a_{NN}s_N
 \end{aligned} \tag{2-5}$$

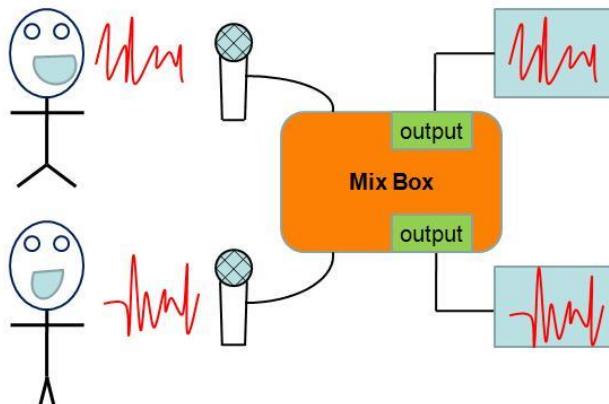


圖 2-13 雞尾酒會問題與 ICA 示意圖

其中 x_i 為麥克風所收到之訊號， s_j 為每個人談話的原始訊號， a_{ij} 為線性組合的係數，因此可將式 2-5 以線性代數式表示：

$$\mathbf{x} = \mathbf{As} \quad (2-6)$$

如果能知道 \mathbf{A} ，我們希望反求 \mathbf{s} ：

$$\mathbf{s} = \mathbf{Wx} \quad (2-7)$$

基本上除了 \mathbf{x} 以外， \mathbf{A} 及 \mathbf{s} 都是未知的，比較常見的解法有 maximum likelihood estimation，針對參數推導極值求解；或是利用迭代的方法得出一組呈現非高斯分布性質最大的組合 (Hyvärinen and Oja, 2000)。

多電極可被視為一個雞尾酒會問題，電極所接收到的訊號並非完整絕緣於環境，而是受到環境干擾後合成的混雜訊號，利用獨立成分分析有助於得到高分辨率的特徵。

Takahashi 等人 (2003) 即利用 ICA 做為神經訊號分群的工具，配合 k-means 解決 ICA 偵測設備少於偵測對象時解析度不足的缺陷。若先以 k-means 將訊號分成預估群數 (經驗上為 4 群) 的數倍 (2~4 倍)，使得每群可能擁有的真實神經元大約為 1~2 個，那麼將不會造成 ICA 分群的困擾。

在其它實際應用的例子上，Bartlett 等人 (1998) 應用 ICA 於擷取人臉特徵。

假設特徵是原始訊號 \mathbf{s} ，特徵各自混合拼湊後，可以得到人臉 \mathbf{X} (已知的資料)，而每個人臉就是原始特徵 \mathbf{s} 的線性組合，ICA 特徵則可視為線性組合的係數 \mathbf{A} 。

2.4.3 小波係數 (wavelet coefficient)

一般而言，在頻域 (frequency domain) 上的分析，首選為傅立葉轉換 (Fourier transform)，但通常傅立葉轉換主要針對的訊號特性為穩定性訊號 (stationary signal)，具有週期性，即使無法取得時域 (time domain) 上的所有訊息，但仍舊可以在週期內將頻域訊號反轉換回時域，觀察時域上的變化。但神經訊號往往是非穩定的訊號 (non-stationary signal)，在某一個頻段上的重要訊息，卻無法得知發生在時域的哪個區段上。英國科學家 Dennis Gabor 提出短時傅立葉轉換 (short time Fourier transform, STFT) 的想法，藉用窗函數將時間分成同等大小的區段，再分別對其做傅立葉分析，就可以針對時域做出定位。若窗函數為高斯函數，這樣的 STFT 又稱為 Gabor transform。

$$STFT(\tau, w) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)g(t-\tau)e^{-j\omega t}dt \quad (2-8)$$

其中 τ 為時間平移參數， w 為頻率， $g(t-\tau)$ 為窗函數。顧名思義，窗函數會對某一時間 τ 附近的時段做時段擷取，如圖 2-14 所示。在圖 2-14 右方為時間對頻域的二維函數。

當窗函數的涵蓋範圍很小時，可以取得愈精細時間內的頻域細微變化；但當我們需要分析低頻時，就必須取得長時間的時域資訊，此時會犧牲短時間內高頻資訊，根據測不準定理 (uncertainty principle)，無法同時滿足時域和頻域高解析度的要求。雖然 STFT 可解決時域及頻域的定位問題，但缺點就是窗函數所分段的時間區段固定，當窗函數大小固定後，只能取得同時段大小的時域及頻域解析度，但在小波分析出現後，可以提供多尺度分析，不再受限於同等時段大小的窗函數，

小波分析的特點在於可縮放及平移基底函數來調整時頻域的解析度兼顧了時域以及頻域的解析度，因此可以隨輸入 $f(t)$ 做解析度上的變化，但小波在頻率上的解析度不如傅立葉轉換。如圖 2-15 所示。

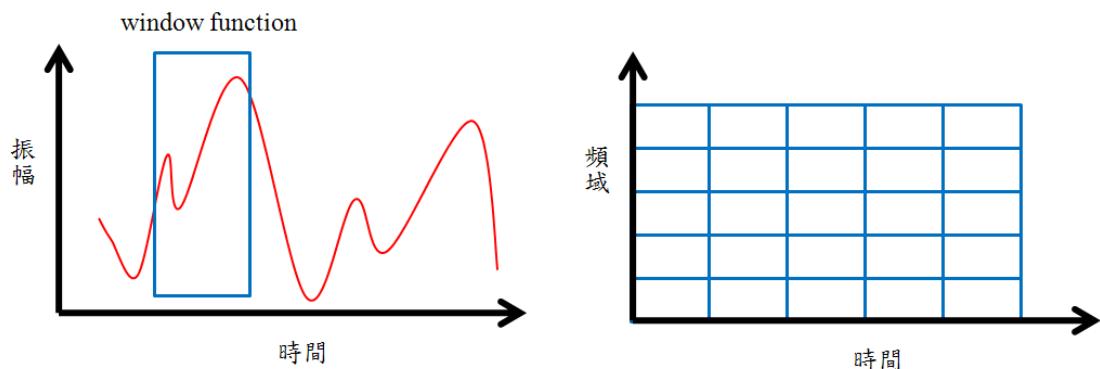


圖 2-14 STFT 示意圖及時頻域解析度對照圖

小波分析有如傅立葉分析，是將原函數與基底函數組合後，投影到各頻率上的分量。原函式 $f(t)$ 將時間序列拆解成小波線性組合：

$$f(t) = \sum_{i,j} c_{j,k} \psi_{j,k}(t) \quad (2-9)$$

$$\psi_{j,k}(t) = \frac{1}{2^{j/2}} \Psi(2^j t - k) \quad (2-10)$$

$\psi_{j,k}(t)$ 稱作小波，由母小波 Ψ 經過時域與頻域調變而來， j 與 k 分別為縮放比例和平移大小，係數 $c_{j,k}$ 由下式決定：

$$c_{j,k} = \langle \psi_{j,k}(t), f(t) \rangle = \int_R \psi_{j,k}(t) f(t) dt \quad (2-11)$$

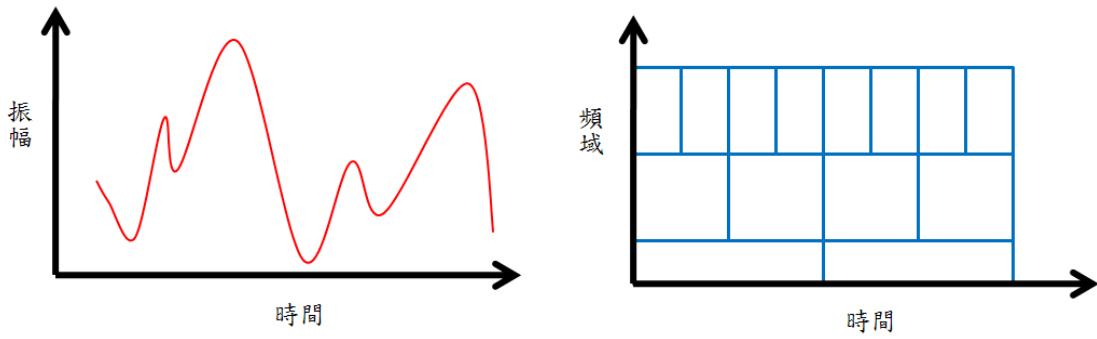


圖 2-15 wavelet 示意圖及時頻域解析度對照圖

每個動作電位時間序列都可以此拆解得到數個 $c_{j,k}$ ，可將此當作特徵值，組合成特徵空間，相似的動作電位會在特徵空間中產生群聚的現象。Letelier 和 Weber (2000) 及 Hulata 等人 (2002) 同樣都利用小波分析做為特徵進行分群，所分群結果和主成分分析結果做比較，發現分群結果較為穩定，而且不易受到雜訊干擾，對於三個神經元所發出之訊號不會有混雜的分群結果。

相較於傅利葉轉換是由正弦及餘弦函數組合而成，母小波有較多的選擇，但基本上還是需要符合以下三點需求：

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\psi(t)|^2 dt = 1 \quad (2-12)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\psi(t)| dt < \infty \quad (2-13)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) dt = 0 \quad (2-14)$$

目前常見的母小波有：Daubechies-8 小波、Haar 小波。

2.4.4 差分法 (finite difference)

Yen 等人 (2009) 發表了應用有限差分法於波形特徵擷取，可以得到多階的波形差分結果，並利用極小極大特徵選取法 (minimax reduced feature set, mRFS)，挑選最能凸顯波形差異的差分特徵。小波分析的優點在於同時擷取低頻及高頻的特徵，但神經訊號一般而言為一突出背景雜訊的短時訊號，低頻的部分如同將訊號

平滑化 (smoothing)，反而失去了許多細微特徵，因此有限差分法的想法在於放大訊號和雜訊間的差異性，並以此做為分群特徵。假設輸入資料為 N 個樣本 (samples)，這些樣本皆為 λ 維度，為了簡化符號，將樣本點表示為 $v_n = (v_1^n, v_2^n, \dots, v_\lambda^n)$ ，其中 $n = 1, 2, \dots, N$ 。

Dinning 和 Sanderson (1981) 的研究中，選取的特徵為 λ 維中的 ε 個位置 (切入點)， $1 \leq s_1 < s_2 < \dots < s_\varepsilon \leq \lambda$ ， ε 為一遠小於 λ 的數。簡化後的特徵組 (reduced feature set)， $\{v_{s_1}^n, v_{s_2}^n, \dots, v_{s_\varepsilon}^n \mid n = 1, 2, \dots, N\}$ ，可分出 K 群，並期許能縮小群內 (within-cluster) 距離、擴大群間距離 (between-cluster)，Dinning 和 Sanderson 為了使特徵不要太過相近，建議互相遠離至少 $|s_i - s_j| \geq 4$ 。而分群的結果，每個樣本出現的機率大約相等，亦即每群內的樣本數約為 N/K 。

而在 Yen 等人的方法中，則是針對樣本點 v 作差分，差分後結果表示為 $D_k v = (w_1, w_2, \dots, w_\lambda)$ ， k 為階數。

$$w_l = \sum_{j=0}^k (-1)^j C_j^k v_{l-j}, l = 1, 2, \dots, \lambda \quad (2-15)$$

其中 C_j^k 為組合數 (combinatorial number)， $\frac{k!}{j!(k-j)!}$ ，圖2-16及圖2-17為模擬一個原始波形及其三階差分結果。

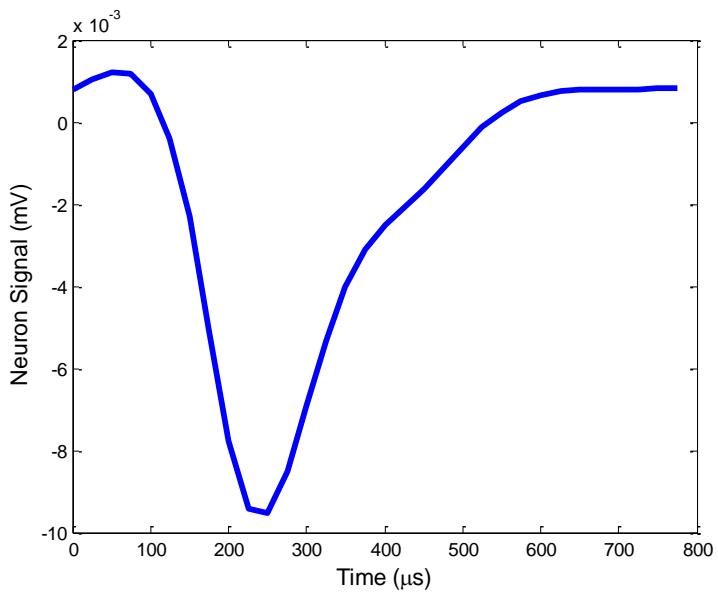


圖 2-16 一模擬之原始波形

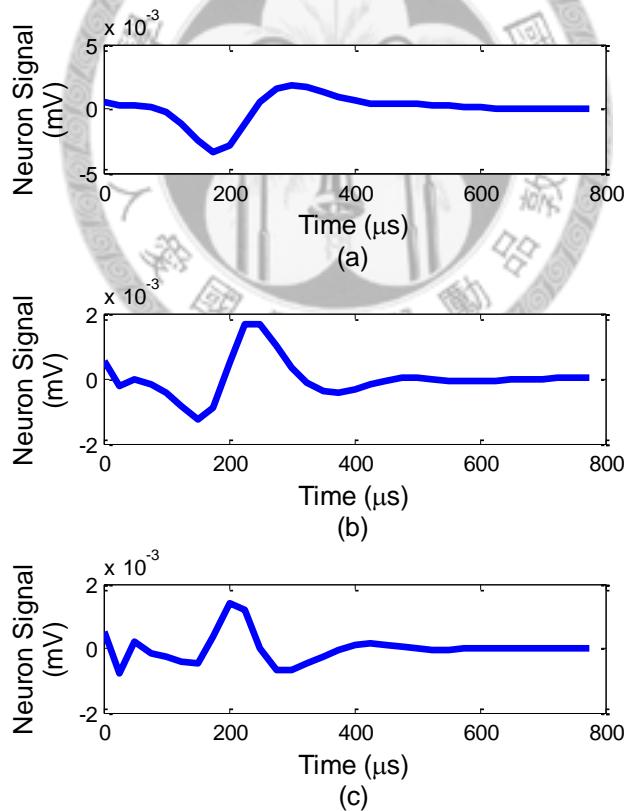


圖 2-17 原始波形經差分處理之圖形，(a) 一階差分，(b) 二階差分，(c) 三階差分。

為了簡化及可視化，我們可以在 $D_k v$ 中擷取少數的特徵，並呈現在 2 維平面或 3 維空間中。選取特徵的要點是觀察各階差分後，差分訊號極大值及極小值在空間

中的分布狀況。令 p_k 為一個指標 (index)，意指所有訊號 $v_n = (v_1^n, v_2^n, \dots, v_\lambda^n)$ 經 $D_k v$ 第 k 階差分後，在第 p_k 維位置上，有最多的輸入訊號下降達到最小值；相反地，令 q_l 為另一個指標 (index)，意指所有輸入訊號經 $D_k v$ 第 k 階差分後，在第 q_l 維位置上，有最多的輸入訊號上升達到最大值，因此我們可在2維平面中做出 $(D_k v)_{p_k}$ 相對 $(D_k v)_{q_l}$ 的圖表。若由使用者自選差分階數最高為 $\rho - 1$ ，代表 $D_k v$ 的差分階數為 $0 \sim \rho - 1$ ，0階即代表為原始圖形，並未經過差分，亦即將有 ρ^2 種比較對照圖。

舉例而言，當我們選擇最高階數 $\rho - 1$ 為2階，就代表差分階數為0階、1階、2階。因此若我們要觀看0階差分後發生最多次最小值的位置上的訊號，和2階差分後發生最多次最大值的位置上的訊號兩者的比較圖，符號記成 $(D_0 v)_{p_0}$ vs. $(D_2 v)_{q_2}$ 。這種方式就像是擷取輸入資料的主成分，投影到平面上觀看一樣，例如：PC1 vs. PC2或PC1 vs. PC3。

2.5 神經動作電位分群演算法

在取得了特徵資料後，我們需要將這些特徵資料加以分群，資料分群的過程是一連串「學習的過程」，如何能夠自動地學習並認識複雜的資料樣本，並且做出決定。初略而直觀的分類法常常依據資料點在特徵空間的距離而做為決定兩資料點的相似程度，常見的距離計算法有歐式距離 (Euclidean distance)、馬式距離 (Mahalanobis distance) 和曼哈頓距離 (Manhattan distance) 等。而機器學習方法則來自於更多領域，包含統計學、機率理論、資料探勘 (data mining)、人工智慧、類神經網路.....等等，並且廣泛應用於機器視覺、機器人開發、網路架構、DNA 序列解碼等等。目前常見的分群或分類演算法，可粗略分為下列這3類 (Duda *et al.*, 2001)：

(1) 監督式學習 (supervised learning): 已掌握測試資料 (testing data) 內容並知道測試資料的分類，同群測試資料有相同的標籤 (label)，這類演算法通常在發展一套可套用於測試資料的轉移函數，稱為資料訓練 (data training)，令輸入資料 (input data) 經過轉移函數後，可以找到最類似於自己的測試資料，並歸於同一群。例如：SVM (support vector machine)、kNN (k-th nearest neighbor)。

(2) 非監督式學習 (unsupervised learning): 無所謂測試資料，這類演算法取得未知資料後，常依據特徵空間中的相對距離，採取一套策略分辨資料離散或密集程度，而給予權重，一再地更新迭代資料點目前的資料點群集目標，一直到收斂於某個準則 (criteria)，輸出分群結果。由於沒有測試資料的訓練，輸入資料無從有參考值可以辨識自己是誰，只能就本身的群體的歧異來分群。例如：k-means、AP (affinity propagation)、SOM (self-organizing map)。

(3) 半監督式學習 (semi-supervised learning): 半監督學習則是讓被標籤的測試資料和未被標籤的測試資料同時做資料訓練，利用少量的標籤資料和大量的未標籤資料，可以解決人工手動標籤的麻煩。例如：co-training。

在神經動作電位的分群演算法選擇上，由於人工挑選樣本的不易，以及每次實驗的腦區不可能完全一樣，難以定義神經動作電位相似度等原因，若選用監督式分群法，勢必每次實驗都需要人工重新訓練資料，將造成實驗上的麻煩，因此我們希望是由電腦自己決定並分群，故而選用非監督式演算法來做為分群工具，以下就介紹三種非監督式的演算法。

2.5.1 k-means 分群演算法

k-means 分群演算法的任務是將總共 n 個資料點分成 k 群，每個群集中有一個資料點可做為群集代表，有點類似 EM (expectation maximization) 演算法，迭代遞迴尋找群集的最佳中心。此演算法由 MacQueen (1967) 提出，假設資料點共可分成 k 群，接著隨機選定 k 個資料點做為群集中心，其他資料點計算自己與這些中心

的距離（此距離可視為相似度），選擇距離最近的中心並與其歸為同一群。在一次分群之後，計算同群內的平均值，並將此平均值更新為新的中心，如此再對所有資料點做一次分群。如此一再更新迭代後，直到目標函數（objective function）收斂為止。

式 (2-16) 為一目標函數，給定 n 個資料點 $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$ ，每個資料點都是 d 維的實數向量，k-means 演算法將 n 個資料點分成 k 群 ($k < n$)， $S = \{S_1, S_2, \dots, S_k\}$ ，直到完成群集內距離平方和的最小值才收斂， μ 為第 k 群的群集中心。

$$\arg \min_S \sum_{i=1}^k \sum_{x_j \in S_i} \|x_j - \mu_i\|^2 \quad (2-16)$$

k-means 演算法對中小型資料有不錯的效果，但對於複雜的分布或具特定圖形分布（非球型分布）的資料則效果不佳，而且 k-means 演算法需要事先決定分群群數，人為干擾比較嚴重，直接影響分群結果，無法保證達到最佳解。

另外 k-means 演算法的優點在於速度較快，因此 Fred and Jain (2002; 2005) 利用此點發展 evidence accumulation 分群演算法，即是以投票法則決定群數。

2.5.2 Affinity propagation (AP) 分群演算法

Frey 和 Dueck (2007) 提出一種分群演算法 affinity propagation (AP)，將資料點視為網路中的節點，節點間傳遞兩種訊息：響應性 (responsibility) 及可用性 (availability)，藉此推選出網路中適合作為代表中心的節點，使得網路相似性 (network similarity) 達到最大化，其訊息更新方法如下：

$$\begin{aligned} r(i, k) &\leftarrow s(i, k) - \max_{k' \text{ s.t. } k' \neq k} \{a(i, k') + s(i, k')\} \\ a(i, k) &\leftarrow \min \left\{ 0, r(k, k) + \sum_{i' \text{ s.t. } i' \notin \{i, k\}} \max \{0, r(i', k)\} \right\} \\ s(i, k) &= -\|x_i - x_k\|^2 \end{aligned} \quad (2-17)$$

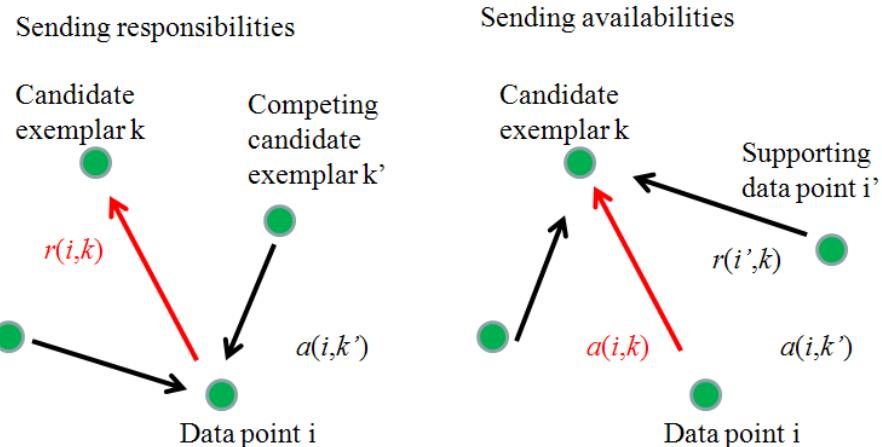


圖 2-18 響應性和可用性示意圖

$r(i, k)$ 為節點 i 對節點 k 的響應性，代表節點 k 作為節點 i 之群集代表中心 (exemplar) 的合適程度， $a(i, k)$ 為節點 k 對節點 i 的可用性，代表節點 i 選擇節點 k 做為代表的合適程度，請見圖 2-18，另外 $s(i, k)$ 為節點 i 對節點 k 的相似度， $s(k, k)$ 稱為優先權 (preference)，代表節點 k 被選為代表的可能程度，在沒有任何其他參考基準時可以選定一個共同數做為全部資料點的優先權。

AP 演算法最大的優勢在於全自動分群較不受人工影響，並且可避免得到區域相似度最大值 (local maximum) 的次最佳解 (sub-optimal solution) (張，2008)。但 AP 演算法有兩個限制：其一為無法得知優先權的設置是否能分出最佳群數；其二，當數值震盪發生時無法自動地收斂 (Wang *et al.*, 2007)。優先權影響分群數目及 exemplar 的選擇，故而這是一個高決定性的參數，一般而言在沒有先驗資訊下會預設優先權為所有資料點間相似度 (similarity) 的中間值 (median)，但不保證會收斂到最佳群數。而在每一次的迭代循環中，會不斷更新響應性及可用性，當群數數值隨著更新不斷震盪而無法收斂至一穩定群數時，需要調整阻尼因子 (damping factor) 以避免震盪，阻尼因子介於 [0.5,1.0] 之間，阻尼因子愈大，愈能消除震盪，但同時也減緩了響應性及可用性的更新。

為了解決以上兩個問題，Wang 等人 (2007) 提出一自適應性的改良式 AP 演算法，在每次的迭代更新，檢查震盪是否發生，動態調整阻尼因子，直到歷經數次迭代更新而收斂條件（亦即群數）穩定不變時，就停止迭代。而優先權的更新則是藉由設定較大的優先權，令此優先權在數次迭代更新達到收斂條件分出群數後，再以掃描優先權空間，不斷下修優先權得到其他的分群群數，最後可以獲得一系列不同群數的分群結果，而最後決定群數的方法則由 Silhouette 指標來測試此系列分群結果，由指標顯示最大值為最後分群的結果。

2.5.3 Self-organizing map (SOM) 分群演算法

Self-organizing map (SOM) 是由 Kohonen (1982; 1988) 提出，SOM 的基本想法是取自於類神經網路神經訊號互相活化、抑制的機制，大腦中的腦區各司味覺、嗅覺、視覺……等等，對不同的刺激，會在相對應的區域處理，而輸出反應，將資料點想像為來自外部的刺激，經由神經元傳導此刺激，輸出生理反應。圖 2-19 為一簡單的 SOM 網路架構示意圖，SOM 假設了一個二維的網格，圖中的圓形網格就是代表一個神經元，對於外來的輸入，有相似的輸出。無論此外來的輸入資料為多少維度都可以化為二維的映射轉換，並且保持其資料點間的網路拓樸 (topology) 關係不變，不影響其資料的分布原型。

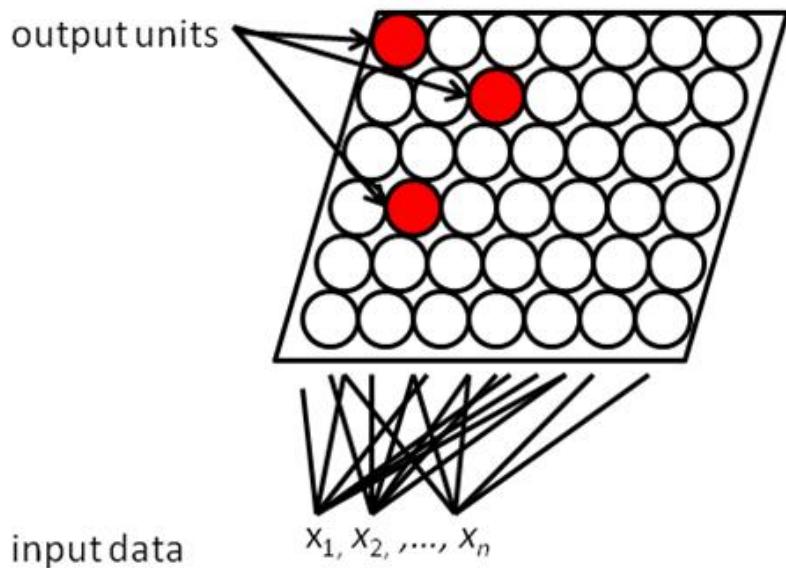


圖 2-19 SOM 網路架構示意圖

SOM 可分為三個層級：

- (1) 輸入層：為輸入資料點。
- (2) 輸出層：為網路拓樸層，輸出輸入層資料點的分類，每個神經元都有自己預設的鄰居範圍半徑 R ，鄰近的神經元會有相似性。
- (3) 網路加權：連結輸入和輸出層的加權關係，亦即輸入資料和輸出資料的映射函數，可視為網路拓樸層的拓樸座標。

將一個輸入資料點表示為向量 x ：

$$x = [x_1, x_2, \dots, x_p]^T \quad (2-18)$$

而 i 個神經元的連結向量為：

$$w_i = [w_{i1}, w_{i2}, \dots, w_{ip}]^T, i = 1, 2, \dots, n \quad (2-19)$$

將此向量正規化為長度為 1 的向量，並找出輸入向量和連結向量的距離最短之神經元，此神經元即可視為優勝神經元 c 。

$$c = \arg \min_i \|x - w_i\|, i = 1, 2, \dots, n \quad (2-20)$$

每個輸入資料都有可能對應到不同的優勝神經元，類神經網路即仿照神經細胞運作的模式。優勝神經元一旦被激發，會抑制其他周圍神經元的訊號，因此，有神經元被激發，相對會有神經元被抑制。當優勝神經元 c 產生時，優勝神經元和周圍的關係函式 h_{ci} 如式 (2-21) 所示：

$$h_{ci} = \exp\left(\frac{-\|r_c - r_i\|^2}{R^2}\right), i \neq c \quad (2-21)$$

i 是其它落敗的神經元， r_c 為優勝神經元的拓樸座標， r_i 為落敗神經元的拓樸座標。隨即更新優勝神經元的向量權重：

$$w_{i+1} = w_i + h_{ci}(x - w_i), i = 1, 2, \dots, n \quad (2-22)$$

SOM 在經過預設的回合數更新後，就可以選出權重最強的幾個神經元，而這幾個神經元即代表了輸入資料的群數。SOM 具有穩定、強健性，抗雜訊能力強，而且可投影至低維空間易視覺化的優點，但 SOM 受初始權重及資料輸入順序影響大 (Wu et al., 2004)，若以隨機方式決定初始狀態，則需要執行數次，並投票判斷。

2.6 神經訊號序列

神經訊號的分群，提供了一個有用的資訊，神經訊號可從一連串的時間序列上拆解成平行的各別神經元訊號序列，以圖 2-20 為例，頂端第一列時間訊號序列其實為底下三顆神經元訊號在時間序列上的合成。相較於分群的任務，拆解時間序列更需符合實際生理神經訊號的發射情形，所以神經訊號序列也將是模擬訊號的一部分。

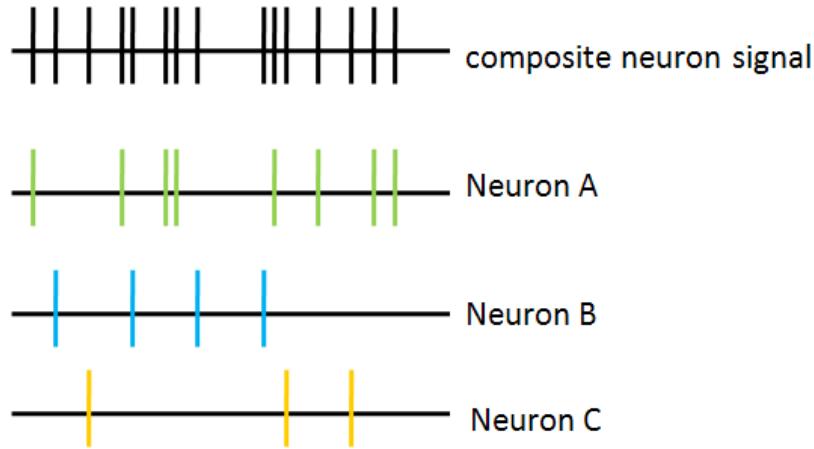


圖 2-20 電極上神經訊號時間序列（第一列的訊號）及神經元各自發射的時間序列

生物學家觀察了神經訊號後，發現神經細胞在工作時，有其發射頻率的限制，在短時間內可假設神經細胞的發射頻率是固定的，那麼神經訊號可以以固定的發射頻率 r 來產生一個不規則的序列，這樣的序列有三個特點：

- (1) 每個神經訊號的產生都是隨機的。
- (2) 訊號和訊號之間互相獨立沒有相關。
- (3) 訊號的產生機率固定不變。

如果以此方式產生出來的神經訊號序列，將會呈 Poisson 機率分布 (Dayan and Abbott, 2001)。

假定在一定時間 T 內神經元的發射頻率 r 保持穩定，此段時間可被分割成 M 個部分，並有 n 個神經訊號分布在此段時間內，此 n 個神經訊號的分布如同下式 2-23 的 Poisson 機率分布：

$$P_T[n] = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{M!}{(M-n)!n!} (r\Delta t)^n (1-r\Delta t)^{M-n} \quad (2-23)$$

當 Δt 趨近於 0 時， M 將會增大，但 n 的數量則保持固定，故而 $M-n \approx M$ 。為了簡化上式，令 $\varepsilon = -r\Delta t$ ，因此替換成下式 (2-24)：

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} (1-r\Delta t)^{M-n} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left((1+\varepsilon)^{1/\varepsilon} \right)^{-rT} \quad (2-24)$$

由於 $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} (1+\varepsilon)^{1/\varepsilon} = e$ ，所以原本的機率模式就可以下式 (2-25) 表示：

$$P_T[n] = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{(rT)^n}{n!} e^{(-rT)} \quad (2-25)$$

除了由發射機率模型來產生神經訊號，另外可由神經訊號發射間隔 (interspike interval) 來產生機率模型，兩個神經訊號之間隔 $t_i + \tau \leq t_{i+1} < t_i + \tau + \Delta t$ ， τ 為下個神經訊號發生的時間，一個神經訊號落在 τ 和 $\tau + \Delta t$ 之間的機率為式 2-26：

$$P_T[\tau \leq t_{i+1} - t_i < \tau + \Delta t] = (r\Delta t)e^{(-r\tau)} \quad (2-26)$$

這是一個 exponential distribution density 機率模型，通常這種機率模型描述了訊號和訊號之間不是獨立無關的 (Gabbiani and Koch, 1998)。

2.7 神經動作電位訊號源定位

Chelaru 及 Jog (2005)、Lee 等人 (2007) 提出了非共平面四聯電極定位的方法，由於四聯電極上的訊號來自同一顆神經元時，波形的振幅差異來自於環境的變化及距離的大小，假設訊號衰減模式為倒數模型， $I(t)$ 為時變電流強度，假設細胞外環境是等向的 (isotropic)、導電度 σ (conductivity) 是均一的條件下，電極所偵測到的訊號為 S_i ($i = 1, 2, 3, 4$)，可以由數學模型來反推訊號源座標 (x, y, z) 。挑選四聯電極訊號上 32 個時間點中最可能反推出座標點的時間點 k ，Chelaru 及 Jog (2005) 的方法是挑選每根電極上發生峰值最大值的時間 p_i ($i = 1, 2, 3, 4$)，最後再從四個峰值中，挑選最大的峰值的發生時間點 q ，如式 (2-27)，式 (2-28)：

$$p_i = \max_t[S_i(t)], t = 1, 2, \dots, 32 \quad (2-27)$$

$$q = \max_i[S_i(p_i)], i = 1, 2, 3, 4 \quad (2-28)$$

四聯電極在第 q 時間點上的訊號為 S_{qi} ($i = 1, 2, 3, 4$)，由上述的環境假設條件，可列出如下式 (2-29)、式 (2-30) 的模式。

$$S_{qi}(t) = \frac{I(t)}{4\pi\sigma r_i(x, y, z)} \quad (2-29)$$

$$r_i(x, y, z) = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2 + (z - z_i)^2} \quad (2-30)$$

(x_i, y_i, z_i) 為四聯電極各電極所在位置座標，只要在四聯電極非共平面的情況下，

令 $t = q$ ，則 $I(t) = I(q)$ 可視為常數，令 k 為 $\frac{I(q)}{4\pi\sigma}$ ，則式 (2-29) 將會成為一個倒數模型，如式 (2-31)，理論上解出方程式即可求得訊號源座標 (x, y, z) ：

$$\begin{aligned} S_{q1} &= \frac{k}{\sqrt{(x - x_1)^2 + (y - y_1)^2 + (z - z_1)^2}} \\ S_{q2} &= \frac{k}{\sqrt{(x - x_2)^2 + (y - y_2)^2 + (z - z_2)^2}} \\ S_{q3} &= \frac{k}{\sqrt{(x - x_3)^2 + (y - y_3)^2 + (z - z_3)^2}} \\ S_{q4} &= \frac{k}{\sqrt{(x - x_4)^2 + (y - y_4)^2 + (z - z_4)^2}} \end{aligned} \quad (2-31)$$

而定位神經訊號源位置之後，Chelaru 進一步使用 SOM 分群演算法針對座標來分群，從此一觀點，定位訊號源不僅是為了觀察某些神經叢集，也可輔助觀察分群結果是否合理和正確。而定位求解的結果，常會出現複數解（無解）的情形，代表四球面無法擬合出一點，因此，Lee 等人將由真實神經細胞位置產生的訊號 $S_i(t)$ 及複數解位置產生的訊號 $\bar{S}_i(t)$ ，為了使得定位能有實數解，設立一個目標函數：

$$J(x, y, z) = \sum_{i=1}^4 (\bar{S}_i(t) - S_i(t))^2 \quad (2-30)$$

利用牛頓法求極值，使其收斂在使用者可接受的閾值內，愈接近 0 愈準確，若原解為複數解，Lee 建議以實數部分做為初始條件，若實數部分和四聯電極座標差距太大，可考慮由原點做為初始條件。

第三章 材料與方法

完整的神經訊號分群演算法可區分成兩個主要的區塊，如圖 3-1 所示，第一個區塊是硬體架構及訊號偵測的部分，包括動物腦區內神經訊號的偵測、四聯電極、硬體濾波及訊號放大、濾波及類比數位轉換器...等等實驗儀器的架設；第二個區塊是軟體資料分析。在模擬訊號測試的部分，主要分析三個研究目的：模擬神經訊號分群、模擬神經訊號序列以及模擬神經元定位，模擬訊號的優點就是能簡化真實生理環境的複雜及長時監控活體的困難。由於模擬訊號的資訊是全知的，所以更容易評比分群結果、定位位置預測的優劣，節省了大量的人力物力，而模擬訊號測試的目的，就是分析分群演算法是否穩定、可靠，能進一步應用在真實活體的腦區訊號分析。最後，我們由分群及定位演算法分析來自於硬體設備所擷取的真實小鼠腦內訊號。

第一個區塊主要由臺灣大學動物所嚴震東教授實驗室以及宜蘭大學生機系蔡孟利教授所完成，因此本研究著重在第二個區塊，亦即軟體訊號資料分析的部分。

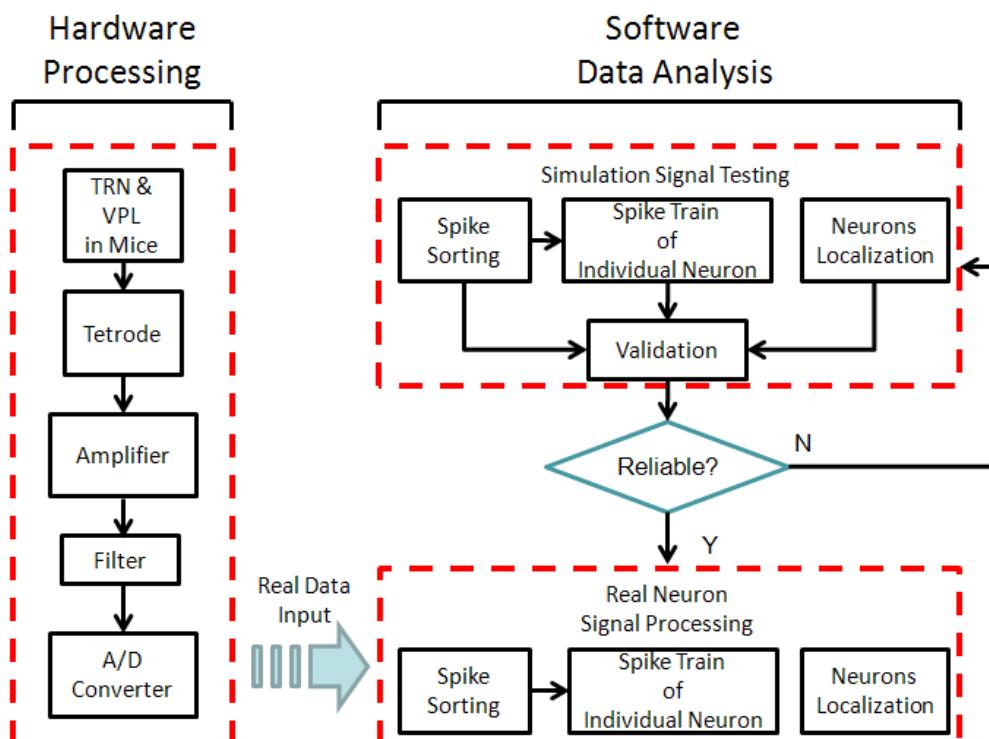


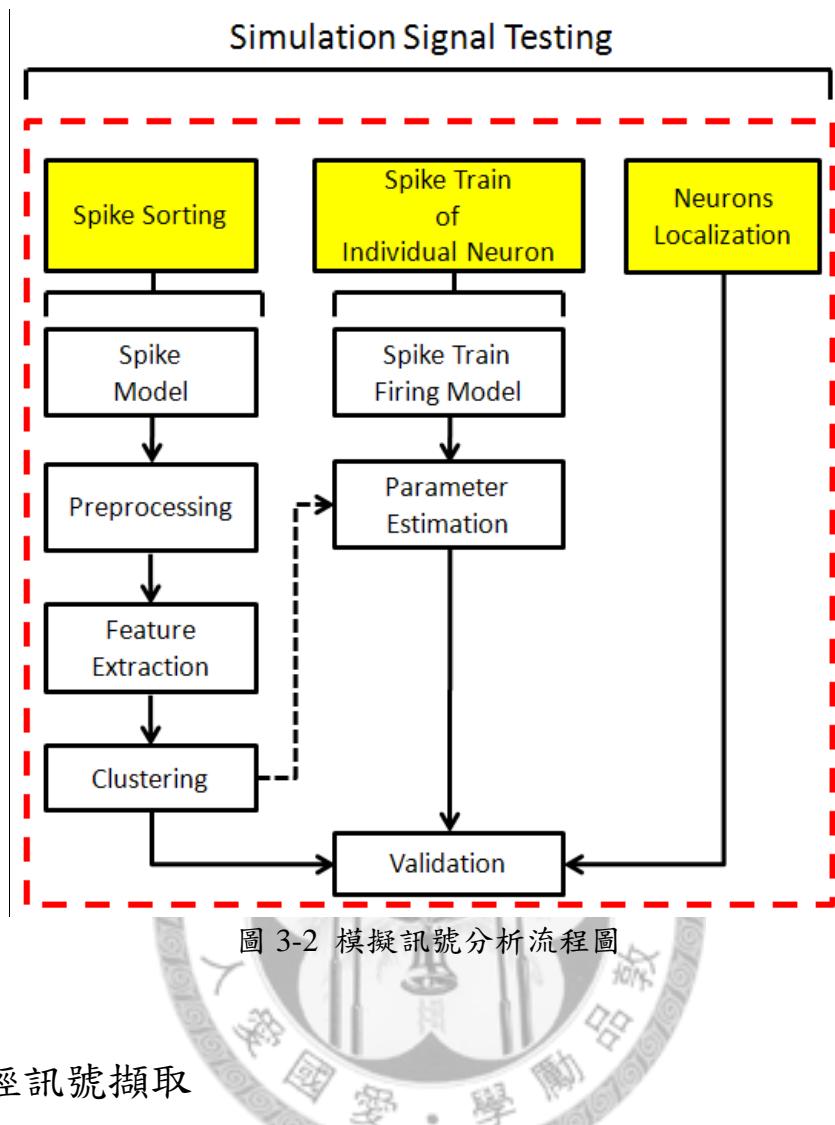
圖 3-1 演算法區塊架構圖

圖 3-2 顯示了軟體模擬訊號分析的流程，分為三大部分：神經訊號分群演算、神經訊號序列的描述、神經元定位。神經訊號分群演算 (spike sorting) 的流程包含：模擬訊號模型及生成 (spike model)、模擬訊號前處理 (preprocessing)、模擬訊號特徵擷取 (feature extraction) 以及模擬訊號分群演算 (clustering)。當神經訊號分群演算完成後，可以知道哪些神經訊號是由同一神經元所產生的，並且可得知同群神經訊號在時間上發射的順序，是神經訊號序列分析的預備步驟。

神經訊號序列的分析則需要了解真實神經訊號序列的特性，建立符合此特性的序列生成模型 (spike train firing model)，並且調控模型的參數來生成序列。而利用神經訊號分群演算所取得的順序資訊，將可在這個部分推估神經訊號生成的模型參數 (parameter estimation)，從而了解這個神經元是以什麼機率模式發射訊號。

最後在神經元定位的部分，本研究克服了過去文獻中提到共平面電極因為缺少了一維的資訊而無法定位的問題。Chelaru 及 Jog (2005) 以定位位置做為分群的依據，理論上同群的神經訊號，可反推出空間中訊號源的位置，也就是說同群訊號反推回空間座標後，應該會在空間中有群聚的現象，也可作為本研究神經訊號分群演算結果輔助判斷的資訊。

在模擬資訊全知的情況下，可以藉由一些驗證工具量化神經訊號分群、神經訊號序列參數推估以及定位準確度的優劣。神經訊號分群的好壞會影響序列參數推估的結果，因此在測試本研究演算法的穩定性及準確性時，首重神經訊號分群的結果。分析方式諸如檢驗分群前和分群後的分群準確率，群集內的資料是否夠集中，以及群集間是否分散。前者可在全知角度下測試分群結果，適合用於模擬訊號；後兩者則可以單純由資料的緊密性和分散性做為標準，適合在資料的資訊不足時使用，例如應用於真實神經訊號的分群結果。



3.1 神經訊號擷取

本研究的神經訊號實驗擷取區域是小鼠丘腦網狀核 (thalamic reticular nucleus, TRN) 及視丘腹後側核 (ventral posterolateral thalamic nucleus, VPL)。如圖 3-3 所示，丘腦為構成間腦的一部分，主掌身體感覺。動物實驗及訊號來源由臺灣大學動物所嚴震東教授實驗室提供。

訊號擷取用之四聯電極由 NeuroNexus Technologies 生產，型號為 a4x2tet - 5mm500 - 400 - 312，如圖 3-4 所示。此裝置由四根探針組成，每根探針相距 400 μm，一根探針共有 2 組四聯電極 (圖中箭頭指向處)，一組四聯電極為四電極在共平面上菱形排列組成，彼此相距約 25 μm，本實驗訊號擷取裝置共有 8 組四聯電極。記錄之訊號最後由電腦儲存。

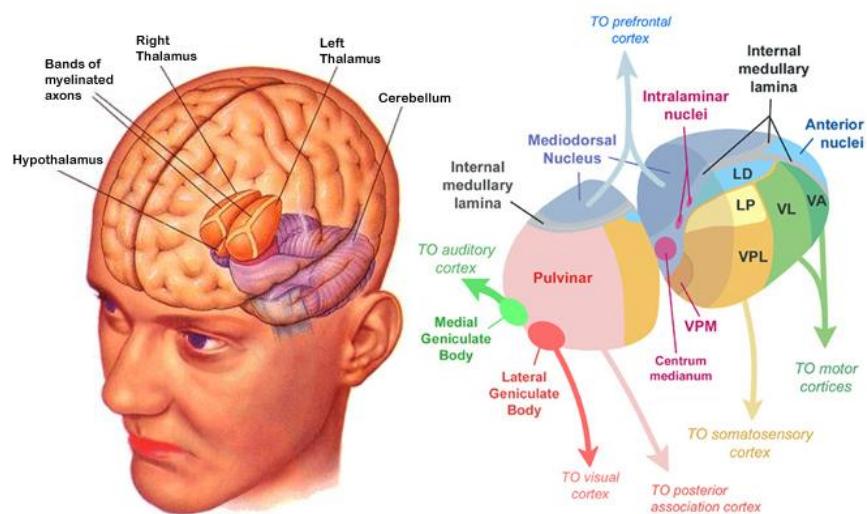


圖 3-3 丘腦 (thalamus) 及其構造示意圖 (<http://thebrainwiki.com/pmwiki.php>)

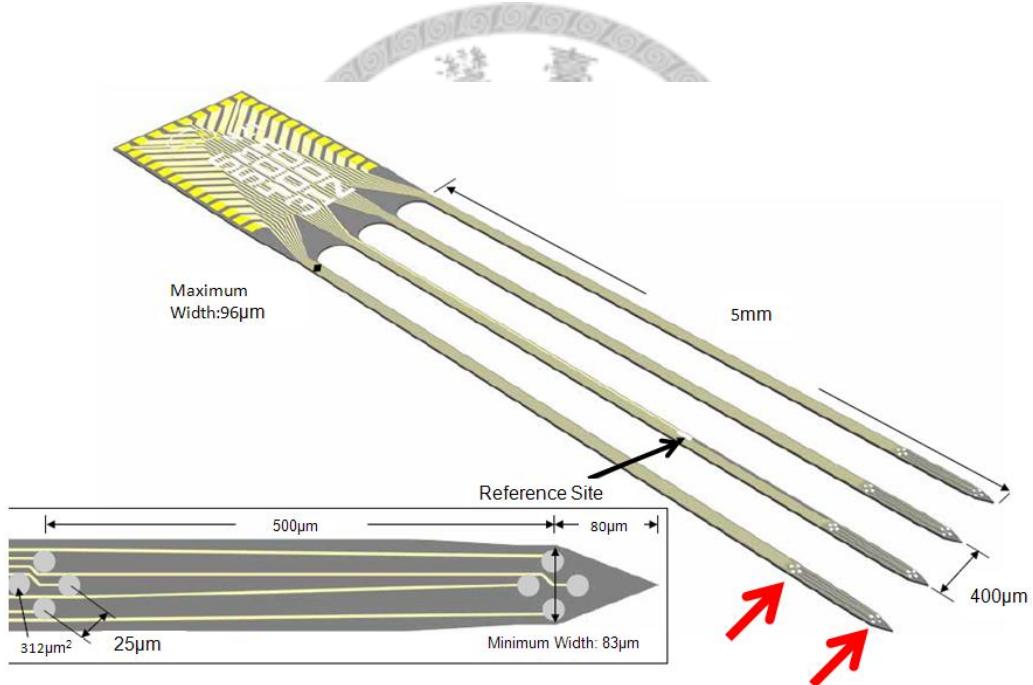


圖 3-4 四聯電極構造圖 (NeuroNexus Technologies Inc)

電腦軟體分析環境：

- (1) CPU : Intel® Core™ 2 Duo E8400 3.0GHz。
- (2) 作業系統 : Microsoft Windows® XP SP2。
- (3) 分析軟體 : Matlab® R2006b。

3.2 神經訊號模擬

小鼠腦區的訊號取得費時耗力，且驗證分群群數非常需要仰賴實驗人員的經驗，其結果判讀常常因人而異。在發展演算法初期，較好的做法是先以模擬的動作電位訊號，據以測試我們所發展的演算法，最後再以真實神經訊號進行測試。由於訊號是人工調控及模擬，所有的資訊都是全知的，從最初資料的前處理、中間資料特徵的擷取到分群結果，可以提供研究者階段性方法改進之參考，相較於直接對真實訊號做分群演算，模擬實驗的優點在於可以針對演算法中個別步驟進行調整和控制。

3.2.1 建立動作電位模板

Lewicki (1998) 提到，在神經動作分群演算法中，其中之一為利用電位樣板匹配 (template matching) 的方法，由人工圈選同群的神經動作電位，然後對每群動作電位取其平均值，即可得到每群的動作電位的代表性樣板。即使一開始需要部分時間人力去分群，但之後的電位分群，有了電位樣板的幫助，諸如 kNN 演算法或其它監督式演算法都可用在自動分群上。

神經動作分群演算法建立在每個神經元訊號各不相同的理論上，因此動作電位樣板需具有相異性，雖然可以利用數學模型的方式 (Smith and Mtetwa, 2007) 建立，但以本研究之目的而言，電位樣板產生的意義在於代表某個神經元，並不去探討其波形意義，故以人工產生之樣板會較為簡單及便利。

本研究建立動作電位樣板的方式，是在小鼠麻醉且持續觸碰其足部的狀態下，於 VPL 區植入四聯電極收集訊號，記錄時間總長約 600 秒，取樣頻率為 40 kHz，將人工圈選之同群訊號 (每群約有 70000 筆訊號) 平均後，建立 32 種神經動作電位模板，每筆神經動作電位為 32 個取樣點 (如圖 3-5)。

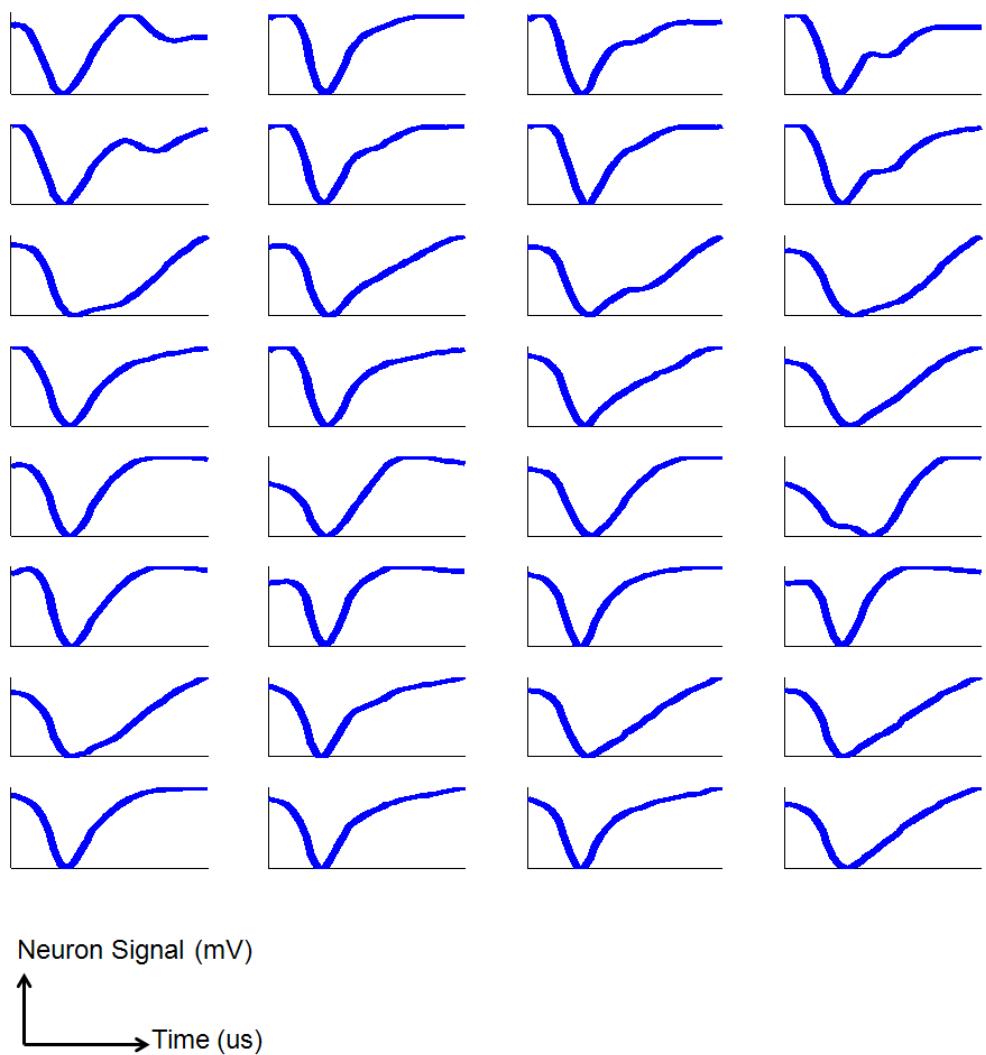


圖 3-5 人工建立之 32 種電位樣板

3.2.2 雜訊

建立了神經動作電位樣板，仍只是單一模型，需要混雜雜訊使其模擬真實神經動作電位之變異性。雜訊有許多種模式。雜訊功率 (power) 視為一個頻率的函數 $P(f)$ ，功率頻譜與頻率 β 次方成反比 (Bourke, 1998; Schuster and Just, 2005)，以式 (3-1) 表示：

$$P(f) = \frac{1}{f^\beta} \quad (3-1)$$

如果針對 $\log(Power)$ vs. $\log(Frequency)$ 作圖，可以發現斜率即是功率頻譜的 β 值。依據這個特性，從動物實驗中擷取下來的雜訊可經傅立葉轉換 (Fourier transform) 觀察其功率對頻譜圖，對照其斜率，那麼雜訊模式就可以由人工按照 β 產生，當 $\beta = 0$ 時，雜訊在各個頻率的功率相同，稱作白雜訊 (white noise)， $\beta = 2$ 時稱作布朗寧雜訊 (Brownian noise)，而 $\beta = 1$ 時則直接稱作 $\frac{1}{f}$ 雜訊，此種雜訊常見於自然界中。

Letelier 與 Weber (2000) 分析實際大腦中神經訊號，觀察雜訊在 2 到 10 kHz 之間，功率對頻率的對數圖呈類似 $\frac{1}{f}$ 雜訊的模式。本研究中擷取小鼠腦中雜訊，記錄約 10.2 秒，取樣頻率為 40 kHz，可以觀察到在約 8 kHz 到 20 kHz 附近也有 $\frac{1}{f}$ 雜訊的模式，圖 3-6、圖 3-7 為小鼠腦中雜訊、頻譜對數圖。

模擬神經元之訊號在 32 個電位樣板中隨機挑選，每次產生 3~6 個神經元，並在實際雜訊中挑選 32 連續的與樣板混雜 (下一節中會敘述產生方法)。考慮到程式本身能負載的記憶體使用量上限，預設模擬每顆神經元會產生 50~250 個神經動作電位。

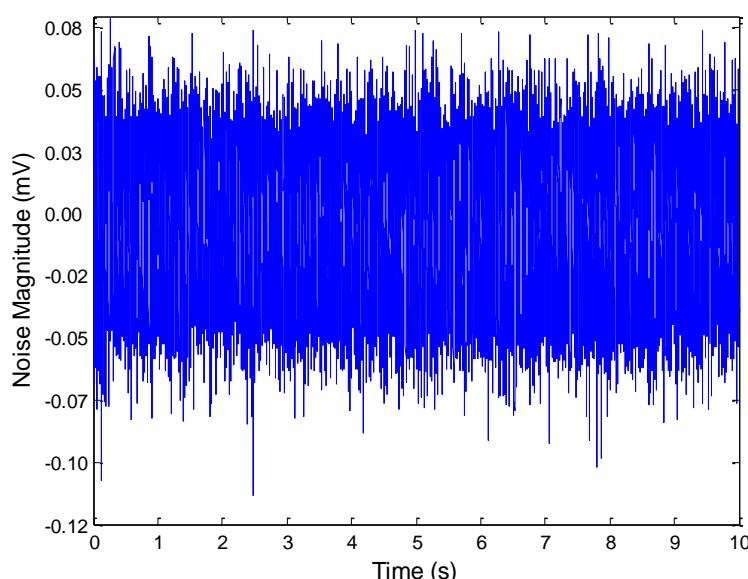


圖 3-6 小鼠腦區雜訊圖

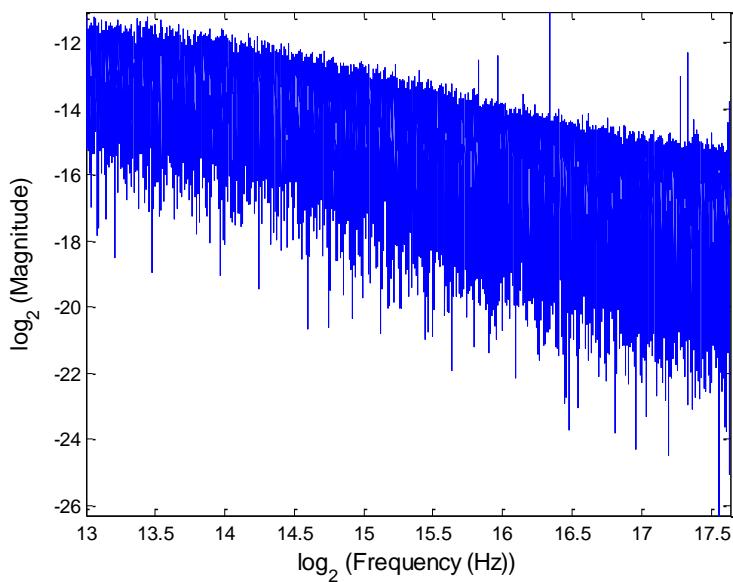


圖 3-7 雜訊頻譜圖

3.2.3 模擬神經訊號SNR (signal-to-noise ratio) 之調整

動作電位模板在和雜訊混雜前，需調控適當的 SNR 比例，以符合大腦實際情形。一般而言生物體中訊雜比都相當低，大約在 2 dB 以下，甚至可能更低 (Kim and Kim, 2000)，Vogelstein 等人 (2004) 模擬之 SNR 為 1~5 dB，Chandra and Optican (1997) 則模擬了較為寬鬆的 SNR 範圍：1.5~10 dB。在本研究中暫不模擬高 SNR (5~10 dB) 的環境，而取 3~5 dB 之間，使訊號強度大於雜訊強度約 1.17~1.41 倍左右。訊雜比計算方法如式 (3-2)：

$$SNR = 20 \left(\log \frac{A_s}{A_n} \right) \quad (3-2)$$

其中 A_s 為訊號方均根 (root mean square) 強度， A_n 為雜訊方均根強度。

選取圖 3-5 中任一電位樣板，隨機挑選雜訊中的 32 個取樣點，設 SNR 為 3。訊號強度依式 (3-2) 調整之後，加入雜訊。圖 3-8 為合成 150 個神經動作電位的範例，其中細線條為 150 個模擬的神經動作電位，黑色粗線為原始電位樣板。

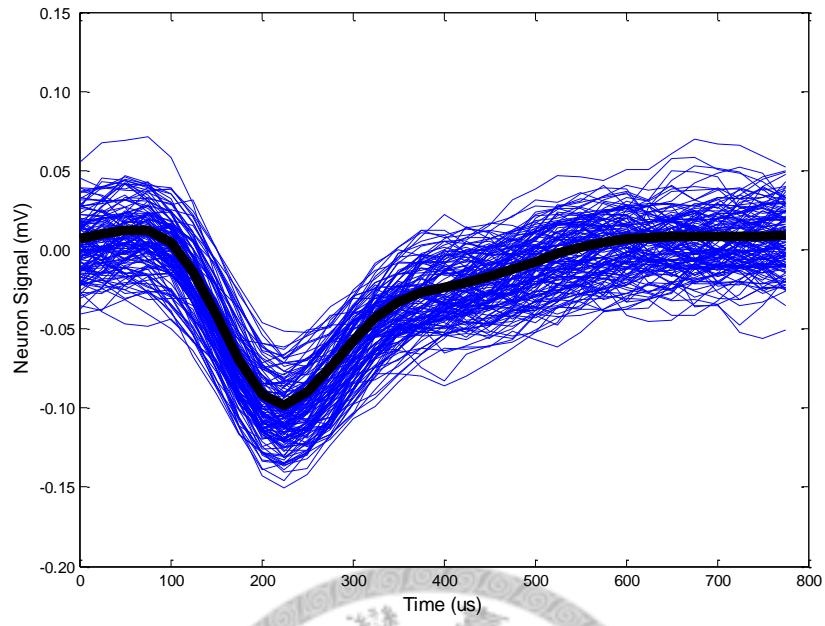


圖 3-8 模擬神經動作電位訊號圖

3.3 神經訊號前處理

當我們欲分群的目標對象為人工訊號，可免除許多訊號的前處理，但當目標對象為實際訊號時，除了在硬體上的帶通濾波、閾值檢測外，在實驗的紀錄中，我們可以發現四聯電極所記錄的訊號，在同樣的時段中，並非完全互相相關。某些時刻其中一根電極所記錄的訊號明顯迥異於其餘三根電極的訊號，但這樣的情形很少，基於硬體上無法直接去除這樣的情形，我們需要將有異狀的訊號去除，而在文獻探討時有提及，四聯電極的訊號隨距離呈指數衰減，因此四聯電極上所偵測之訊號將會有一線性比例關係，藉由比較四根電極上訊號兩兩之相關性，針對其設立一個閾值，即可淘汰過於偏差的訊號，避免在分群時造成干擾。本研究利用 Pearson 相關係數矩陣 (correlation coefficient matrix) 來做為評估的指標 (張，2008)。

$$\begin{aligned} S_i(t) &= k_i S(t) \\ k_i &= \exp(d_i / \lambda) \\ i &= 1, 2, 3, 4 \end{aligned} \tag{3-3}$$

其中 $S(t)$ 是神經元訊號， $S_i(t)$ 是四聯電極上所收到的訊號， d_i 是各電極到神經元的距離。由式 (3-3) 可知四聯電極訊號會存在線性關係，我們藉由相關係數來檢驗四聯電極間兩兩的線性關係。

$$R_{ij} = \frac{cov(S_i, S_j)}{\sigma_{S_i} \sigma_{S_j}}, \quad R_{ij} : Correlation\ coefficient$$

$$cov(S_i, S_j) = \sum_{m=1}^n (S_i(m) - \bar{S}_i)(S_j(m) - \bar{S}_j)$$

$$\sigma_{S_i} = \sqrt{\sum_{m=1}^n (S_i(m) - \bar{S}_i)^2}$$

$$\bar{S}_i = \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n S_i(m)$$
(3-4)

R_{ij} 為兩電極訊號 $S_i(t)$ 及 $S_j(t)$ 的相關係數，而此相關係數是由 $S_i(t)$ 、 $S_j(t)$ 的共變異數(covariance)及 $S_i(t)$ 、 S_j 的標準差相乘後所定義出來的，其中 n 為 $S_i(t)$ 及 $S_j(t)$ 的資料數量，在此 n 為 32。

表 3-1 為相關係數和相關程度的對照表 (Weiss, 2002)，藉由相關係數的判定，我們希望能排除線性度差的訊號。

表 3-1 相關係數與相關程度對照表

相關係數	相關程度
0.80~1.00	極高度正相關
0.60~0.80	高度正相關
0.40~0.60	中度正相關
0.20~0.40	低度正相關
0.0~0.2	極低度正相關

而 R_{ij} 所組成的相關係數矩陣如下：

$$R = \begin{bmatrix} R_{11} & R_{12} & R_{13} & R_{14} \\ R_{21} & R_{22} & R_{23} & R_{24} \\ R_{31} & R_{32} & R_{33} & R_{34} \\ R_{41} & R_{42} & R_{43} & R_{44} \end{bmatrix} \quad (3-5)$$

由於 $S_i(t)$ 和自己的相關係數為 1，因此可改寫如下式：

$$R = \begin{bmatrix} 1 & R_{12} & R_{13} & R_{14} \\ R_{21} & 1 & R_{23} & R_{24} \\ R_{31} & R_{32} & 1 & R_{34} \\ R_{41} & R_{42} & R_{43} & 1 \end{bmatrix} \quad (3-6)$$

其可視為一個相似度矩陣，若平均右上角矩陣，其平均值應該介於-1~1之間，將其正規化到 0~1 之間，在訊號前處理的步驟，我們可設一個相關係數閾值： r_{th} ，對照相關係數表，排除較相關係數閾值 r_{th} 以下的訊號，代表 r_{th} 值愈大，則對線性度的要求就愈嚴苛。

3.4 動作電位特徵擷取

3.4.1 低通濾波

神經訊號處在一個 SNR 極低的環境中，Mtetwa 和 Smith (2006) 在偵測神經訊號的方法中提及，對連續記錄的神經訊息，如果先加以平滑化 (smooth)，將有效提升 SNR，對於一個以閾值偵測的系統而言，將更容易擷取神經訊號。在這樣的想法下，對一個以波形為基礎的分群演算法，雜訊將會造成波形的扭曲、變形，觀察神經訊號，雜訊即使在高 SNR 的環境中，也會造成原始神經訊號的抖動，形成一個不斷在振盪起伏的外觀，因此，在不破壞原始波形之下，必須將雜訊的干擾消去，傅立葉分析將是首選的工具：

- (1) 對一個神經訊號的傅立葉頻譜，可視為其能量的分布，保留低頻的能量，足以維持原先的波形，統計全部頻譜上的能量，保留其固定比例的低頻能量。

(2) 設計低通濾波器，如 Butterworth 濾波器，觀察雜訊在頻譜上的分布頻段為何，針對此譜段設置截止頻率，同樣也是有低通濾雜訊的效果。

由於雜訊的變化是時變的，相較於第二種選擇，第一種選擇可以還原波形樣貌，同時濾除高頻雜訊，免除了過度濾波，導致低頻成分不足，反使得波形失真的疑慮。

3.4.2 人工高頻成分

綜合 Yen 等人 (2009) 以及 Mtetwa 及 Smith (2006) 的想法，兩種類似波形的訊號，主要的分野處就在高頻所顯示的急遽變化位置，但高頻部分同時也可能造成波形失真，由於前一個步驟的低通濾波，消除了訊號抖動的成分，轉回時域的波形後，由於某些能量被濾除，對於兩個形狀相似的波形，將會造成分群的困難。因此我們在去除天然的高頻雜訊後，將再賦予人為處理的高頻訊號：

(1) 比例加權：假設有一訊號 $wave$ 為 32 維的訊號，本身乘上一個倍數，雖然在顯著的波形處並無太大的改變，但在邊緣處，將因為等比例放大而凸顯兩個波形的差異，如下式所示：

$$wave = weight \times wave \quad (3-7)$$

模擬結果如下圖 3-9 所示，虛線所示的波形為兩個相似的波形，經 2 倍放大後 ($weight$ 為 2)，實線的放大波形在差別處可凸顯出來。

由於等比例放大是線性的，若分群演算法是計算彼此之間相關性為分群依據，線性的放大將失去效果，因此我們再加入微分加權的處理。

(2) 微分加權：換個角度想，高頻成分即為變化劇烈的地方，其所在位置微分的絕對值數值應該明顯高於低頻成分。因此，將波形微分後乘以加權倍數做為特徵，然後加入波形，同樣可凸顯相似波形的差異。

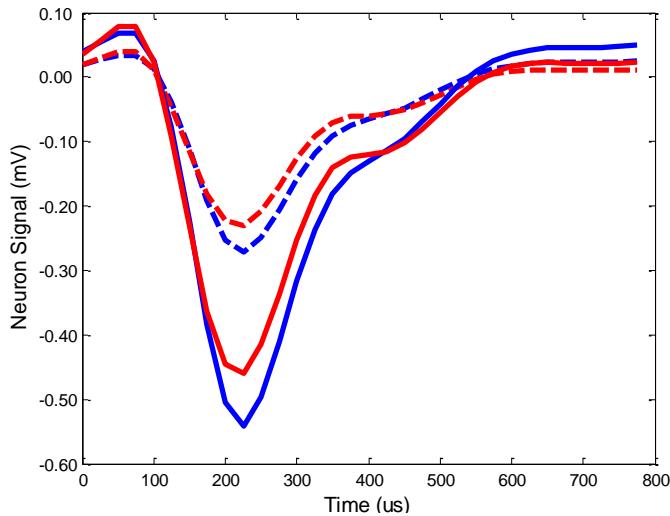


圖 3-9 比例加權變化圖

假設有一訊號 $wave$ 為 32 維的訊號，我們將其微分加權處理如下式：

```

for i = 2:32
    difference = wave(i) - wave(i - 1)
    wave(i) = wave(i) + difference × weight
end

```

(3-8)

其中 $difference$ 就是兩點訊號間的微分值。模擬結果如下圖 3-10 所示，虛線所示的波形為兩個相似的波形，經兩倍微分加權放大後 ($weight$ 為 2)，實線的放大波形在差別處可突顯出來。

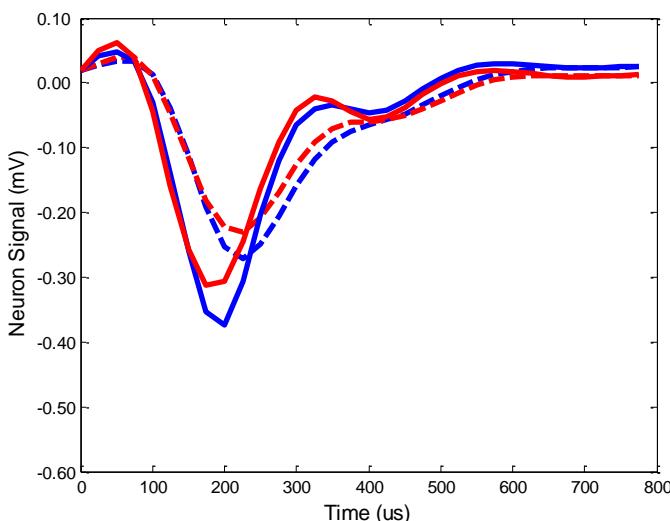


圖 3-10 微分加權變化圖

3.4.3 主成分分析 (principal component analysis, PCA)

進行動作電位分析之前要先對動作電位擷取特徵，本研究初步使用主成分分析得到的第一個主成分作為特徵，雖然文獻指出小波特徵較主成分特徵為佳，但基於主成分分析在計算上的便利性，本研究以主成分特徵作為初步使用的特徵。

假設 x 為一 $p \times n$ 的矩陣，其中 p 為觀察數目， n 為觀察變數量，若想在 n 維空間中找到一向量 α 使得 p 個資料點在此向量上的投影變異量達到最大，則相當於最大化下式：

$$\text{var}[\alpha^T x] = \alpha^T \sum \alpha \quad (3-9)$$

Σ 為 $n \times n$ 的共異數矩陣 (covariance matrix)，為了使式正規化成 $\alpha \alpha^T = 1$ ，引入 Lagrange 乘數法 (Lagrange multipliers method) 如下式：

$$f(x) = \alpha^T \sum \alpha - \lambda(\alpha^T \alpha - 1) \quad (3-10)$$

對 α 微分後：

$$\frac{\partial f}{\partial \alpha} = 2 \sum \alpha - 2 \lambda \alpha \quad (3-11)$$

令前式等於 0 可得到極值，此時 λ 如同共異數矩陣的特徵值 (eigenvalue)，而 α 則為特徵向量 (eigenvector)：

$$\sum \alpha = \lambda \alpha \quad (3-12)$$

共異數矩陣的特徵向量具有正交性 (orthogonal)，按照 $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ 的由大而小排列，其所對應的特徵向量 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ 對於變數投影變異量也具有由大到小的排列， α_1 稱為第一主成分， α_2 稱為第二主成分，...，以此類推，投影在各主成分上的樣點分數 (score) 具有無相關性 (uncorrelation) (Duda et al., 2001)。

主成份分析利用特徵向量重建資料空間，比較其對應的特徵值後，取出主要維度刪去代表性較低的維度，壓縮資料之餘也減少雜訊產生。

在本研究中 PCA 是應用 Matlab[®] 內建的函式： $princomp(\mathbf{x})$ ， \mathbf{x} 為一 $p \times n$ 矩陣。

考量到四聯電極只有 4 根電極，4 根電極上的訊號為 $S_i(t), i=1, 2, 3, 4$ ，如此一來，觀察數目 P 只有 4 個，在空間中的分布難以有代表性。因此我們反其道而行，令 32 維的觀察變數量 n 成為觀察數目，觀察數目 P 成為觀察變數量，經過 PCA 後將在空間中找到 4 個主成分，亦即 4 個空間向量。而降維的結果來自於投影 32 個觀察數目到第 1 主成分向量 v 上，亦即樣點分數 (score)，原先 4×32 的四聯電極訊號降維成 1×32 的 PCA 訊號 $S'(t)$ ，而此 $S'(t)$ 就代表此時時間點的四聯電極訊號，亦可視為一個 32 維的特徵點。

3.5 動作電位分群

特徵擷取後的結果可以得到二種資訊：空間維度（前一節中所述之第 1 主成分向量 v ）及時間維度（訊號投影在第 1 主成分的樣點分數 $S'(t)$ ），分別是 4 綴及 32 綴。4 綴空間資訊可推導訊號源定位，而 32 綴時間資訊則是分群依據。

本研究使用 AP 分群演算法，AP 分群的主要依據來自於兩兩特徵點的相似度，因此我們需要建立一個相似度矩陣。相似度矩陣的計算方法之一為計算兩兩特徵點間的歐式距離，建立一相似度矩陣 Δ ，如式 (3-13)。其中 Δ_{ij} 為第 i 行、第 j 列之元素，代表 i 特徵點對 j 特徵點之相似度， p 為兩特徵點間的權重關係， v 則是第一主成分向量。

$$\begin{aligned} \Delta_{ij} &= -p_{ij} \left\| S'_i(t) - S'_j(t) \right\|^2 \\ \left\| S'_i(t) - S'_j(t) \right\|^2 &= \sum_{t=1}^n (S'_i(t) - S'_j(t))^2, n = 32 \\ p_{ij} &= \|v_i - v_j\| \end{aligned} \quad (3-13)$$

求得相似度矩陣後，尚須決定每個特徵點被選為 exemplar 的優先權因子 (preference)。Frey 及 Dueck (2007) 建議在沒有先知資訊下，可以令每個特徵點的優先權皆為相同。本研究的優先權因子則是選擇相似度矩陣中的最小值。

為了避免數值振盪，使得群數一直變動，我們可由阻尼因子 (damping factor) 調控。阻尼因子愈大，愈能避免數值振蕩，但相對地，數值更新也會較慢。在本研究中，除非是資料量過於龐大，基於時間上的需要才增加阻尼因子，除此之外並無特別的設定。

若有 m 個動作電位則相似度矩陣 $\Delta \in R^{m \times m}$ (張, 2008)，因此在模擬神經元訊號時，也要注意神經元訊號數目，這是對硬體空間的考量。AP 分群演算法程式來源為 Frey 及 Dueck (2007) 在網路上所公布之 Matlab[®] 原始碼：

<http://www.psi.toronto.edu/affinitypropagation/>。

AP 分群演算法最主要的參數在於調整優先權因子以及阻尼因子，前者為各 exemplar 的起始值，後者為數值震盪發生時的收斂因子。

3.6 動作電位分群之分析

監督式分群的結果，往往是先驗而可預測的，由於訓練資料屬人為判定，故測試資料亦由人為輸入，分群演算法的優劣顯而易見，例如一個二群的分群演算，分別將其樣本標示為 positive 及 negative，其簡單的分群錯誤率描述可為下式：

$$\text{error rate} = \frac{\text{false negative} + \text{false positive}}{\text{total samples}} \times 100\% \quad (3-14)$$

監督式分群其中 false negative 代表標示為 positive 的樣本被辨別為 negative；相對的，false positive 則表示標示為 negative 的樣本被辨別為 positive。但在非監督式分群中，要檢驗分群結果，往往會失去客觀性，尤其在 spike sorting 的領域中，真實訊號最終的分群判定，還是依靠生物學家圈選不同群的神經訊號，因而訊號分群的正確與否，常需要主觀認定。另一方面我們也需要客觀的評比工具來判斷分群優劣，某些演算法更直接使用暴力搜尋法，例如使用 k-means 法掃瞄各群數分群，最後由指標來決定哪一種群數較佳 (Fred and Jain, 2002; 2005)。如圖 3-11 所示，這裡有一個兩群的樣本點，假如在不知道如何標定各樣本點該屬於哪一群的情況下，

演算法給出了兩種分群結果，如圖 3-12 所示，究竟哪一種分群結果較佳，我們需要利用分群指標 (index) 做為評比的依據。

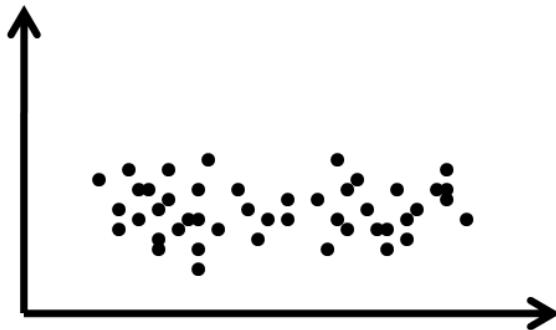


圖 3-11 二維座標上的樣本點

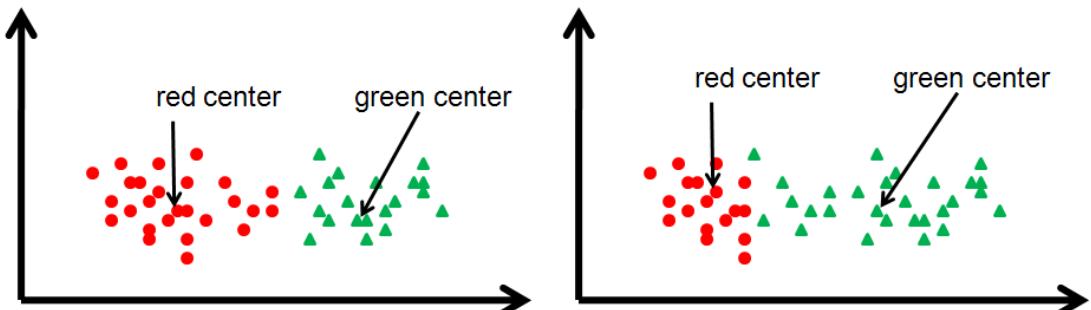


圖 3-12 兩種分群結果之比較

分群指標基本上都參考兩樣數據：群集內距離 (with-group-distance) 及群集間距離 (between-group-distance)，這說明了分群的優劣常可視為同群集內的樣本點分布是否緊密，不同群集間的群集分布是否分散這兩樣結果來決定。以下將介紹數樣分群指標。

3.6.1 混淆矩陣 (confusion matrix)

Confusion matrix (Kohavi and Provost, 1998) 是在資訊全知的情況下所採用的分群正確性評比，此指標比起以幾何距離為依據的指標，更看重的是分群正確性，

雖然在真實資料分群的結果無法採用此指標，但在模擬訊號部分，卻可以檢測分群演算法的正確率，進而比較過去其它分群方法的結果，顯示本篇論文的演算法的穩定性和可用性。接下來我們以一個 2×2 的 confusion matrix 表做為示範，見表 3-2。如同本節一開始所提到的，當群數為兩群時，樣本點會被分別標示為 positive 及 negative，如果在預測後（即為分群結果），標示 positive 的樣本被判定為 positive，或是標示 negative 的樣本被判定為 negative，這兩種結果都是正確的分群，因此分群的目標是最大化以上的兩個數字。接下來我們可從 confusion matrix 定義幾項指標：

(1) 正確率(accuracy)：

$$\frac{TP + TN}{p + n} \quad (3-15)$$

(2) 正確的 positive 比例(true positive rate)，或稱為敏感性(sensitivity)：

$$\frac{TP}{p} \quad (3-16)$$

(3) 正確的 negative 比例(true negative rate)，或稱為獨特性(specificity)：

$$\frac{TN}{n} \quad (3-17)$$

表 3-2 Confusion Matrix 示意圖

		真實情況	
		p	n
預測結果	p'	True Positive (TP)	False Positive (FP)
	n'	False Negative (FN)	True Negative (TN)

3.6.2 Dunn's index (Dunn, 1974)

假設樣本點集合為 X , 最後分群結果為 k 群, 此分割結果由 $U = \{X_1, X_2, \dots, X_k\}$

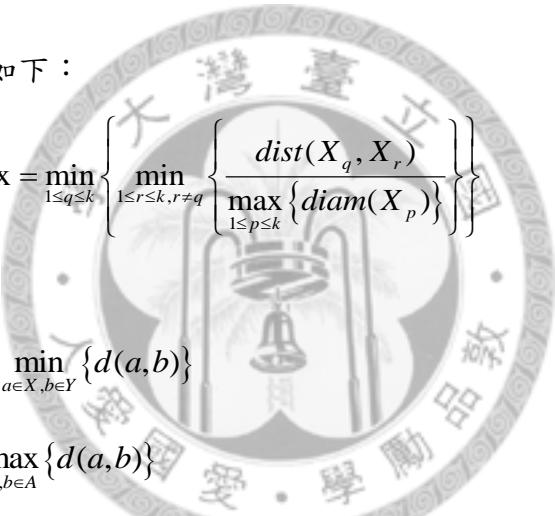
表示, 亦即為 :

$$X_i \neq \emptyset, \quad 1 \leq i \leq k$$

$$X_i \cap X_j = \emptyset, \quad i \neq j \quad (3-18)$$

$$\bigcup_{i=1}^k X_i = X$$

Dunn's index 之定義如下 :



$$\text{Dunn's index} = \min_{1 \leq q \leq k} \left\{ \min_{1 \leq r \leq k, r \neq q} \left\{ \frac{\text{dist}(X_q, X_r)}{\max_{1 \leq p \leq k} \{ \text{diam}(X_p) \}} \right\} \right\} \quad (3-19)$$

其中 :

$$\text{dist}(A, B) = \min_{a \in A, b \in B} \{d(a, b)\} \quad (3-20)$$

$$\text{diam}(A) = \max_{a, b \in A} \{d(a, b)\} \quad (3-21)$$

式 (3-20) 表示兩群集間的最短距離, 而式 (3-21) 表示同一群集內的最遠距離, 而以其比值做為分群的依據。Dunn 認為如果一個群集是 compact separated, 則 Dunn's index 的結果將會是 : $\text{Dunn's index} \geq 1$ 。因此, Dunn's index 愈大愈能彰顯分群效果佳。

3.6.3 Davies-Bouldin validation index (DBVI)

DBVI 是一個典型計算群集內與群集間比值的指標 (Davies and Bouldin, 1979),

其定義如下 :

$$\begin{aligned}
 DBVI &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N R_i \\
 R_i &= \max_{i \neq j} \{R_{ij}\} \\
 R_{ij} &= \frac{S_i + S_j}{M_{ij}}
 \end{aligned} \tag{3-22}$$

其中， N 代表分群的群數， S_i 及 M_{ij} 分別定義如下：

$$\begin{aligned}
 S_i &= \frac{\sum_{k=1}^{T_i} \|X_k - A_i\|}{T_i} \\
 M_{ij} &= \|A_i - A_j\|
 \end{aligned} \tag{3-23}$$

其中的 S_i 代表群集內平均距離，也就是群集 i 內所有樣本點和群集中心的平均距離， A_i 代表群集 i 的群集中心，而 M_{ij} 則為兩群集間群集中心的距離，由於 DBVI 是兩群集的各自群集內距離及兩群集的群集中心距離之比值，因此 DBVI 愈小代表分群效果愈好。

3.6.4 Adjusted Rand index

不同於計算群集內或群集間的距離，Rand (1971) 提出 Rand index，其看重的是分群的結果，當樣本點被分出兩種分割 (A 分割及 B 分割)，亦即有兩個分群結果，我們可以觀察樣本點中的某兩個樣本點，若此兩個樣本點在 A 分割及 B 分割中在同一群中，或是同在另一群中，那麼可以說 (至少對於這兩個樣本點) 這樣的分群是好的結果，如果推廣到所有的樣本點，則可定義如下：若有 n 個樣本點， $S = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ，假設樣本點有 $U = \{u_1, u_2, \dots, u_R\}$ 及 $V = \{v_1, v_2, \dots, v_C\}$ 兩種分割， R 為 U 分割的群數， C 為 V 分割的群數， U 和 V 即是對同樣的資料點，分出不同的群數，但各自內部的聯集都是等於 S 。 $\bigcup_{i=1}^R u_i = S = \bigcup_{j=1}^C v_j$ 。

Rand 描述了以下的方法：

樣本對：兩兩樣本點稱為樣本對，若有 n 個樣本點，則有 $\frac{n(n-1)}{2}$ 個樣本對。

a：兩樣本點在 U 及 V 中皆屬同一群集的樣本對數目。

b：兩樣本點在 U 中屬同一群集，但在 V 中屬不同群集的樣本對數目。

c：兩樣本點在 U 中屬不同群集，但在 V 中屬同一群集的樣本對數目。

d：兩樣本點在及 V 中皆屬不同群集的樣本對數目。

因此 a 及 d 是我們所希望出現的結果，Rand index 即是以此做為指標的依據：

$$\text{Rand index} = \frac{a+d}{a+b+c+d} \quad (3-24)$$

而且 Rand index 將介於 0 和 1 之間。表 3-3 即為 U 及 V 分割下的樣本點示意表：

表 3-3 Rand index 分割示意表

class	U_1	U_2	...	U_R	Sums
V_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1R}	$n_1 .$
V_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2R}	$n_2 .$
.
.
V_C	n_{C1}	n_{C2}	...	n_{CR}	$n_C .$
Sums	$n_{.1}$	$n_{.2}$...	$n_{.R}$	$n_{..}=n$

n_{ij} 表示樣本對同屬 V_i 及 U_j 的數量， $n_{i.}$ 為 V_i 群內的樣本數量， $n_{.j}$ 則為 U_j 群內的樣本數量。

因此計算 Rand index 為下式：

$$\text{Rand index} = \frac{\left[\binom{n}{2} - \left[\frac{1}{2} \left\{ \sum_i \left(\sum_j n_{ij} \right)^2 + \sum_j \left(\sum_i n_{ij} \right)^2 \right\} - \sum \sum n_{ij}^2 \right] \right]}{\binom{n}{2}} \quad (3-25)$$

Hubert 和 Arabie (1985) 改進了 Rand index 在任意分割的情況下，期望值不為 0 的漏洞，使得 Rand index 初始值得以在同一基準。修正的 Rand index (adjusted Rand index) 如下：

$$\text{adjusted Rand index} = \frac{\sum_{i,j} \binom{n_{ij}}{2} - \left[\sum_i \binom{n_{i\cdot}}{2} \sum_j \binom{n_{\cdot j}}{2} \right] / \binom{n}{2}}{\frac{1}{2} \left[\sum_i \binom{n_{i\cdot}}{2} + \sum_j \binom{n_{\cdot j}}{2} \right] - \left[\sum_i \binom{n_{i\cdot}}{2} \sum_j \binom{n_{\cdot j}}{2} \right] / \binom{n}{2}}$$

(3-26)

adjusted Rand index 介於 0 與 1 之間，愈接近 1 代表分群結果愈好，相反的，愈接近 0 代表分群結果為隨機分群，無任何意義。

Adjusted Rand index 某種程度上就像是 confusion matrix，並且能正規化在 0~1 之間，是一種用來評比分群演算法的指標。

3.6.5 PBM index

PBM 三字來自於三位作者 Pakhira、Bandyopadhyay 及 Maulik 的縮寫 (Pakhira et al., 2004)，PBM index 由三個因子組成，三個因子各能展現分群的效果，互相牽制。假設有 n 個樣本點，其集合為 $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ，分群結果為 K 群(C_1, C_2, \dots, C_K)，

PBM index 定義一個因子 u_{kj} ， $k = 1, 2, \dots, K$ ， $j = 1, 2, \dots, n$ ，若 j 樣本點在第 k 群中，

則 $u_{kj} = 1$ ，否則 $u_{kj} = 0$ ，接著定義 PBM index 如下：

$$\begin{aligned} \text{PBM index} &= \left(\frac{1}{K} \times \frac{E_1}{E_K} \times D_K \right)^2 \\ E_K &= \sum_{k=1}^K E_k \\ E_k &= \sum_{j=1}^n u_{kj} \|x_j - z_k\| \\ D_K &= \max_{i \neq j} \|z_i - z_j\| \end{aligned} \quad (3-27)$$

其中 E_1 為一個常數，為的是不讓 E_K 變得過小，Modenesi 等人 (2006) 的方法是令 E_1 為每個樣本點到所有樣本點幾何中心的距離和，而 z_i 為第 i 群的分群中心， z_k 為第 k 群的分群中心。

第一個因子 $\frac{1}{K}$ 為群數倒數，代表這些樣本的可分性，當群數增加時，PBM index 隨之下降，Pakhira 等人同時也提出，分群的群數最好不要超過 \sqrt{n} 。第二個因子 $\frac{E_1}{E_K}$ 展現了每個群集內距離和所造成的影響，當群數 K 增加時，分母項也隨之減小，第二個因子顯示了分群的緊密性 (compactness)，我們希望增大它。第三個因子 D_K 為最遠的兩個群集距離，此因子顯示分群的分散性 (separation)，期望能使此因子最大化。三項因子互相牽制，如果第一個因子減小，連帶地會增大第二及第三項因子，這是因為希望將分群數目控制在一定的數量，而且儘可能增大緊密性和分散性。 D_K 的定義可以允許更多彈性的選擇，例如令 D_K 為所有分群中心對的距離和，如下式：

$$D_K = \sum_{i,j} \|z_i - z_j\| \quad (3-28)$$

3.7 神經訊號序列生成

我們產生一指數機率分布 (exponential probability distribution) 的訊號生成式 (3-29) 的機率模型

$$p(\tau) = \mu e^{-\mu\tau} \quad (3-29)$$

其中 μ 為平均生成之訊號數量， τ 是觀察的時間間隔。由 3-2 節所提及的小鼠實驗，記錄 600000 ms 的時間，得到約 70000 個 spike，即大約 1 ms 會產生 0.1 個 spike，因此令訊號發射頻率為 10 spike / 100 ms。在模擬實驗階段，模擬記錄總長

約 10000 ms 的時間，訊號發射間隔最短為 1 ms 1 次，最長為 100 ms 1 次，上述的指數機率模型如圖 3-13 所示。

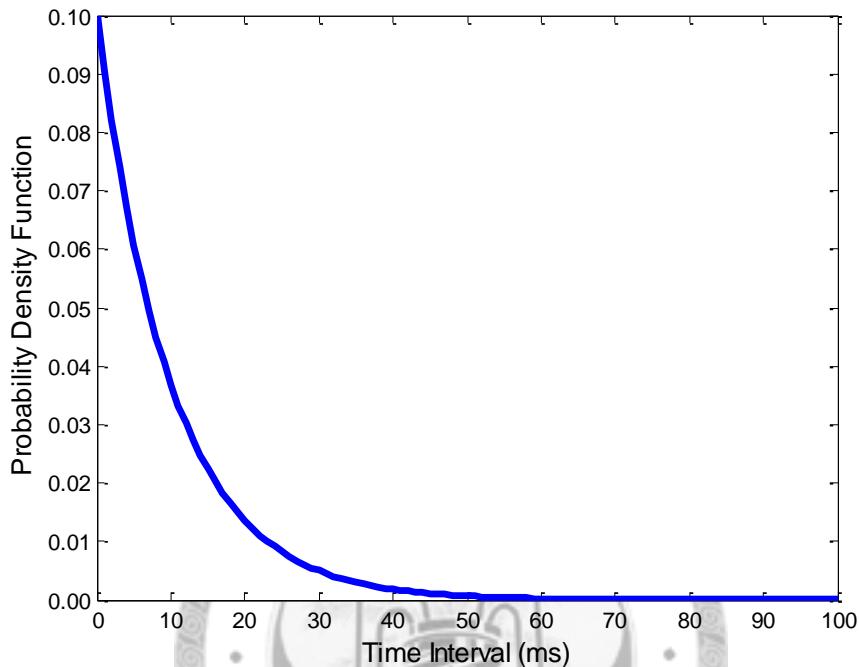


圖 3-13 訊號發射間隔之 probability density function 機率模型圖

使用指數模型的另一個優點是，產生隨機指數分布的數據較為容易。機率模型為（式 3-29），假設要產生 250 筆訊號，隨機的發射時間間隔，只需產生和所需訊號數一樣多的隨機亂數（隨機亂數介於 $(0, 1]$ ），則發射的時間間隔為 $\tau = -(spike\ firing\ rate)\ln(\text{rand})$ ，一個隨機亂數對應到一個時間間隔。另一個方式是如圖 3-14 所示，產生累積機率模型圖，接著產生和所需訊號訊號數一樣多的隨機亂數（隨機亂數介於 $(0, 1]$ ），圖 3-14 為一機率和時間間隔的對照表，查表決定此隨機亂數的相對時間間隔為何。

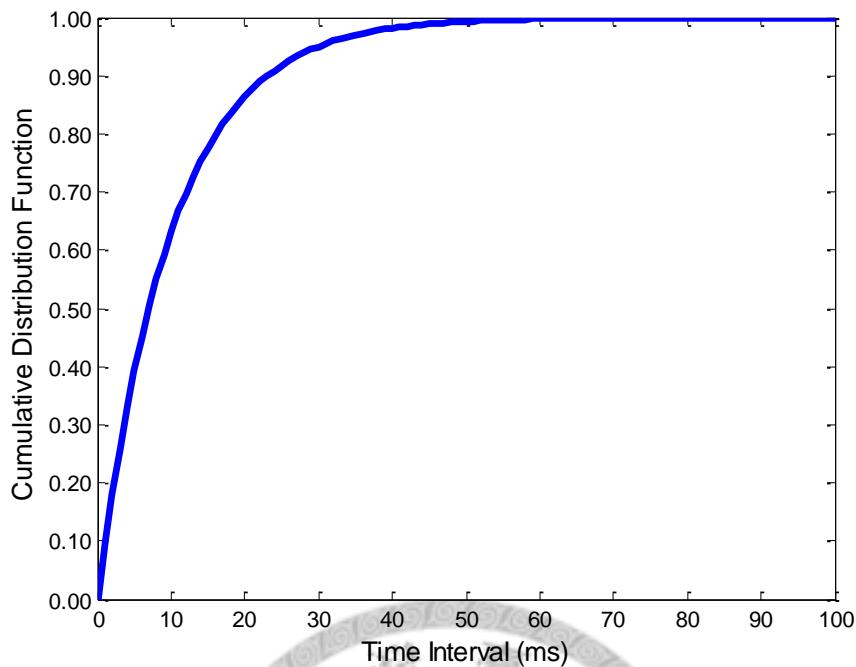


圖 3-14 訊號發射間隔之 cumulative distribution function 機率模型圖

圖 3-15 為模擬一神經元之訊號發射間隔的統計直方圖，訊號數量預設為 250 個， μ 為 0.1。經 Matlab® 軟體中曲線擬合的函式 (expfit.m) 推估此時間間隔數據的指數機率平均值 μ' 等於 0.1006，圖中粗線即是由 μ' 所建立的擬合機率分布圖。模擬訊號將依照此機率模型將訊號分配到一段長時間的紀錄中，而在訊號分群之後，理想上同群訊號的訊號間時間間隔會符合預設的機率模型，我們以平均值 μ' 做為預設和推估的主要參數。

神經訊號序列生成的流程圖如圖 3-16 所示。綜合以上所述，包含使用的模型、決定參數 μ 及訊號數目、機率分布描述、序列的產生以及在訊號分群後的參數推估 μ' 。

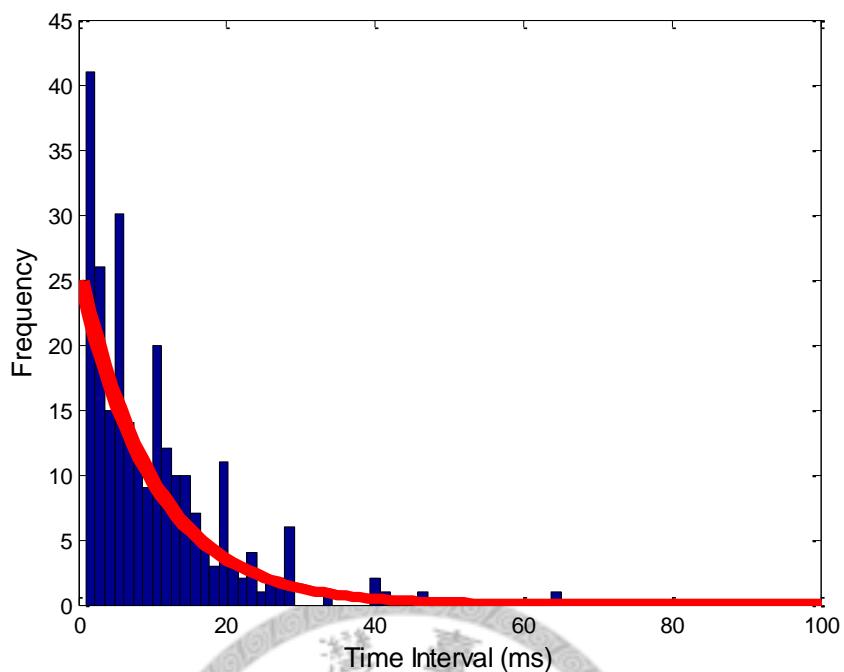


圖 3-15 模擬一神經元之訊號發射間隔直方圖以及參數推估後之曲線擬合

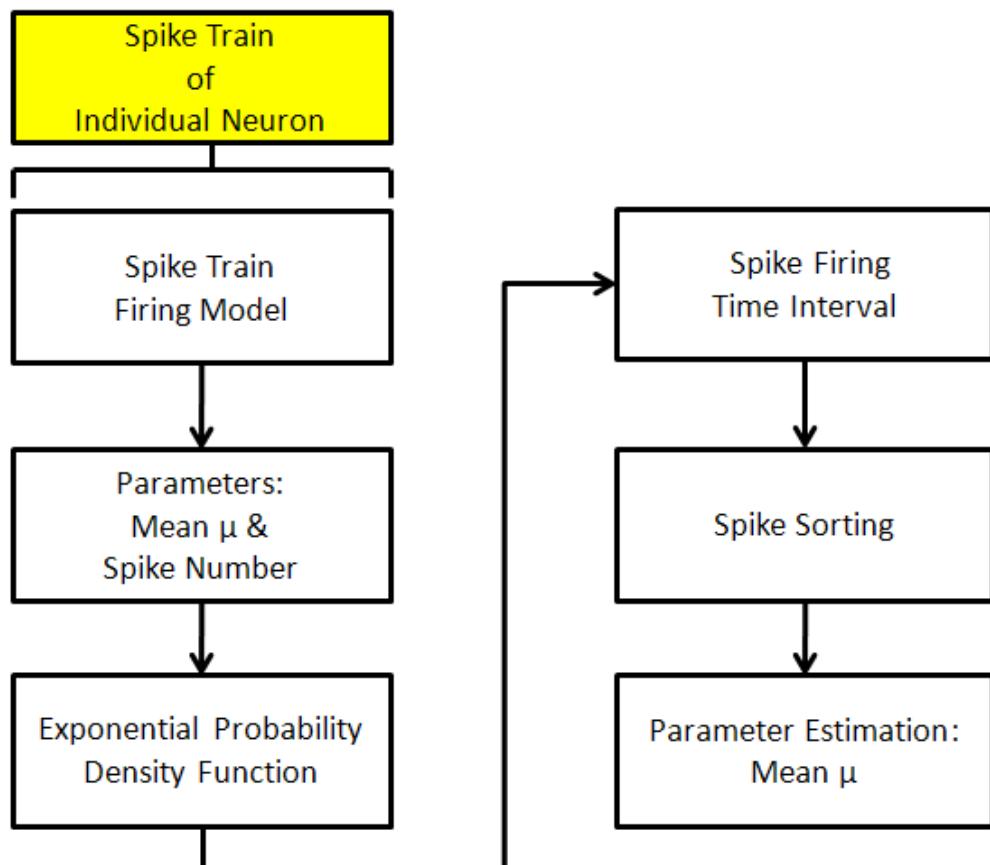


圖 3-16 神經訊號序列生成及參數推估流程圖

3.8 動作電位訊號源定位

訊號源定位的想法來自於 Lee 等人 (2007), Lee 等人所使用的是非共平面四聯電極，而在此將提出解決共平面四聯電極定位的方法。在訊號呈指數模型衰減的假設下，為了解決四電極共平面使得球面交集為奇異解 (singular)，可以假設四電極並非共平面，可以想像四聯電極各有一虛擬之微小之位移，如圖 3-17 所示之三視圖，此為一虛擬之非共平面電極之範例，其中 shift 之值可任意設定，非共平面的設置可使得方程式有解，但相對的，方程式所解出來的空間座標，也必和神經元的空間座標有所誤差，只要能讓誤差在可接受的範圍內，那麼由同一神經元所發出的訊號所反推回的空間座標，應會在空間中有群聚的效果。

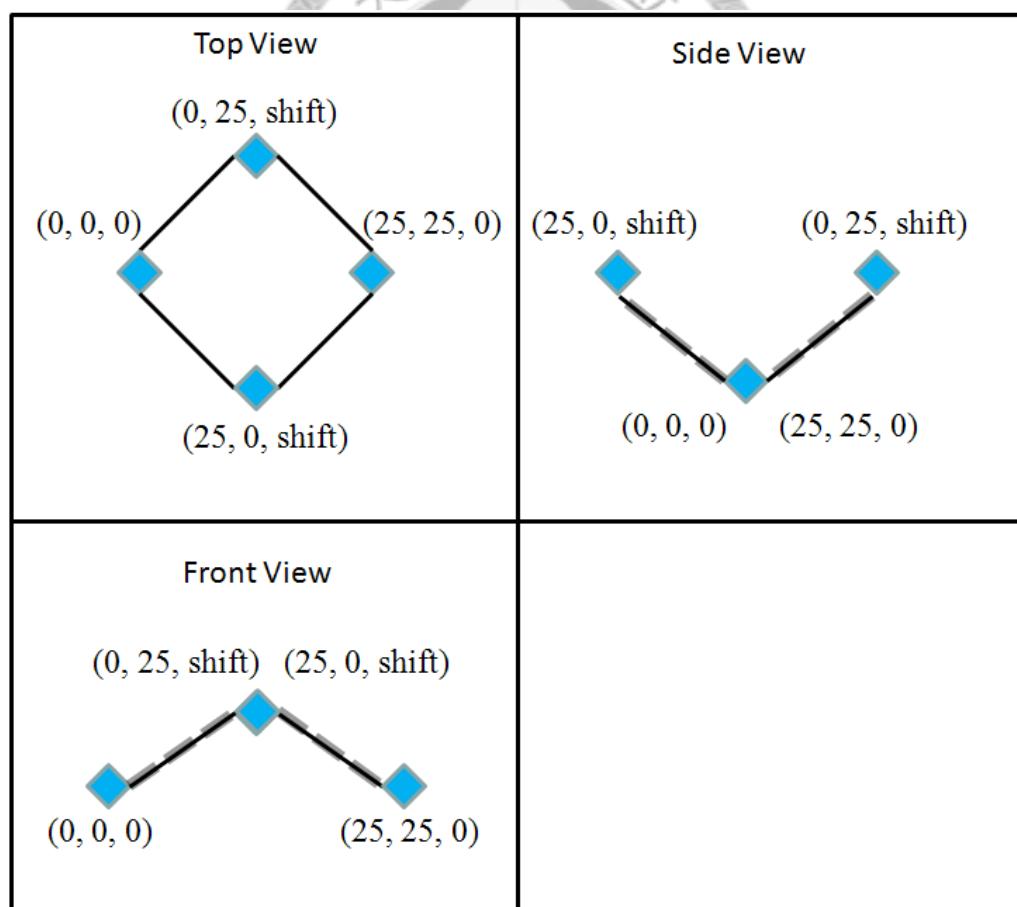


圖 3-17 經虛擬位移 (shift) 後的四聯電極三視圖

其推導的過程如下：

$$\begin{aligned} S_i &= Se^{-\frac{d_i}{\lambda}} \quad (i=1, 2, 3, 4) \\ d &= \lambda(\ln S_i - \ln S) \\ d_i^2 &= \lambda^2[(\ln S_i)^2 - 2(\ln S_i)(\ln S) + (\ln S)^2] \end{aligned} \quad (3-30)$$

其中 S_i 分別為四根電極所接收到的電位訊號 (已知)， S 為訊號源電位 (未知待求解)， λ 為衰減常數 (28.42)， d 則是訊號源到電極的距離 (未知待求解)。

$$(x-x_i)^2 + (y-y_i)^2 + (z-z_i)^2 = \lambda^2[(\ln S_i)^2 - 2(\ln S_i)(\ln S) + (\ln S)^2] \quad (3-31)$$

(x, y, z) 為訊號源在空間中的位置， (x_i, y_i, z_i) 代表四根電極在空間中的位置 ($i=1, 2, 3, 4$)，為了簡化式子，令 $(x_1, y_1, z_1) = (0, 0, 0)$ ，因此有以下 4 項：

$$\begin{aligned} (x-0)^2 + (y-0)^2 + (z-0)^2 &= \lambda^2[(\ln S_1)^2 - 2(\ln S_1)(\ln S) + (\ln S)^2] \\ (x-x_1)^2 + (y-y_1)^2 + (z-z_1)^2 &= \lambda^2[(\ln S_2)^2 - 2(\ln S_2)(\ln S) + (\ln S)^2] \\ (x-x_2)^2 + (y-y_2)^2 + (z-z_2)^2 &= \lambda^2[(\ln S_3)^2 - 2(\ln S_3)(\ln S) + (\ln S)^2] \\ (x-x_3)^2 + (y-y_3)^2 + (z-z_3)^2 &= \lambda^2[(\ln S_4)^2 - 2(\ln S_4)(\ln S) + (\ln S)^2] \end{aligned} \quad (3-32)$$

接著將式 3-31 第 1 列分別和其餘 3 列三式相減如下：

$$2xx_i + 2yy_i + 2zz_i - R_i^2 = \lambda^2[(\ln S_1)^2 - (\ln S_i)^2 - 2(\ln S_i)(\ln S)] \quad (3-33)$$

其中 $R_i = x_i^2 + y_i^2 + z_i^2$ ， $i=2, 3, 4$ 。這個列式可以寫成矩陣形式如下：

$$\begin{aligned} 2\mathbf{C}\mathbf{X} &= \lambda^2(\Phi - 2k\eta) + \mathbf{R} \\ \mathbf{C} &= \begin{bmatrix} x_2 & y_2 & z_2 \\ x_3 & y_3 & z_3 \\ x_4 & y_4 & z_4 \end{bmatrix} \\ \mathbf{X} &= \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} \\ \Phi &= \begin{bmatrix} (\ln S_1)^2 - (\ln S_2)^2 \\ (\ln S_1)^2 - (\ln S_3)^2 \\ (\ln S_1)^2 - (\ln S_4)^2 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3-34)$$

$$k = \ln S$$

$$\boldsymbol{\eta} = \begin{bmatrix} (\ln S_1) - (\ln S_2) \\ (\ln S_1) - (\ln S_3) \\ (\ln S_1) - (\ln S_4) \end{bmatrix} \quad (3-35)$$

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} x_2^2 + y_2^2 + z_2^2 \\ x_3^2 + y_3^2 + z_3^2 \\ x_4^2 + y_4^2 + z_4^2 \end{bmatrix}$$

求解 \mathbf{X} :

$$\mathbf{X} = \frac{1}{2} \mathbf{C}^{-1} [\lambda^2 (\boldsymbol{\Phi} - 2k\boldsymbol{\eta}) + \mathbf{R}] \quad (3-36)$$

代入式 3-31 第一列，整理後這可被視為一個一元二次方程式：

$$ak^2 + bk + c = 0$$

$$a = \lambda^4 \boldsymbol{\eta}^T Q \boldsymbol{\eta} - \lambda^2$$

$$b = -\frac{1}{2} [\lambda^4 \boldsymbol{\Phi}^T Q \boldsymbol{\eta} + \lambda^4 \boldsymbol{\eta}^T Q \boldsymbol{\Phi} + \lambda^2 \boldsymbol{\eta}^T Q \mathbf{R} + \lambda^2 \mathbf{R}^T Q \boldsymbol{\eta} - 4\lambda^2 (\ln S_1)] \quad (3-37)$$

$$c = \frac{1}{4} [\lambda^4 \boldsymbol{\Phi}^T Q \boldsymbol{\Phi} + \lambda^2 \boldsymbol{\Phi}^T Q \mathbf{R} + \lambda^2 \mathbf{R}^T Q \boldsymbol{\Phi} + \mathbf{R}^T Q \mathbf{R} - 4\lambda^2 (\ln S_1)^2]$$

$$Q = (\mathbf{C}\mathbf{C}^T)^{-1}$$

解出之 k 後即可代回式 (3-34)、(3-35) 求得 (x, y, z) 之座標值。

當四聯電極為共平面時，求出之解必須捨棄第三維之解，故而真正得到的資訊只是二維的訊息。而此法可以推廣到非共平面四聯電極。由於雜訊的干擾，神經訊號源的定位有可能無交集，亦即無解。而有解的數據可做以下兩項應用：

- (1) 座標值可視為一種特徵而做為分群的依據。
- (2) 在神經訊號分群後，我們可以定位座標輔助判斷分群結果，同一群的神經訊號理論上會在二維平面上有群聚效應。

對於有解的數據，我們可以設立一個目標函式，並求取此目標函式的最小值。

首先令有解的座標值為 (x', y', z') ，而由此座標值所求得的神經元原始訊號可由式 (3-31) 求得，令其為 S' ，既已得知座標值和原始訊號訊息，那麼可以預測 S' 傳播到四聯電極後，四聯電極上的訊號應該為 $S'_i = S' e^{-d_i/\lambda}$ ($i = 1, 2, 3, 4$)，其中 λ 為衰減

常數， $d_i = \sqrt{(x' - x_i)^2 + (y' - y_i)^2 + (z' - z_i)^2}$ ，但 S'_i 和真實我們所紀錄到的訊號 S_i 式 (3-30) 不一定會相同。

因此我們的目標函式修正法如下：

$$J(x, y, z) = \sum_{i=1}^4 (S'_i - S_i)^2 \quad (3-38)$$

可以用牛頓法求極值，使其收斂，若原解 (x', y', z') 為複數解，也可嘗試取出實數部分做為初值。



第四章 結果與討論

4.1 神經訊號模擬與分群演算

在本節中，將呈現神經訊號模擬的過程，以一次的訊號模擬為例，分別展示在分群演算流程中所出現的個別步驟：前處理、特徵擷取及分群演算法結果。

4.1.1 四聯電極之空間位置

模擬神經訊號前，我們需要先為四聯電極在空間中安排位置，本實驗所使用的四聯電極中，各電極兩兩相距 $25 \mu\text{m}$ ，呈菱形排列，預設在空間中的座標值如表 4-1 所示。由文獻中指出，一根電極的偵測極限大約在 $65 \mu\text{m}$ 以內，由式 (2-3) 及式 (2-4) 的文獻結果可知，若神經元距離四聯電極約 $65 \mu\text{m}$ 時，訊號為訊號約衰減至十分之一，故而要讓四根電極都在此範圍內的話，此將是一個約 $80 \mu\text{m} \times 80 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ 左右的矩形空間，圖 4-1 顯示此空間及四聯電極位置（四聯電極的 4 根電極以菱形顯示）。

4.1.2 神經元模擬

神經細胞的直徑約在 $20\sim30 \mu\text{m}$ ，對於模擬一顆神經元，假定其形態為球體，則以球心為中心的一個直徑距離內都不能有另一顆神經元的中心，否則神經元會互相重疊。模擬隨機在矩形空間中生成 1 顆神經元後，摒除重疊範圍 ($20\sim30 \mu\text{m}$ 為直徑的球形範圍內) 後於矩形空間中再生成 1 顆神經元，每次模擬將會產生 3~6 顆神經元存在空間中，在摒除神經元會連續發射及動作電位未重疊的情況下，每顆神經元會發射 $50\sim250$ 次動作電位，訊雜比為 3 dB ，下圖 4-2 為神經元隨機在空間中分布及跟四聯電極相對位置的例子。

表 4-1 四聯電極在空間中的假想座標值

Electrode	Tetrode Position (μm)		
	x	y	z
1	0	0	0
2	0	25	0
3	25	25	0
4	25	0	0

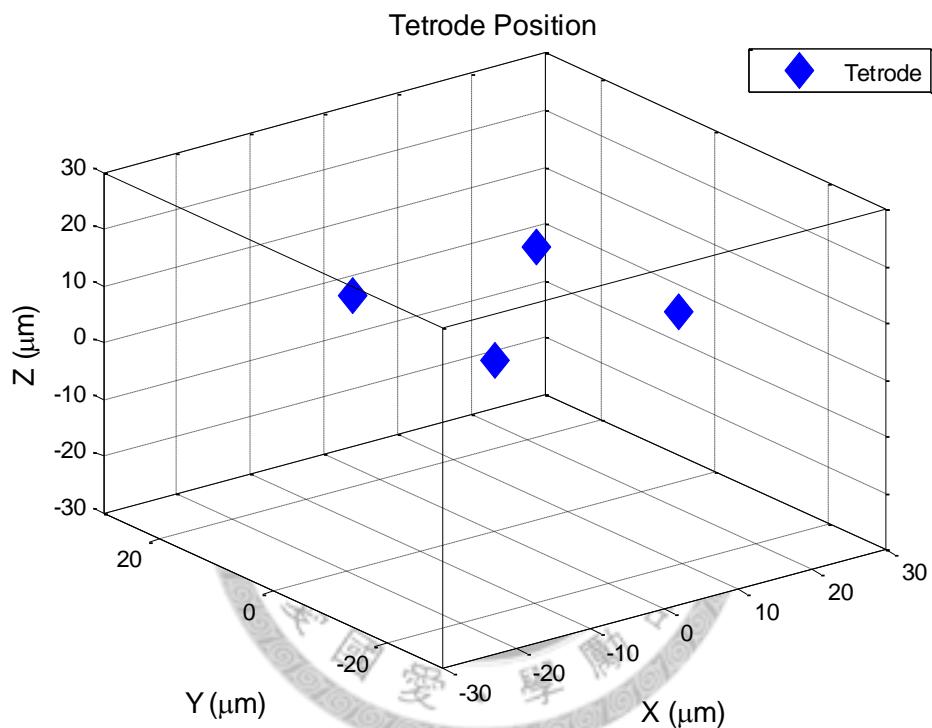


圖 4-1 四聯電極在空間中的假想座標圖

三顆神經元的位置分別為 $(18.59, -15.93, -7.82)$ 、 $(0.13, -22.43, -28.48)$ 、 $(28.00, 2.05, 12.21)$ ，隨機所選定之電位樣板如下圖 4-3，一旦其中有一根電極收到的訊號超過預設閾值，如圖 4-4 所示，則四根電極會同時擷取此段時間內其自身收到的訊號，以超過閾值的時間為第 8 個時間點為準，將前面 7 個時間點及後面 24 個時間點的電位訊號，共 32 個時間點做為一筆神經訊號，故本論文中所討論到的波形訊號，都將是 32 維 (32 dimensions) 的資料。

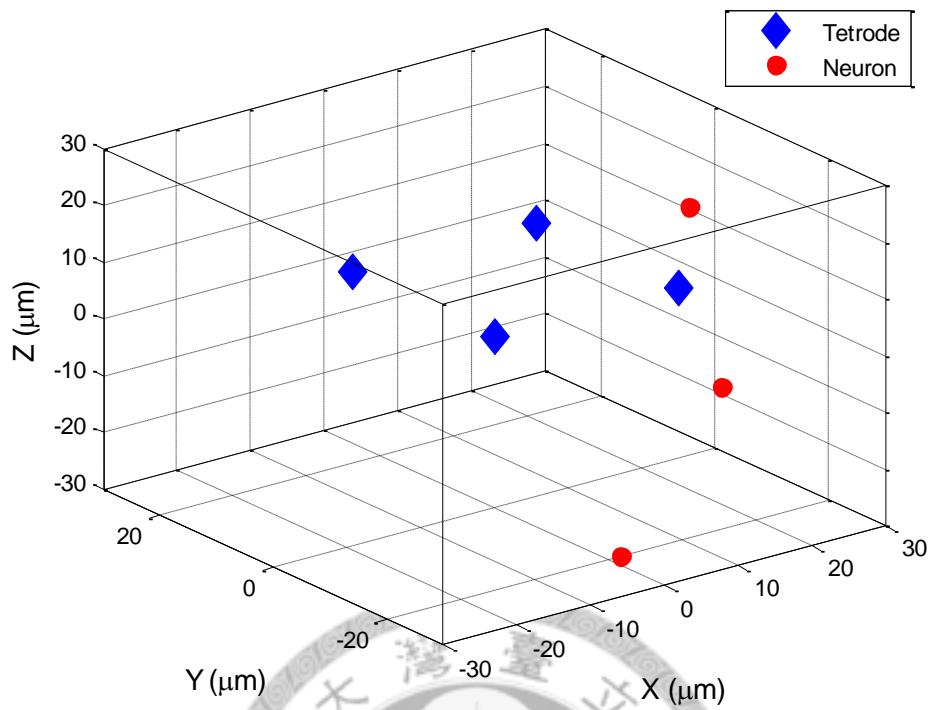


圖 4-2 模擬 3 顆神經元在空間的分布圖

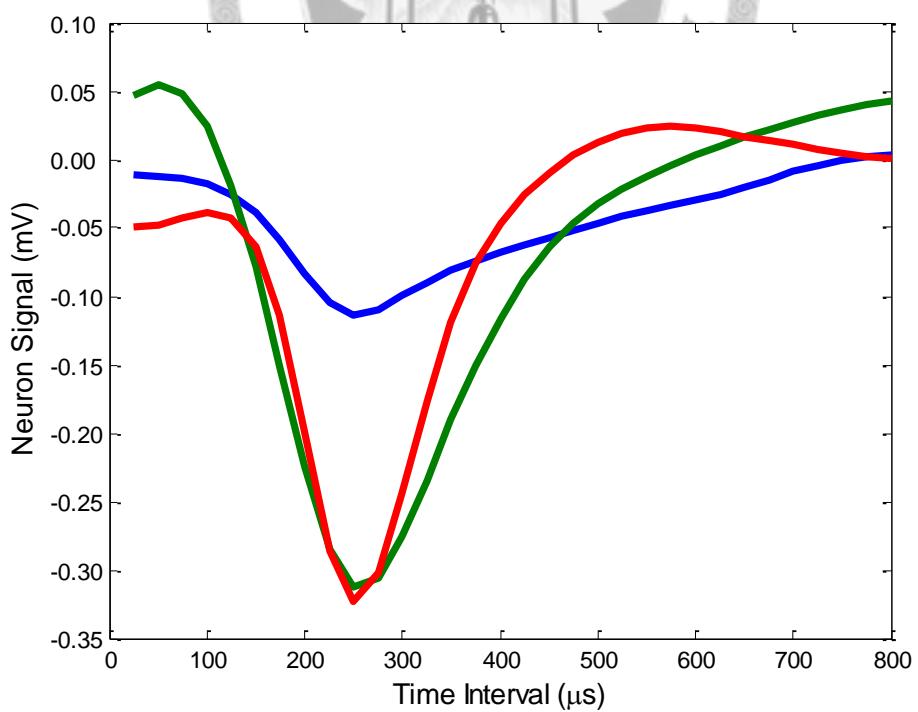


圖 4-3 隨機選取 3 個人工電位樣板

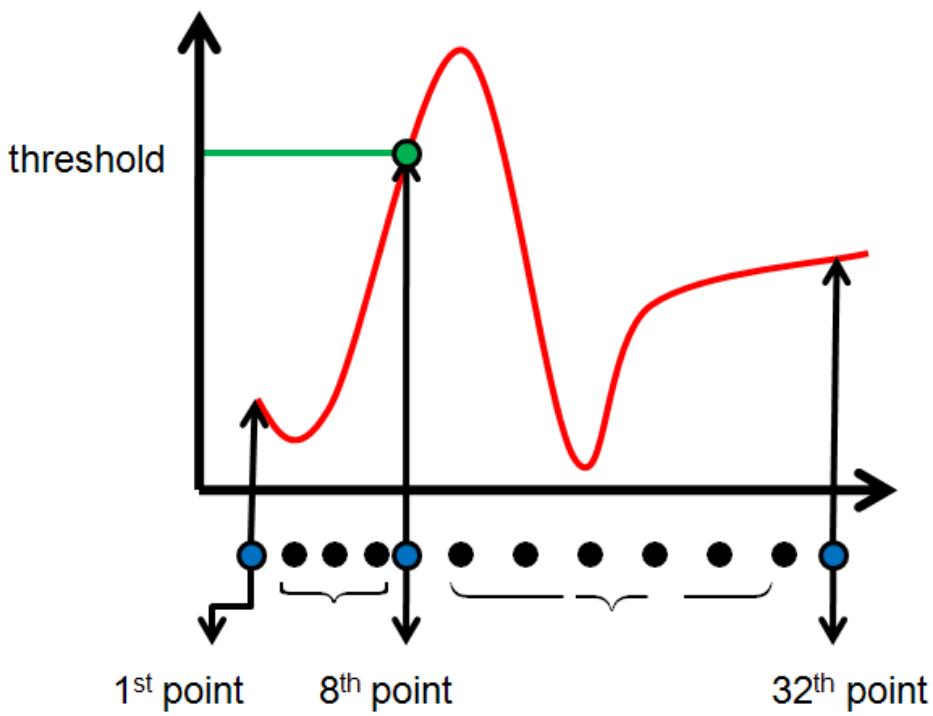


圖 4-4 訊號擷取示意圖

4.1.3 神經訊號模擬

模擬訊號將著重於配合文獻提及之衰減常數 λ ，模擬神經元原始的樣板訊號及在不同訊雜比下，對波形的影響。以下將展示模擬一次訊號的結果與分析。

由電腦亂數產生 4 顆神經元，在空間中之分布如下圖 4-5。四顆神經元的原始波形如下圖 4-6 所示，有 3 顆神經元的波形極為相似，四顆神經元所對應的顏色及位置詳列在下表 4-2 模擬之 4 顆神經元相關資訊。每顆神經元和四聯電極間的距離不同，如表 4-3，因此也會有不同的衰減比例，如表 4-4。神經元在空間中的分布等同賦予每顆神經元一個 4 維的空間特徵，以 Neuron 3 及 Neuron 4 為例，兩者的波形相似，在空間中距離第 1 及第 2 根電極並無太大差別；但和第 3 根電極的距離差了約 $20 \mu\text{m}$ ，反應在衰減比例上，即有 2 倍的差距；最後比較和第 4 根電極的差距，更能突顯兩者的比例差距。

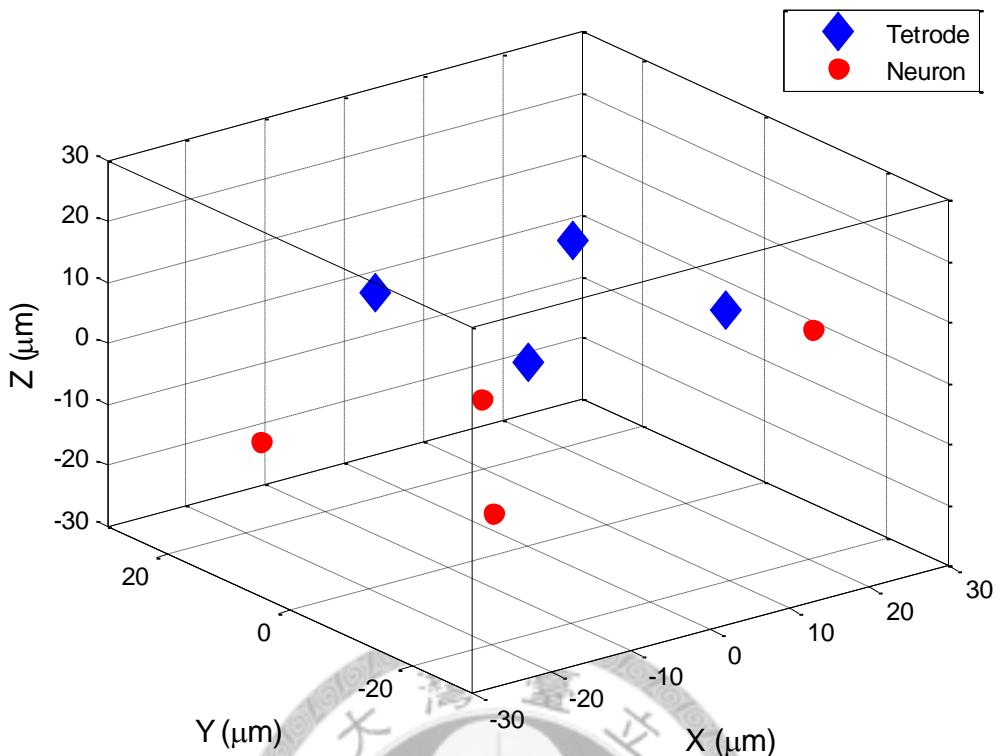


圖 4-5 一次模擬實驗中產生的 4 顆神經元及空間中分布圖

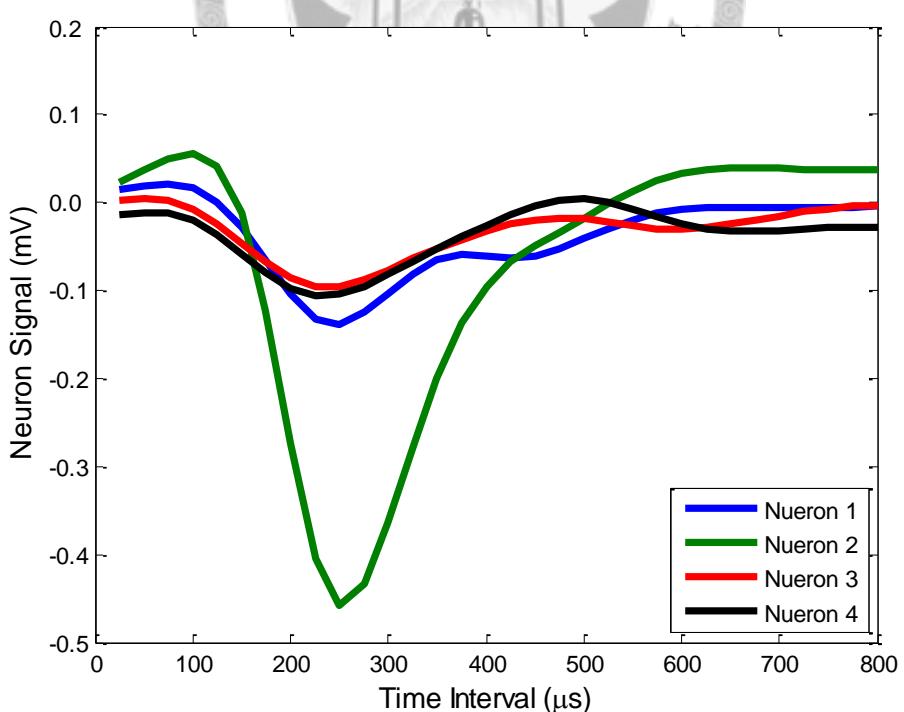


圖 4-6 4 顆神經元的原始訊號波形

表 4-2 模擬之 4 顆神經元相關資訊

Neuron	Position			Color	Spike Number
	X	Y	Z		
1	7.59	17.26	-16.41	blue	188
2	-14.26	25.25	-19.46	green	201
3	-20.42	-21.02	-7.67	red	141
4	24.45	-14.97	3.85	black	180

表 4-3 模擬之 4 顆神經元與四聯電極之距離

Neuron	Distance to Electrodes (μm)			
	(0, 0, 0)	(0, 25, 0)	(25, 25, 0)	(25, 0, 0)
1	25.00	19.67	25.15	29.50
2	34.92	24.12	43.82	50.57
3	30.29	50.92	65.11	50.63
4	28.92	47.01	40.16	15.47

表 4-4 模擬之 4 顆神經元空間衰減比例

Neuron	Decay Ratio			
	(0, 0, 0)	(0, 25, 0)	(25, 25, 0)	(25, 0, 0)
1	0.4149	0.5005	0.4127	0.3542
2	0.2927	0.428	0.214	0.1687
3	0.3445	0.1667	0.1012	0.1684
4	0.3615	0.1913	0.2434	0.5802

神經元的原始波形除了因為距離造成的波形衰減，來自於環境中雜訊的干擾，是扭曲波形的主因，在此將模擬處於訊雜比 3 dB 下，原始波形扭曲的結果，雜訊取自本論文於 3.2.1 節中所述之真實小鼠實驗，隨機從中擷取連續 32 個資料點和原始波形合成，新波形將如下式 (4-1) 產生：

$$SNR = 20 \log_{10} \left(\frac{RMS(S)}{RMS(N)} \right) = 3$$

(4-1)

RMS : root mean square

S : signal

N : noise

下圖 4-7 到圖 4-10 為各神經元訊號混雜雜訊和衰減後，呈現在各電極上的訊號。很明顯的可以看出第 3 顆神經元和第 4 顆神經元之間的波形差異，幾乎是藉由和第 4 根電極的距離差異所突顯。原始波形也極為相似的第 1 顆神經元，已和其它 2 顆在各電極上的表現明顯不同。

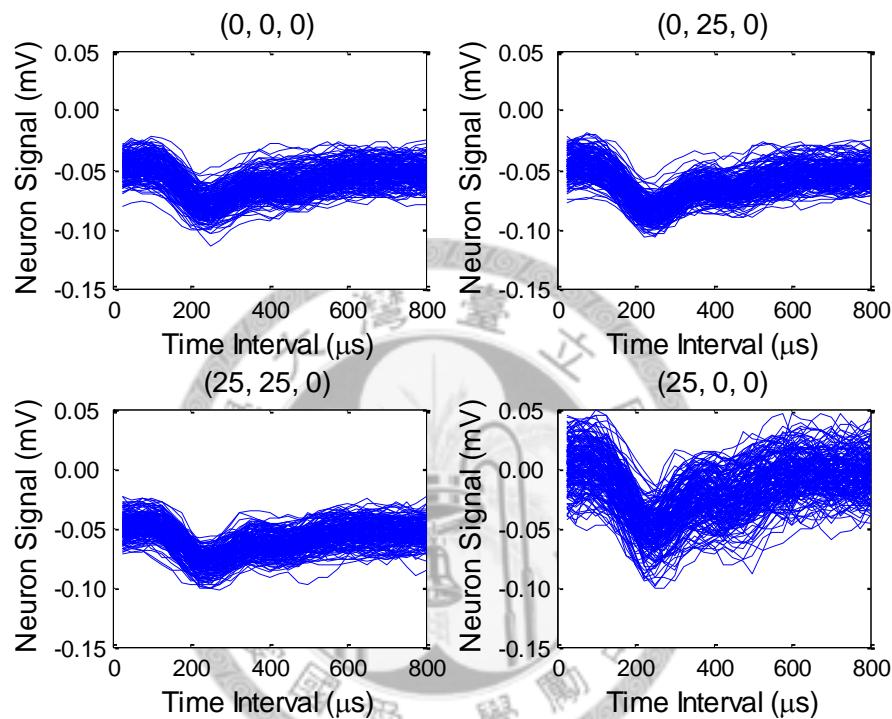


圖 4-7 第 1 顆神經元在四聯電極上的訊號

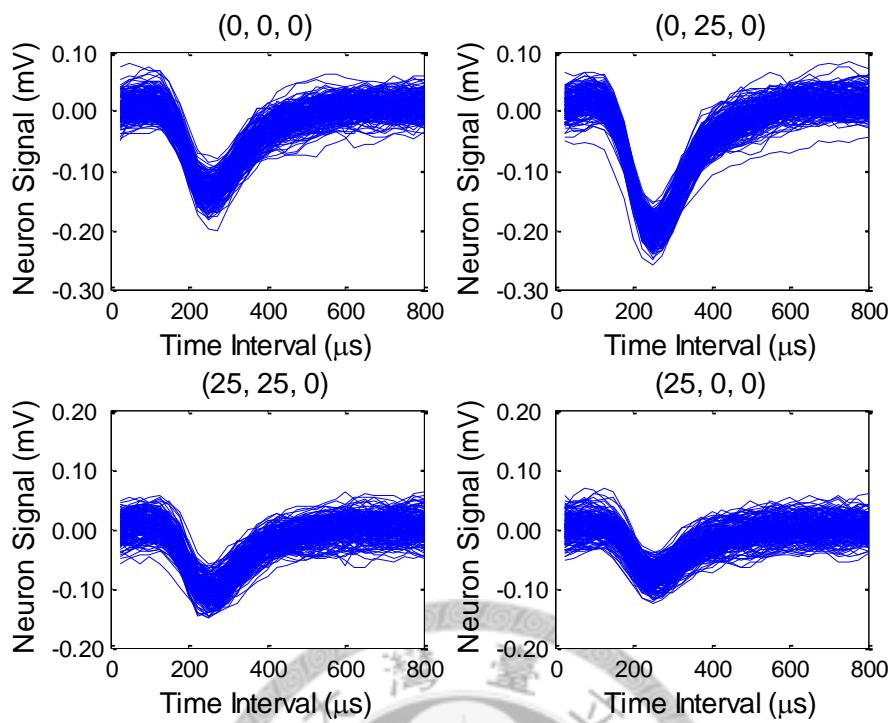


圖 4-8 第 2 顆神經元在四聯電極上的訊號

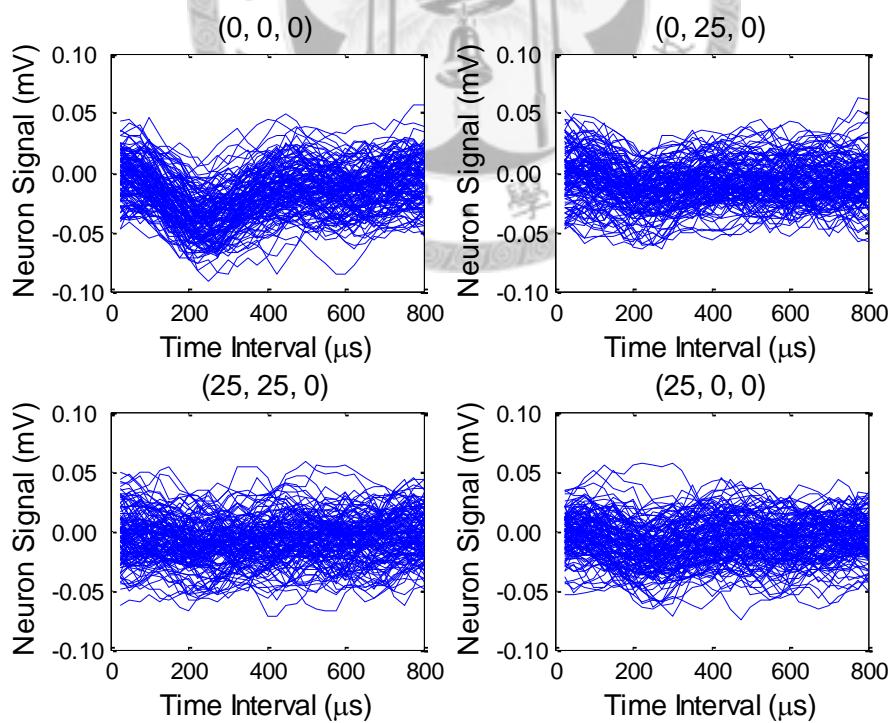


圖 4-9 第 3 顆神經元在四聯電極上的訊號

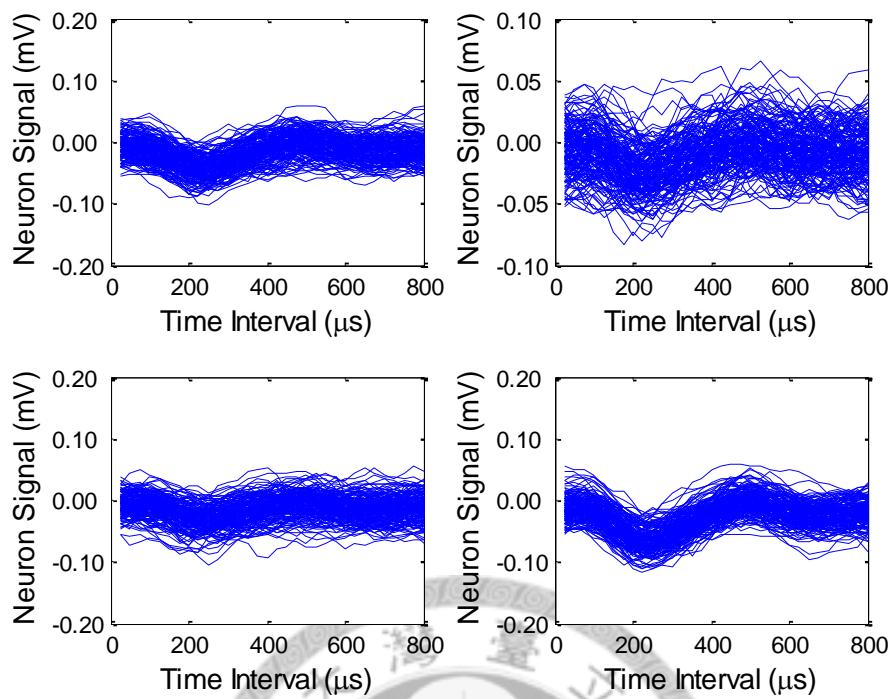


圖 4-10 第 4 顆神經元在四聯電極上的訊號

圖 4-11 由同樣尺度下觀看四聯電極和 4 顆神經元訊號之間的差異，更能看出空間特徵帶來的辨識優勢，以 Neuron 3 及 Neuron 4 為例，在第 1 到第 3 根電極上沒有明顯的差別，但在第 4 根電極上的訊號，Neuron 3 仍和其它 3 根電極上的訊號相似，但 Neuron 4 顯然有比較明顯的波形起伏。

四聯電極訊號記錄了波形變化，因此可得到波形的資訊；而 4 根電極上的波形比例隱含了 4 根電極和神經元的距離關係，此為一空間資訊。神經元模擬的流程從神經元的生成、訊號的傳遞模型、訊號樣板及雜訊的混合，大致完備，由空間距離能量的損失以及環境雜訊干擾的兩大限制，既是生成神經訊號的雛型，亦是干擾分群正確率的主因。四聯電極的優勢從此一模擬結果可以顯示，相似的波形因為空間的衰減後，在 4 根電極上有可辨識的特徵，將是接下來的特徵擷取過程中，首先被考慮突顯和擷取的部分。

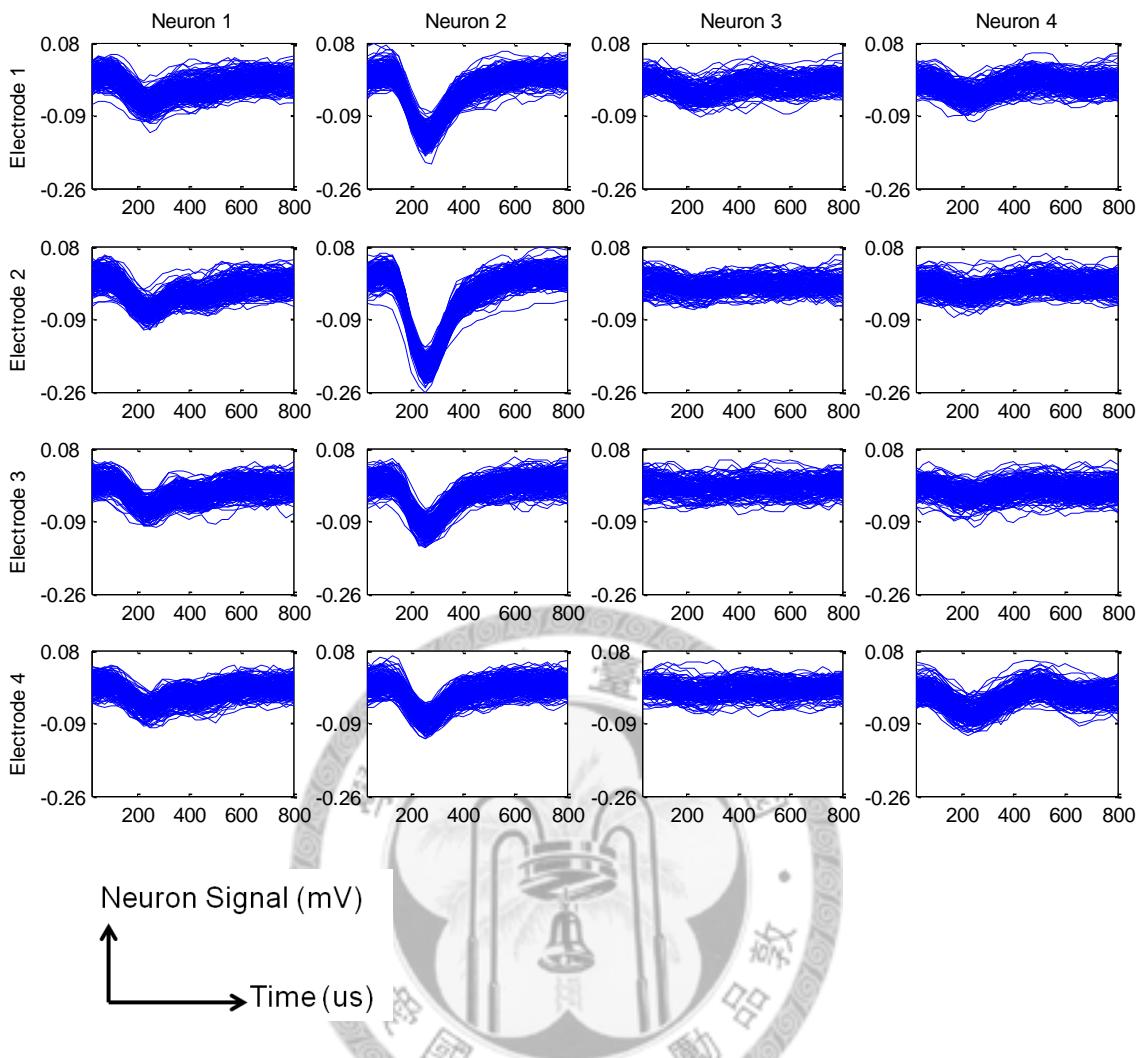


圖 4-11 同樣尺度下觀察四聯電極訊號和 4 顆神經元相對關係圖

4.1.4 模擬訊號之前處理

圖 4-11 所呈現的電極上擷取到的各神經元訊號只考慮到訊號本身，實際上神經元發射的時間順序是互有先後、各有不同頻率，如圖 4-12 所示。在真實訊號的偵測上，是使用閾值偵測法，因此觀察者最後只能得到超過閾值而被擷取下來的訊號。這些訊號中可能包含了某些超過閾值的雜訊，並影響接下來的分群演算流程的分群結果。為了避免這些雜訊，可以在訊號特徵擷取之前，進行訊號前處理剔除雜訊，在本研究中的 3.3 節敘述了前處理的方法，基於四聯電極間訊號應該會有線性關係，因此我們建立一 4×4 的相關係數矩陣，主對角線上為 1，上三角矩陣

則表示四聯電極兩兩之間的相關係數，故我們會得到 6 個相關係數
 $\mathbf{R} = \{R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{23}, R_{24}, R_{34}\}$ 。

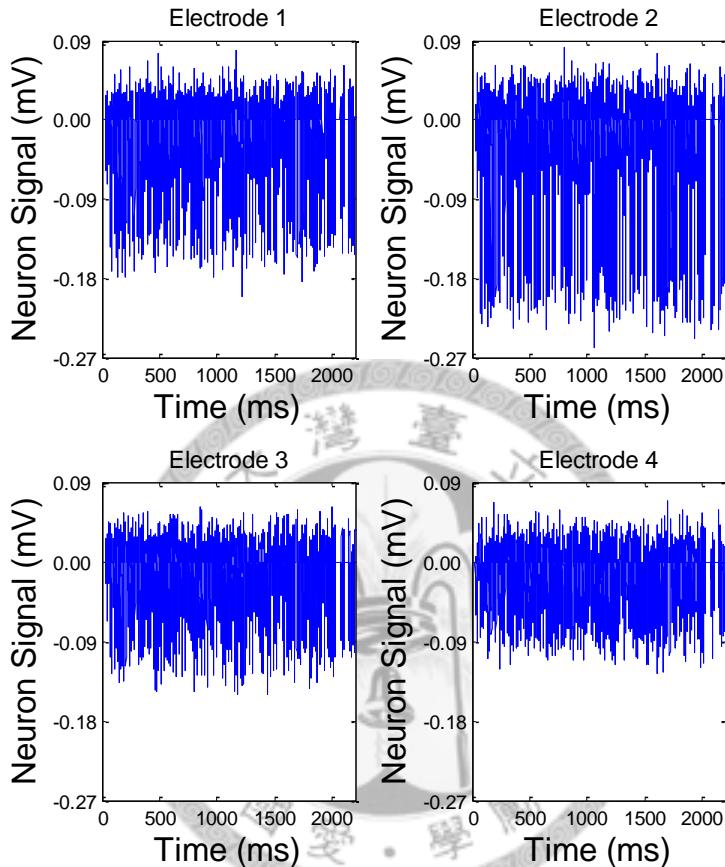


圖 4-12 各電極記錄到的神經訊號序列

假設神經元 A 放電期間 4 根電極中，有一根電極的訊號 (S_0) 和其餘三根迥異，則相關程度將會降低，由於相關係數介於 -1~1 之間，基本上因為雜訊的干擾，若相關係數中沒有形成中度負相關，在 3 dB 的訊雜比下，都是屬於無明顯被其它神經元干擾的情形，否則，就可猜測附近可能有其它神經元 B 在神經元 A 放電期間同時有放電干擾的情形，在分群前可考慮先排除此一訊號。

對模擬訊號而言，基本上需呈現正相關的分布，但從模擬結果觀察，某些訊號間會呈低度負相關分布，甚至是中度負相關，我們考慮一個閾值 r_{th} ，如果 6 個

相關係數的平均值 \bar{R} 高於 r_{th} (式 (4-2))，則保留此訊號；另外也可以嚴格要求 6 個相關係數都要高於 r_{th} 。對於實際訊號而言，腦中的環境並非介質均一，訊號也會有其他細胞體的干擾，若同處 3dB 訊雜比的環境，可能需要高容忍度的負相關閾值。在此次的模擬實驗中，各神經元的線性相關係數平均值 (6 個相關係數的平均值) 以直方圖顯示如圖 4-13：

$$\bar{R} = \frac{1}{6} \sum R \quad (4-2)$$

$$R = \{R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{23}, R_{24}, R_{34}\}$$

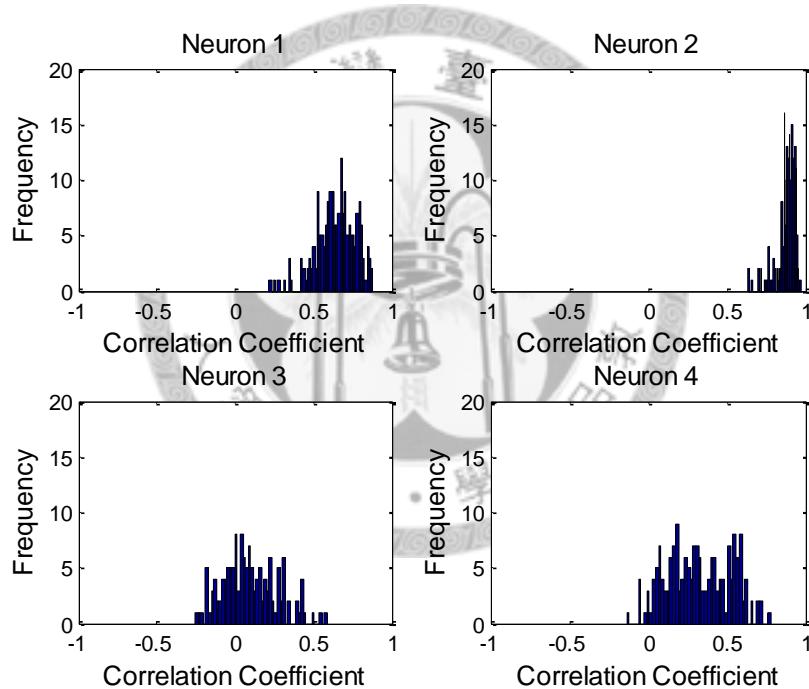


圖 4-13 4 顆神經元線性係數平均值之直方圖

平均值是一個粗略的估計，但不難看出相關係數可顯示出訊號在識別上的難易程度，在圖 4-13 中第二顆神經元 (Neuron 2) 線性正相關性最佳，幾乎分布在高度相關以上，Neuron 2 的波形也是 4 顆神經元中最易辨別的；而 Neuron 3 則最差，大約分布在低度負相關至低度正相關的範圍，說明了此群訊號受雜訊影響最大，

而且呈現常態分布，無顯著特徵，可以預測分群的錯誤率可能最高；而 Neuron 1 及 Neuron 4 則大約在中度正相關的範圍。

由平均值雖然可粗略觀察分布趨勢，但將 6 個相關係數分別做直方圖（下圖 4-14~圖 4-17），可以看到解析度更高的互相相關性，在這樣的解析度下，Neuron 2 依然保持高線性正相關，Neuron 1 大致也分布在正相關內；但此時 Neuron 4 已有約 20% 的訊號跨到負相關，而 Neuron 3 幾乎是呈現常態分布，這可能是因為 Neuron 3 的原始波形在 4 個原始波形中最無起伏變化，而且離 4 根電極最遠，衰減比例最高，所以受到雜訊的干擾最大，同樣的 Neuron 4 也有類似情況，但較 Neuron 3 為輕微。

而線性度檢查畢竟只是做為一個特徵前處理的手段，從以上的模擬訊號及圖例提醒了我們需要注意一點：即使模擬訊號在產生之時都是線性相關的，但在雜訊的干擾下，最後出現了負線性相關的結果。因此，對於實際訊號，想必更需容忍中度負相關的訊號，淘汰高度負相關以上的訊號即可。

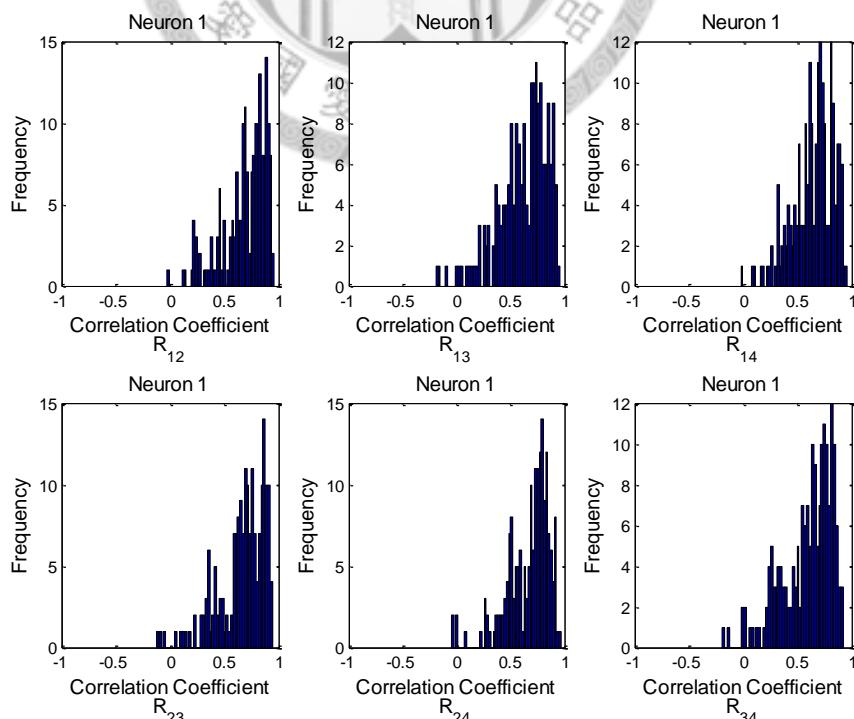


圖 4-14 第 1 顆神經元 6 相關係數直方圖

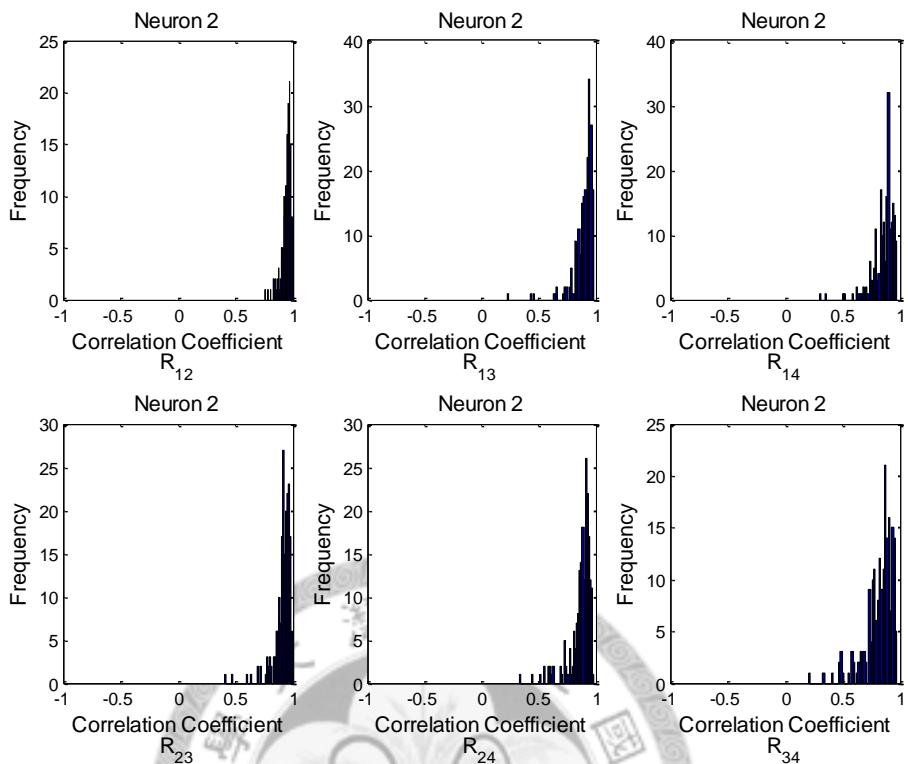


圖 4-15 第 2 顆神經元 6 相關係數直方圖

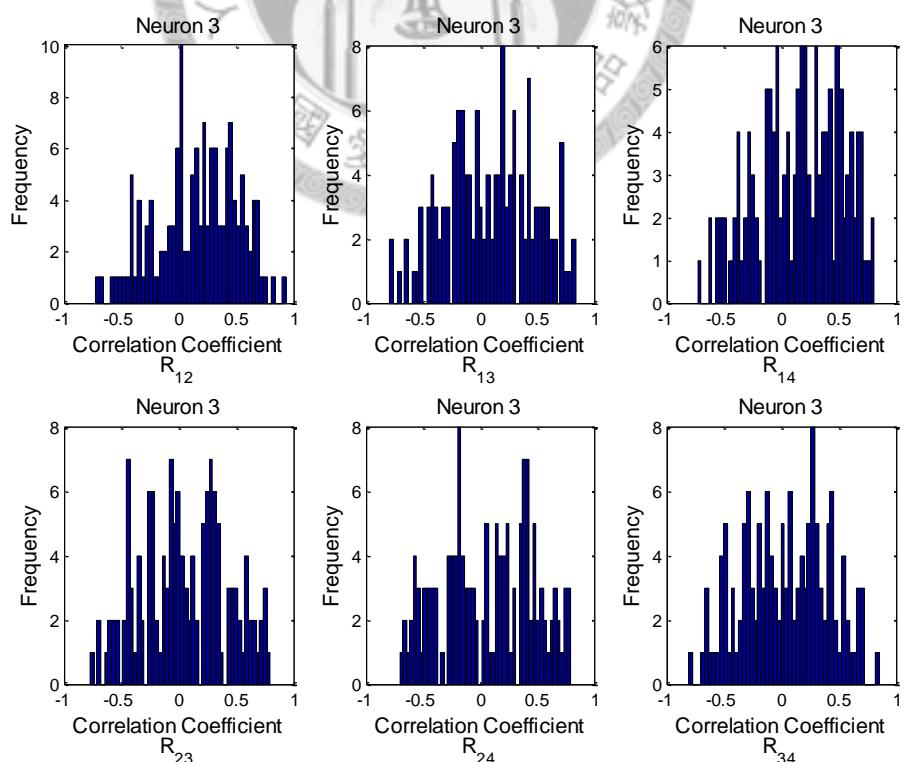


圖 4-16 第 3 顆神經元 6 相關係數直方圖

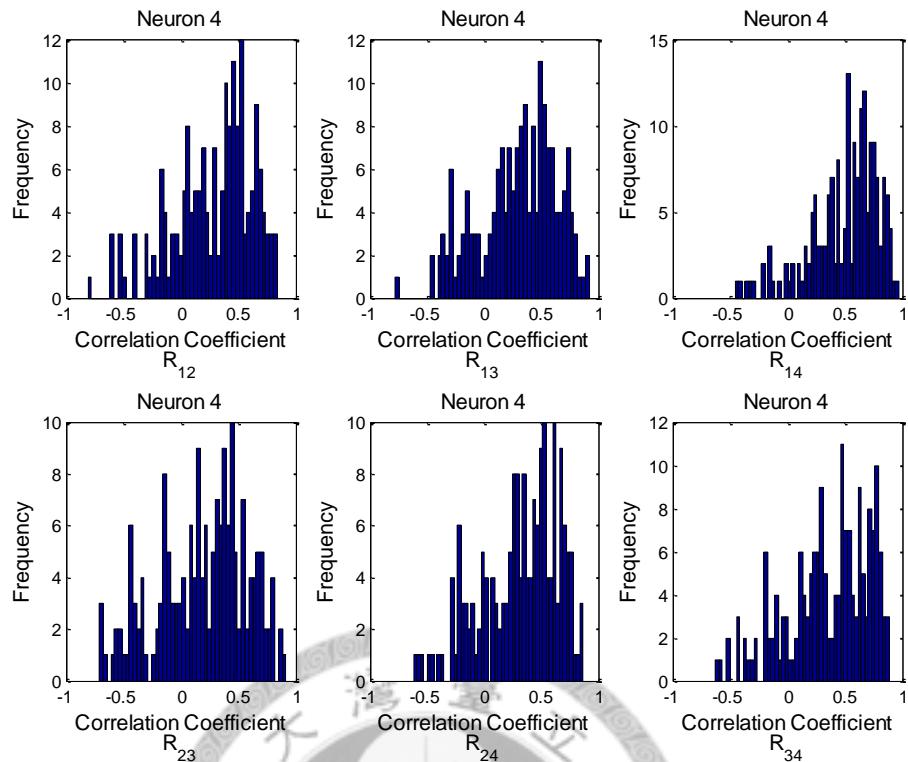


圖 4-17 第 4 顆神經元 6 相關係數直方圖

4.1.5 模擬訊號之動作電位特徵擷取

檢查四聯電極訊號線性度（小於線性度閾值 r_{th} 則剔除）雖然有助剔除異常訊號干擾，但還未能有效地在特徵擷取中發揮作用，接下來的濾波將可實際應用於消除高頻成分的雜訊，傅立葉分析可完全將時域訊號轉到頻域而不失去任何解析度，而高頻濾波的主要問題在於：截止頻率為何能夠保留足夠的低頻訊息並且消除雜訊。Butterworth 為最常見的濾波器之一，響應函數如下式 (4-3)：

$$|H(jw)|^2 = \frac{1}{1 + \left(\frac{\omega}{\omega_c}\right)^{2n}} \quad (4-3)$$

ω_c 為截止頻率 (cutoff frequency)，n 濾波器的階數。其主要的特點為：通帶內平坦，隨著頻率上升響應平滑單調下降，階數愈高，特性愈接近垂直下降，下圖 4-18 為濾波器的頻率響應圖：

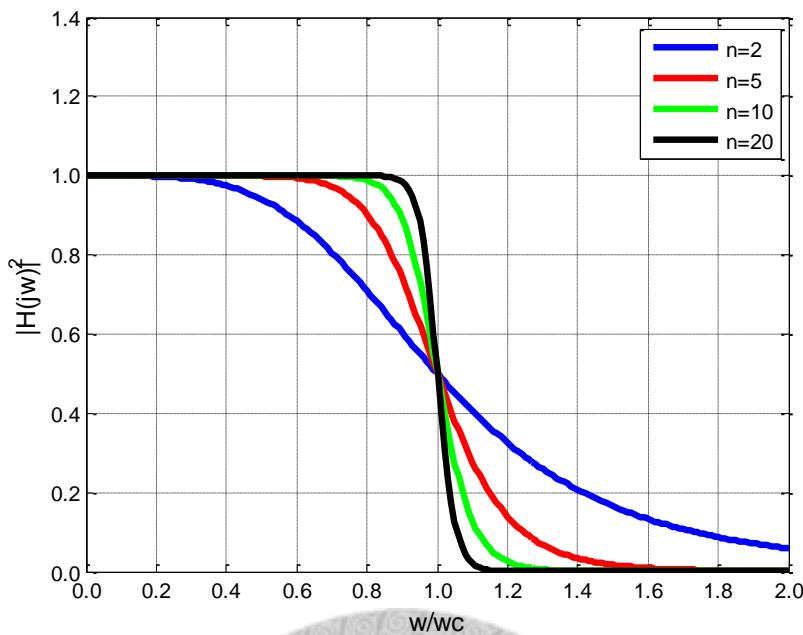


圖 4-18 Butterworth 低通濾波器頻率響應圖

Butterworth 有階數和截止頻率的選擇，但階數若太大，形成的衰減帶幾近垂直衰減，卻使得 Butterworth 的特性消失，而變得像步階函數一樣單調而且在時域會產生波紋振盪，一般在影像處理的低通濾波，階數大約是 2~5 左右，目前的實驗為令 $n=2$ ，而多加考慮截止頻率的選擇，從真實小鼠腦中雜訊頻譜圖，由圖 4-19 的頻域能量圖看來，大約在 2000 Hz 以後雜訊的組成就較為單調，之後偶爾些小的振盪。首先以 2000 Hz、4000 Hz 以及 6000 Hz 為截止頻率，圖 4-20 顯示了三種截止頻率的濾波器。

圖 4-21 到圖 4-24 是四顆神經元經三種不同截止頻率的 Butterworth 濾波器低通濾波後的結果。相較原本疊合了雜訊的訊號，已經沒有銳利、抖動的成分，但是必須要注意的是，波形因為失去了一些高頻成分，所以也會有所衰減，因此如何選擇截止頻率就是一個重要的課題。另一個想法則是計算低頻所佔全部頻譜能量的百分比，超過此比例的高頻成分就通通去除，相較於死板的選擇截止頻率，此法更為動態，而且對於頻譜分布較平均的波形而言，也不會損失過多頻率成分，使得波形過度衰減以致失去濾波本意。在此次的模擬實驗中，我們比較 2000 Hz、4000 Hz 及 6000 Hz 3 種截止頻率，並觀察他們所帶來的效果。

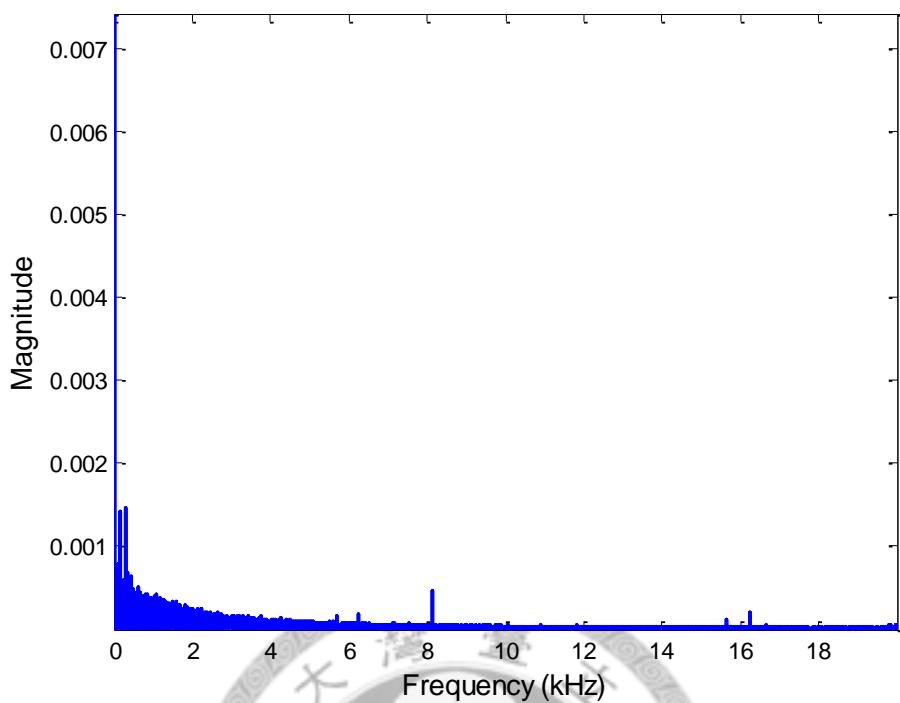


圖 4-19 小鼠腦中雜訊頻譜圖

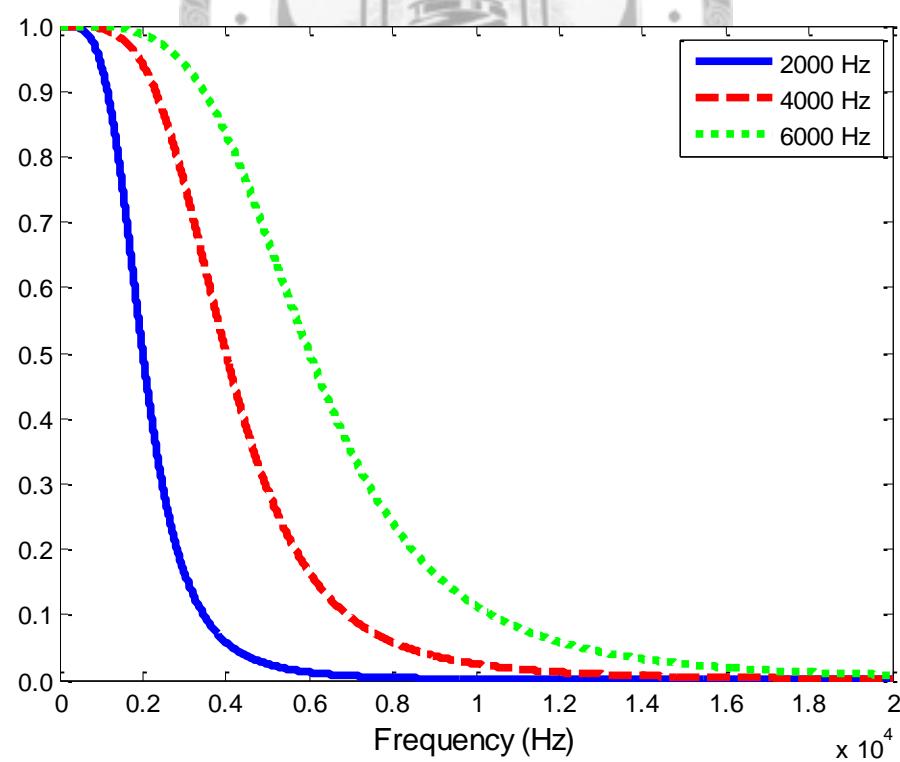
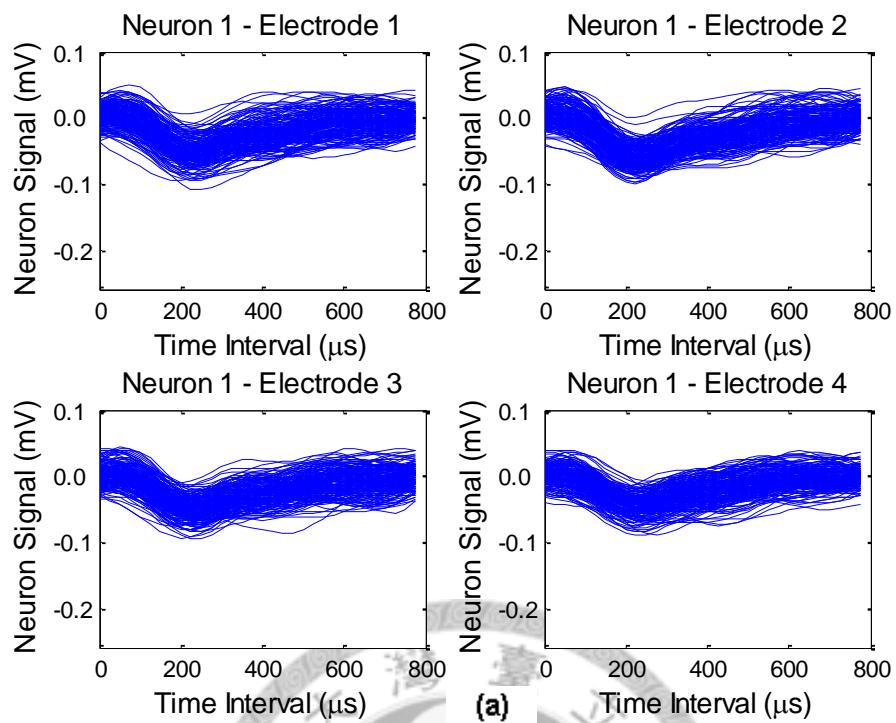
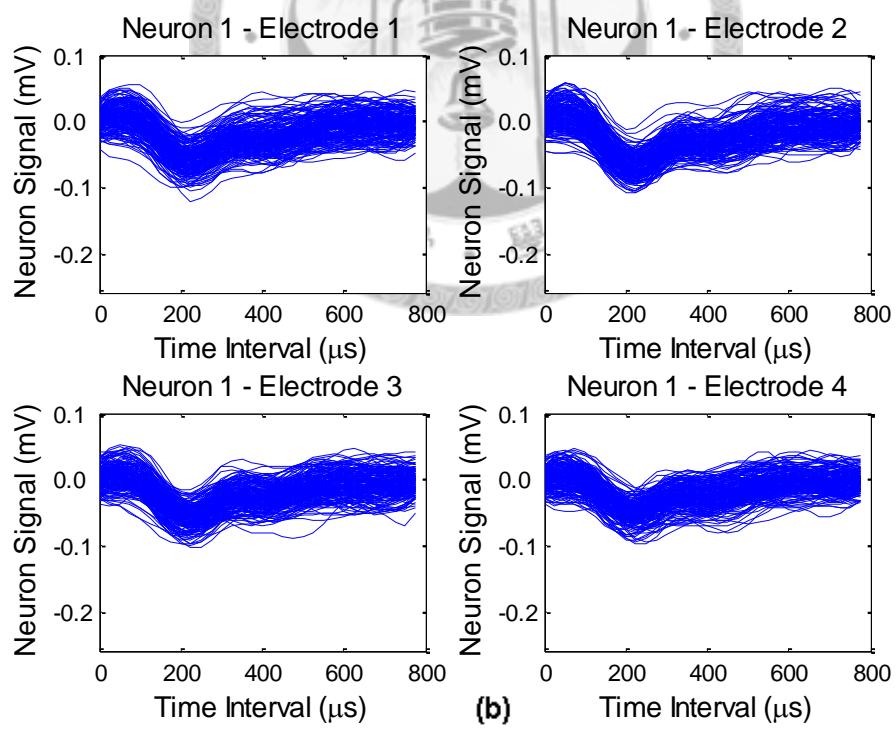


圖 4-20 Butterworth 低通濾波器不同的截止頻率



(a)



(b)

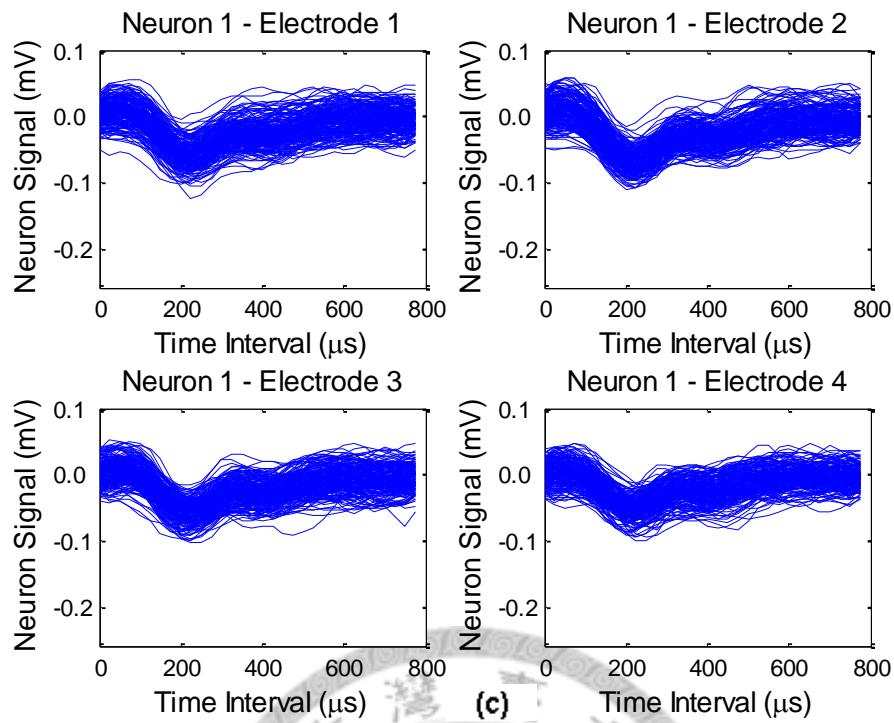
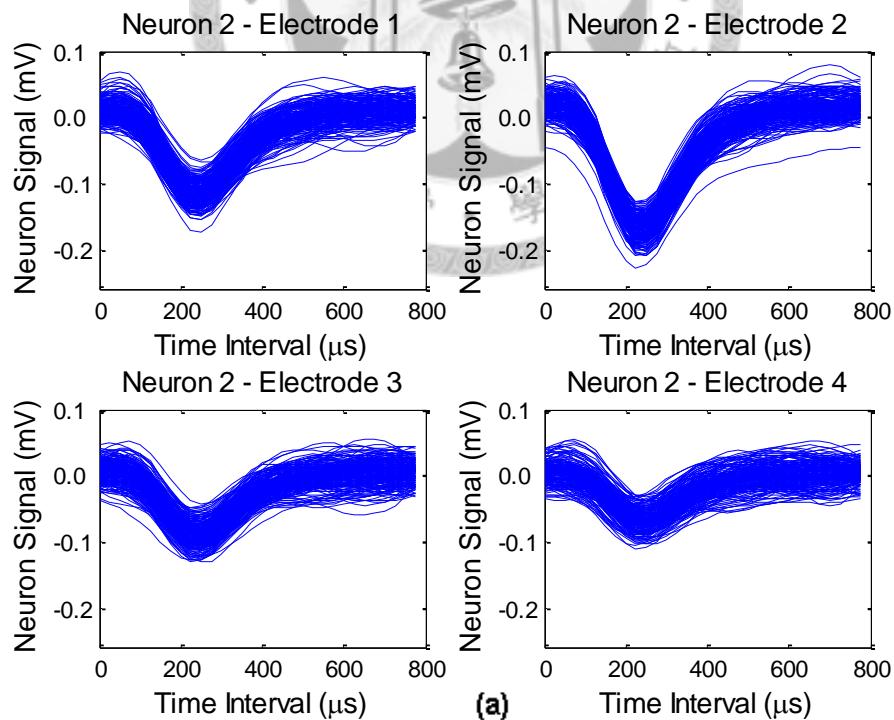


圖 4-21 第 1 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果

(a) 截止頻率 2000 Hz , (b) 截止頻率 4000 Hz , (c) 截止頻率 6000 Hz



(a)

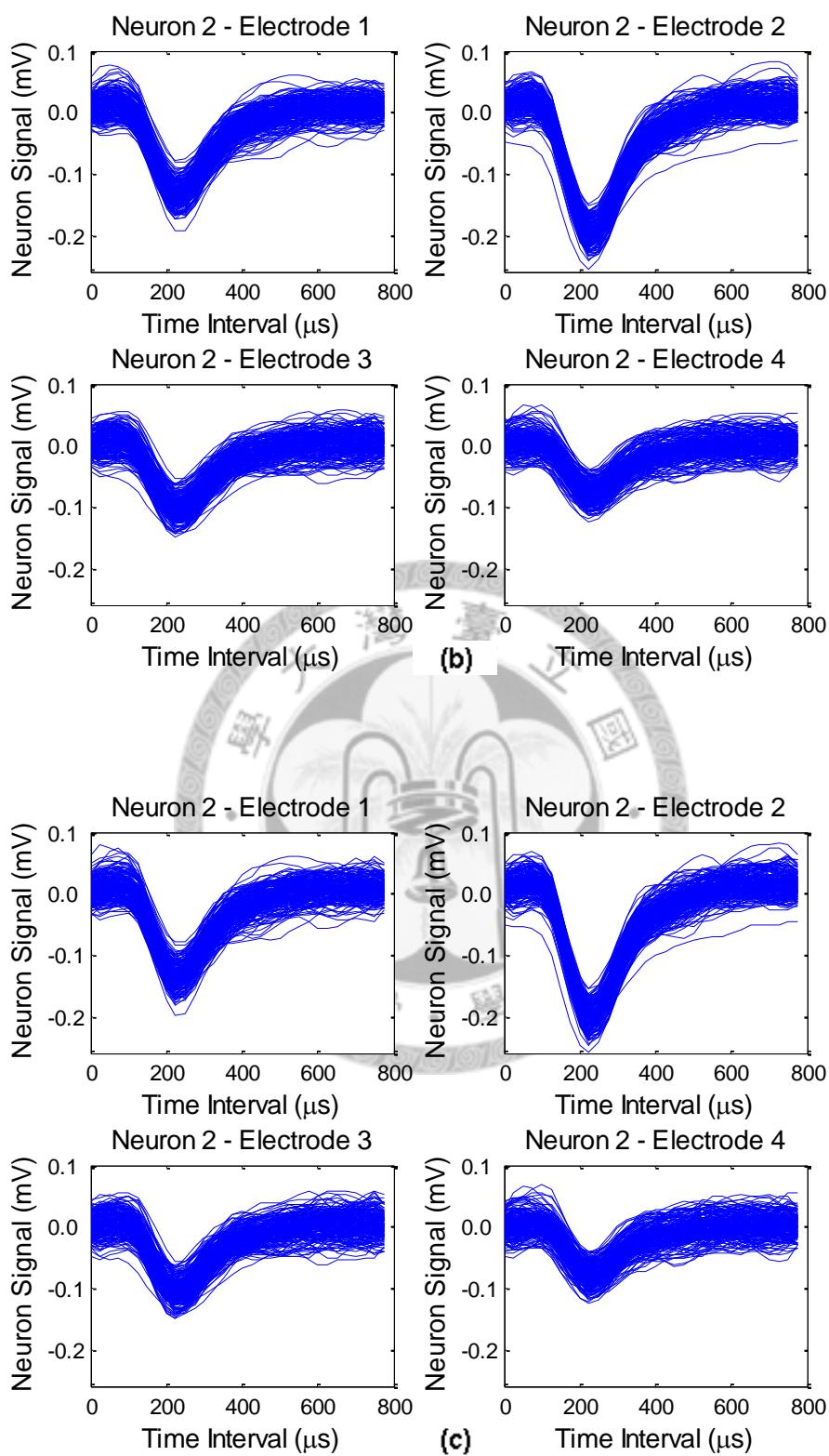
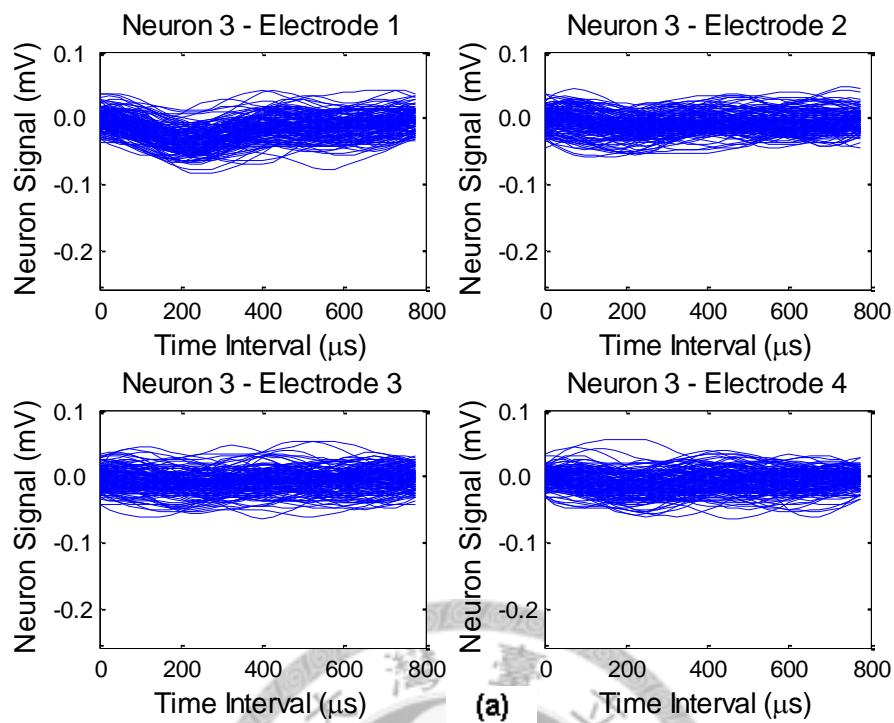
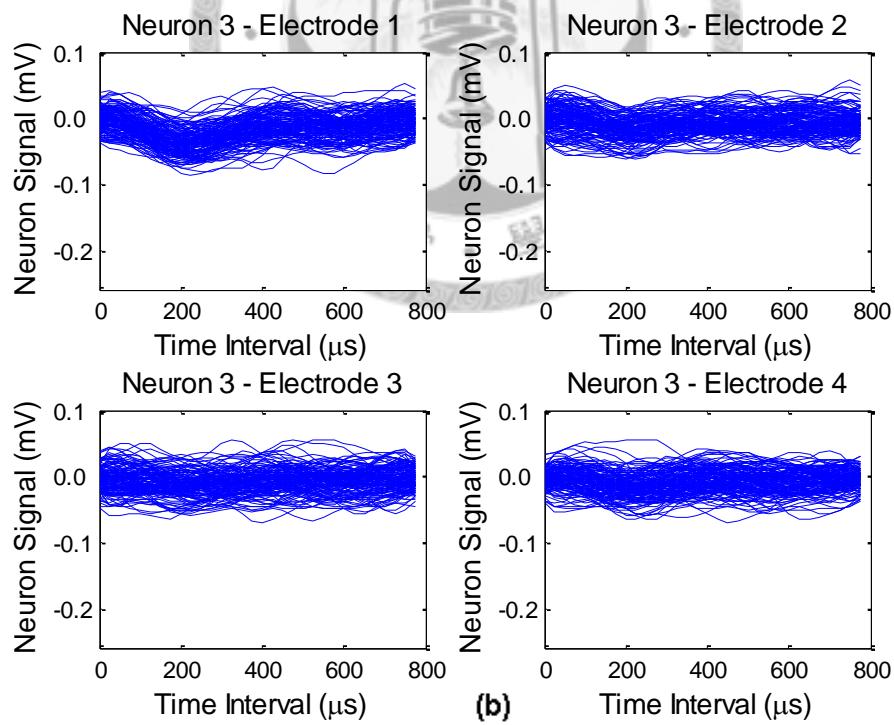


圖 4-22 第 2 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果
 (a) 截止頻率 2000 Hz, (b) 截止頻率 4000 Hz, (c) 截止頻率 6000 Hz



(a)



(b)

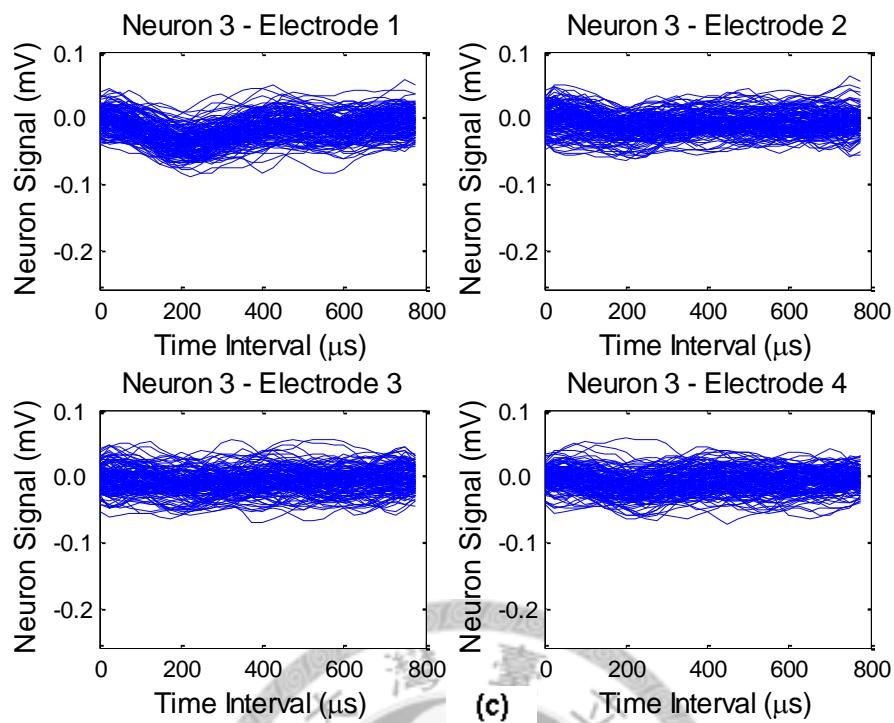
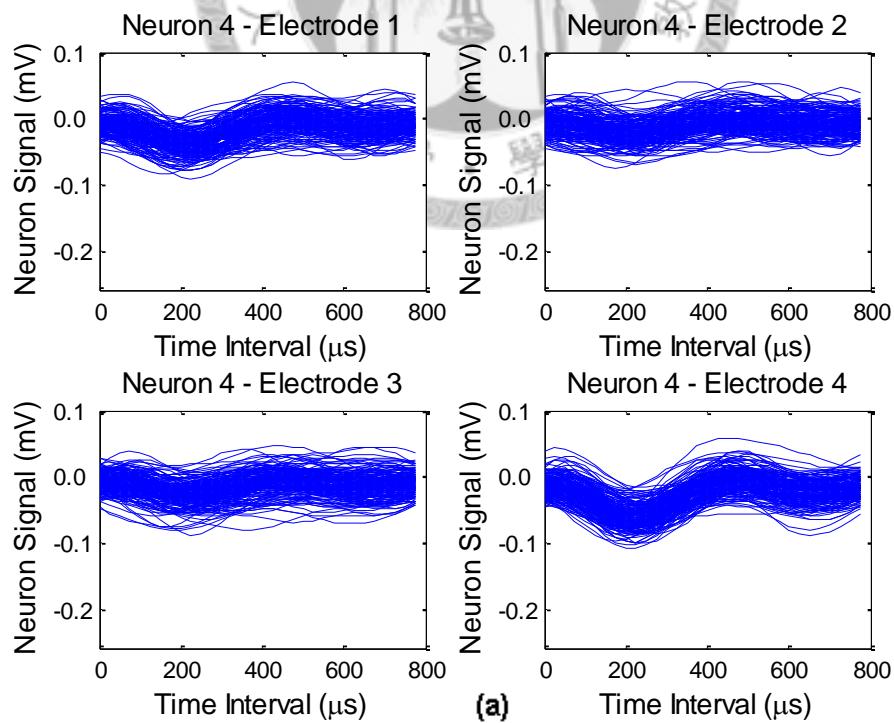


圖 4-23 第 3 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果

(a) 截止頻率 2000 Hz , (b) 截止頻率 4000 Hz , (c) 截止頻率 6000 Hz



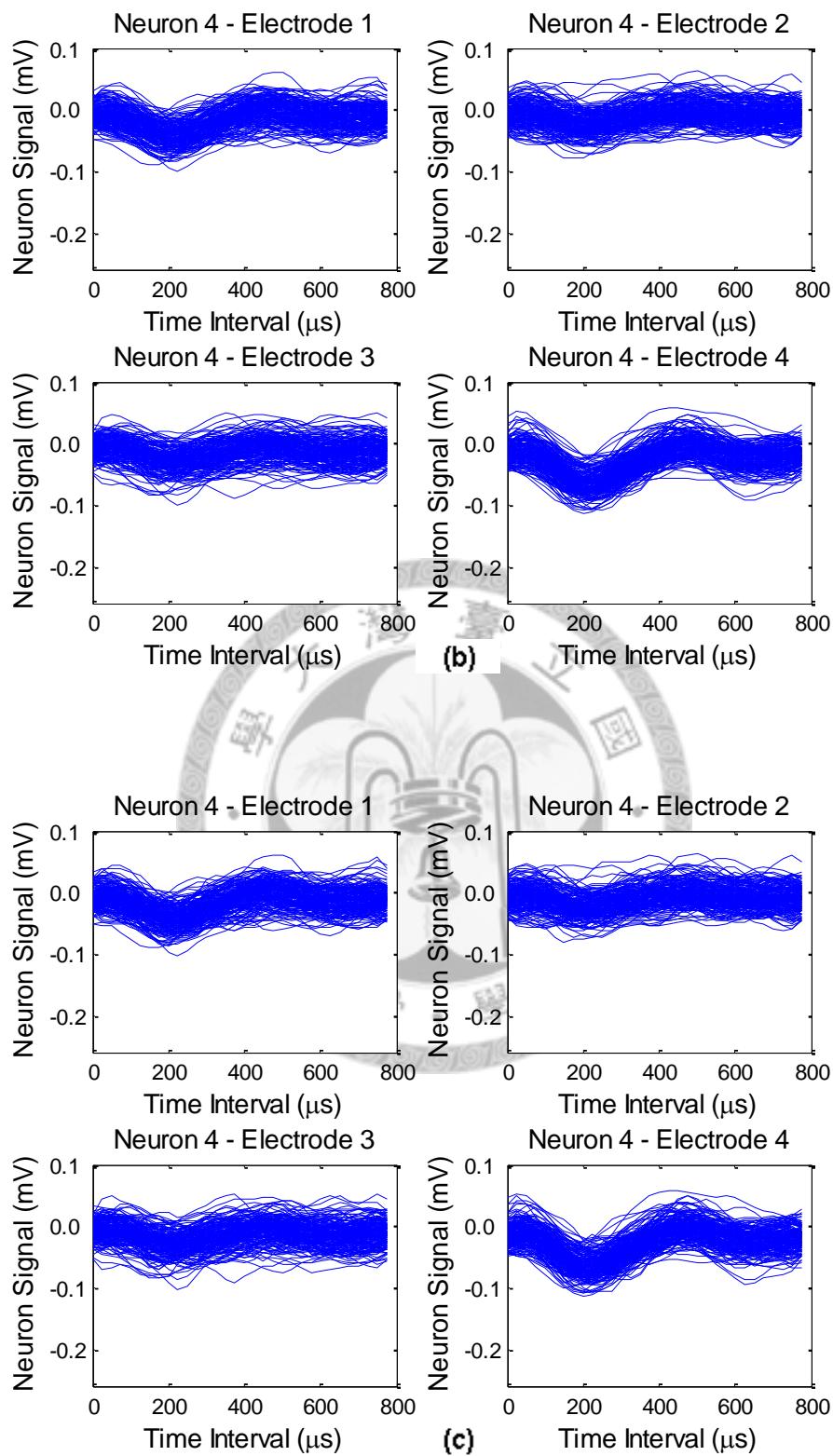
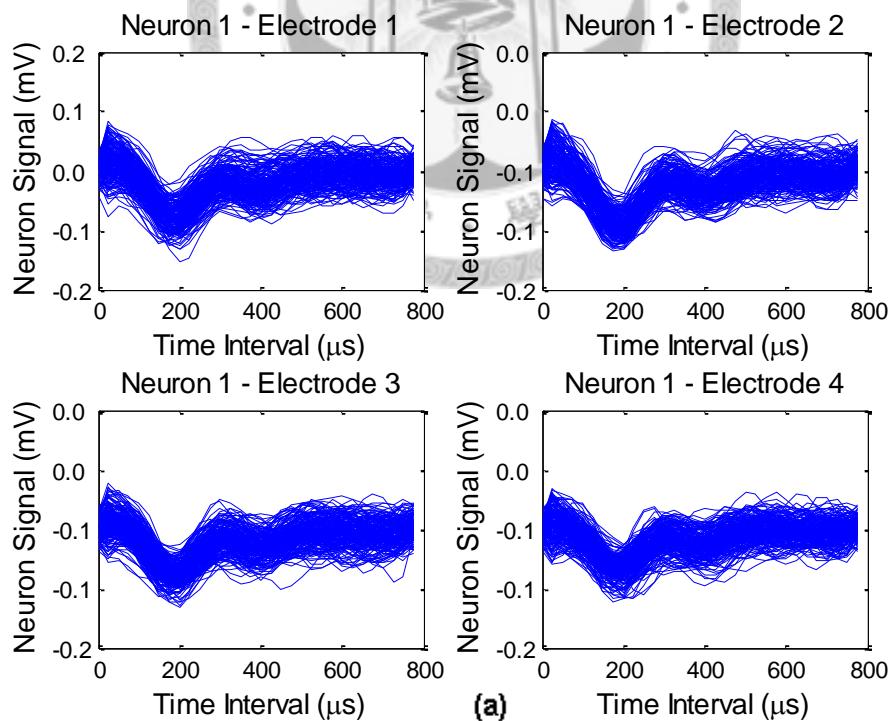


圖 4-24 第 4 顆神經元在不同截止頻率濾波後結果

(a) 截止頻率 2000 Hz , (b) 截止頻率 4000 Hz , (c) 截止頻率 6000 Hz

另一個濾波的考量在於，低頻成分主宰了波形的形狀，高頻描述了細微處轉折的部分，對於高頻實行高拒濾波將同時去除細節，如同在影像辨識中，眼睛大小、眉毛粗細、顴骨高低及人中寬窄，都是辨識的特徵。將這些部分濾除，會是一張模糊不清的人臉，雖然足以分辨男女等粗略輪廓，但若是要做特定人臉比對或人臉資料庫搜尋，將會大大增加錯誤率。波形分群中，低頻成分就是人臉輪廓，而真正要描述「特徵」的話，就不能忽略高頻成分。在上一個步驟中，高頻和雜訊是一起被考慮並濾除，所以只能從剩下的低頻成分去找尋線索，我們採用對波形微分，將微分後的差異加權到原波形上，目的在於突出細微之處。

圖 4-25 ~ 圖 4-28 是加權 2 倍、5 倍和 10 倍的結果，細看之下不難發現整體波形無太大改變，但細微轉折處變得較為明顯，濾波和人工高頻的結果等於是雜訊削除和原始波形再復原的處理，對於接下來 PCA 的降維處理，提供了較佳的特徵。



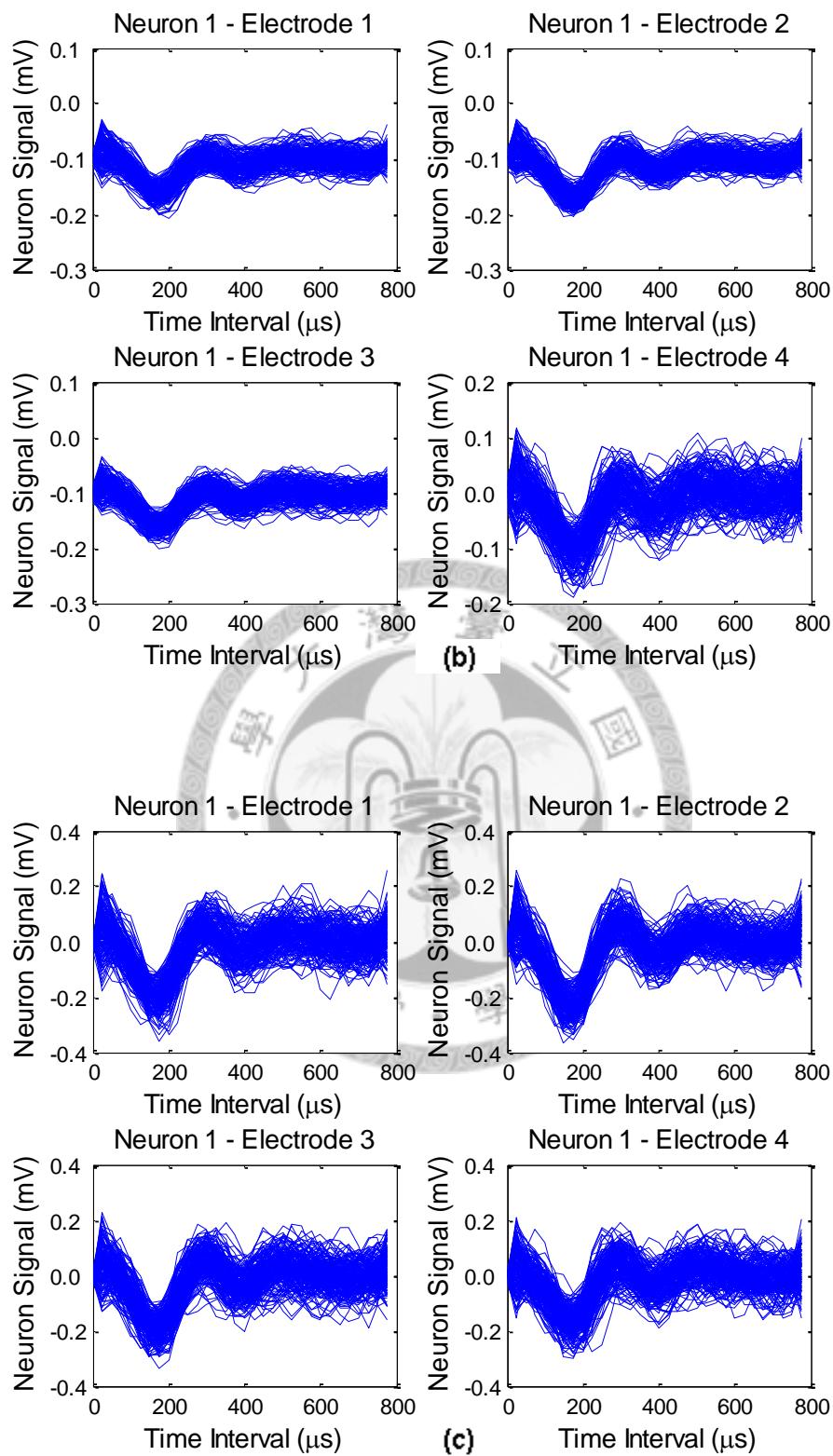
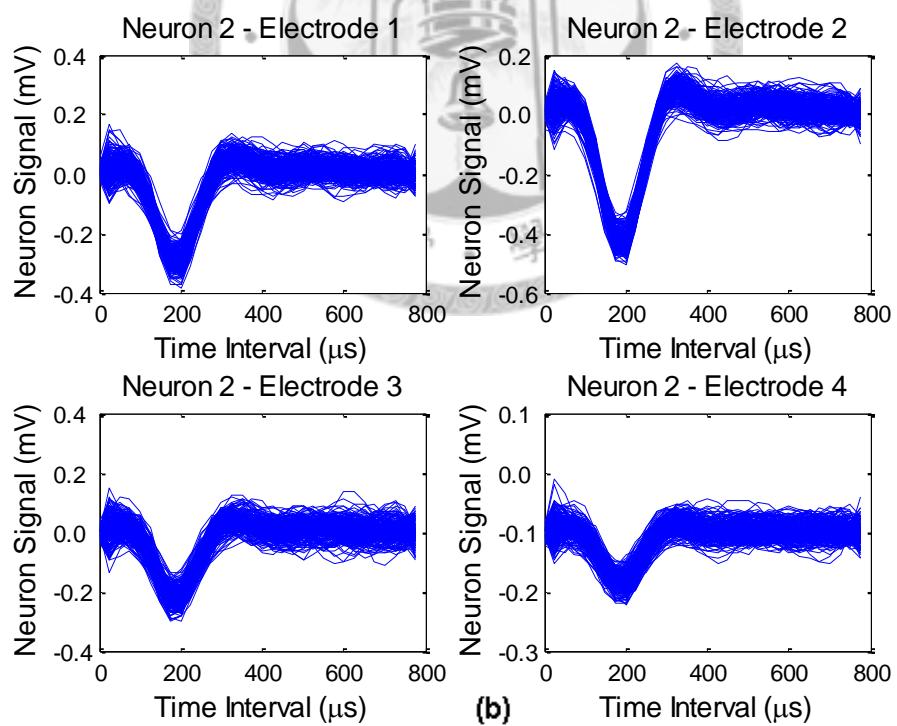
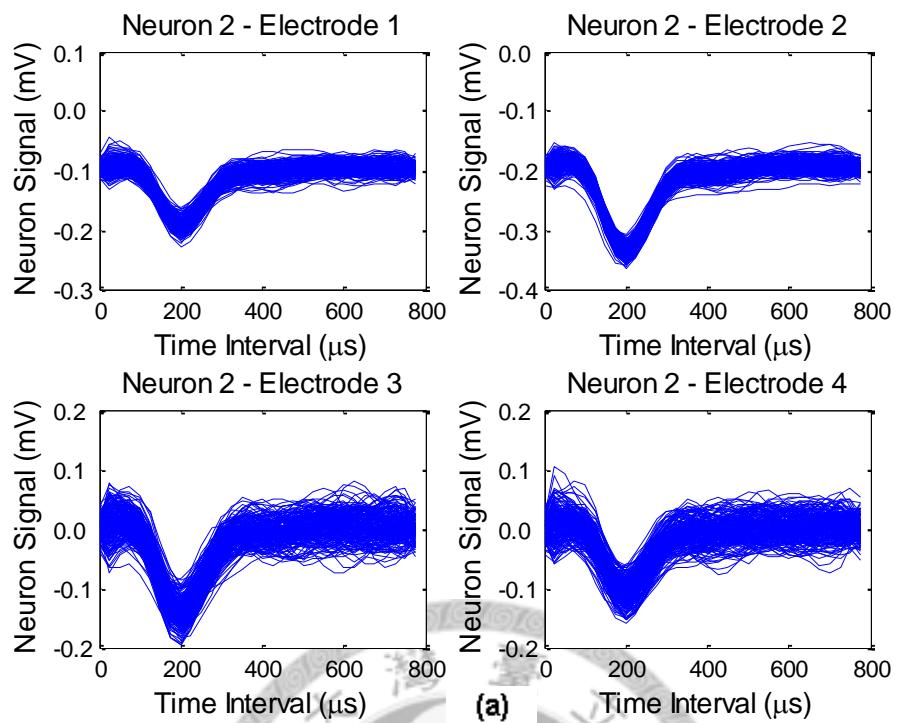


圖 4-25 第 1 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖

(a) 加權倍數 weight=2 , (b) 加權倍數 weight=5 , (c) 加權倍數 weight=10



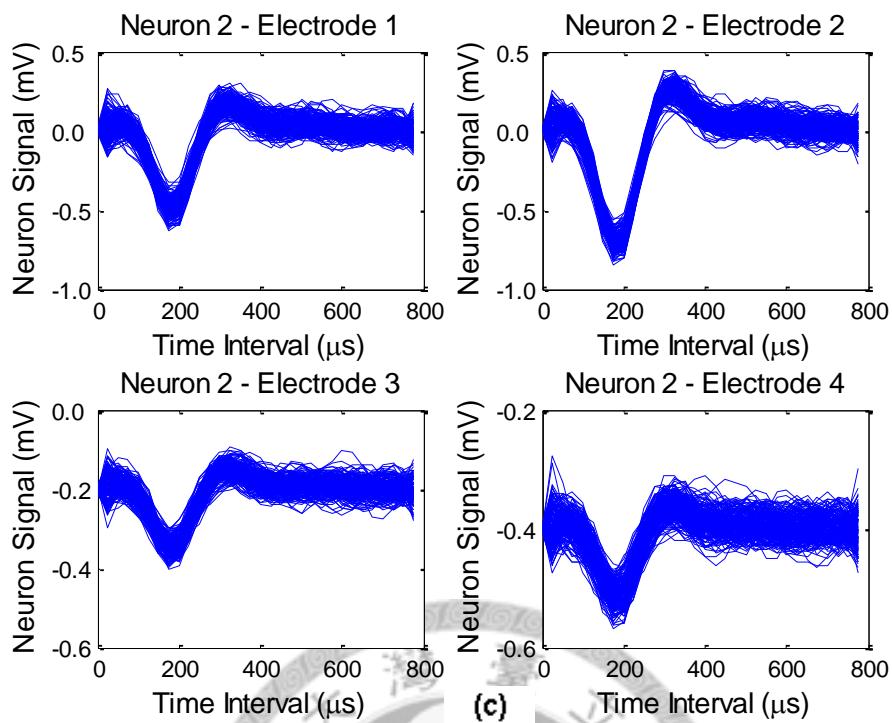
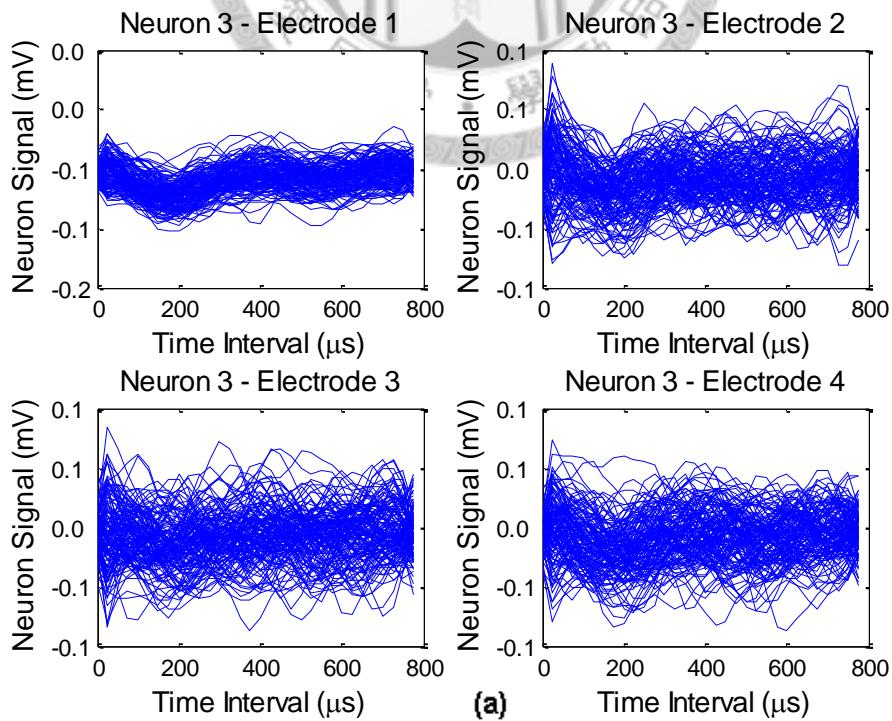


圖 4-26 第 2 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖

(a) 加權倍數 weight=2 , (b) 加權倍數 weight=5 , (c) 加權倍數 weight=10



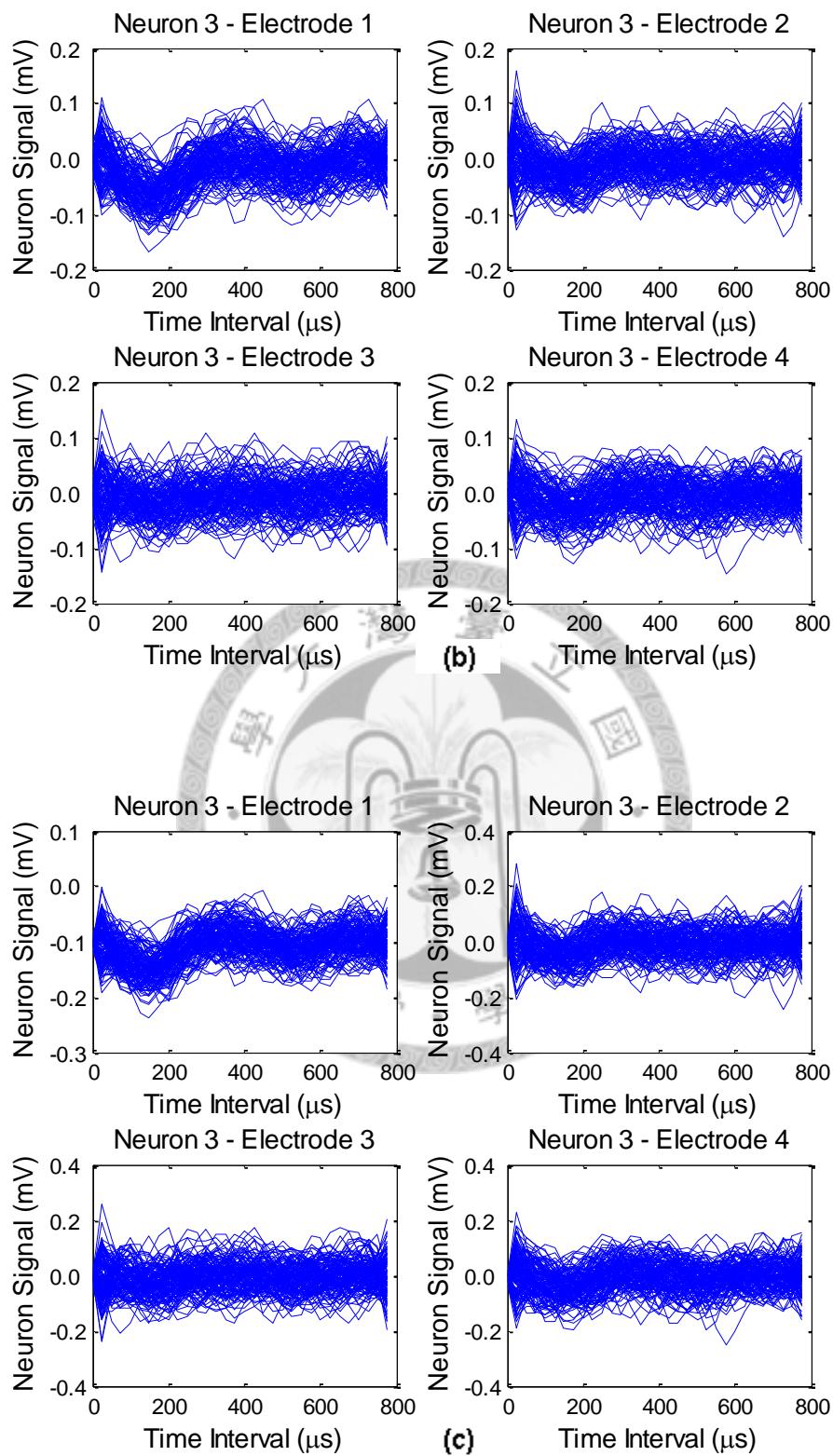
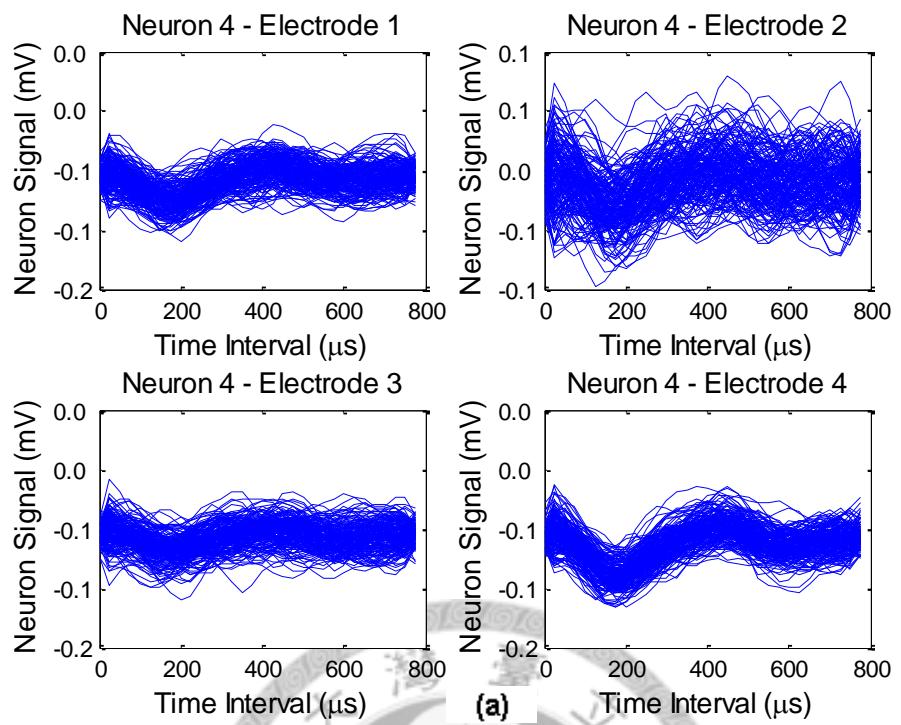
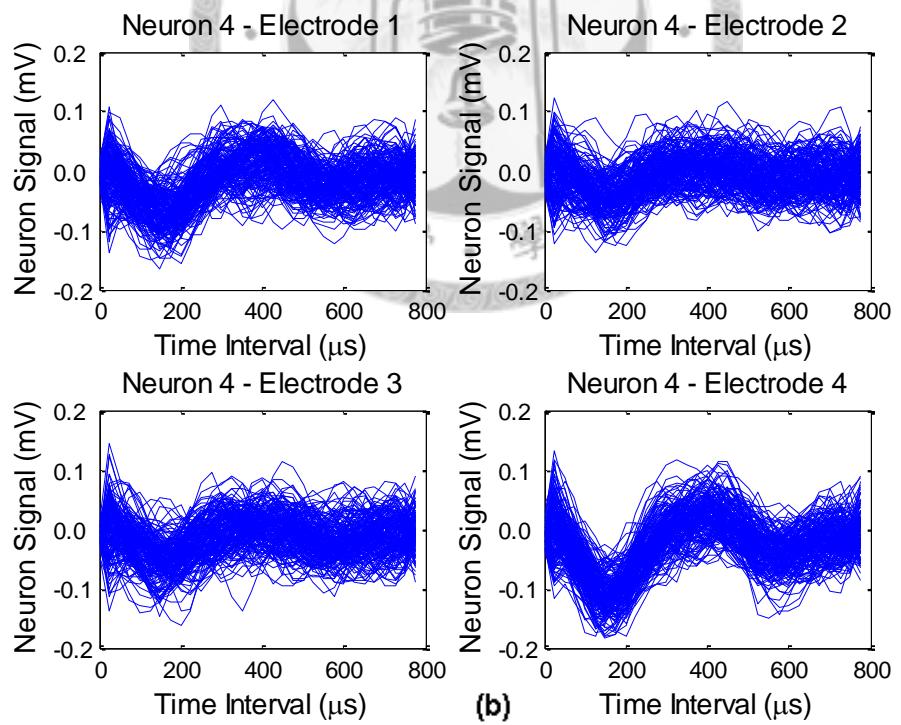


圖 4-27 第 3 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖

(a) 加權倍數 $weight=2$ ，(b) 加權倍數 $weight=5$ ，(c) 加權倍數 $weight=10$



(a)



(b)

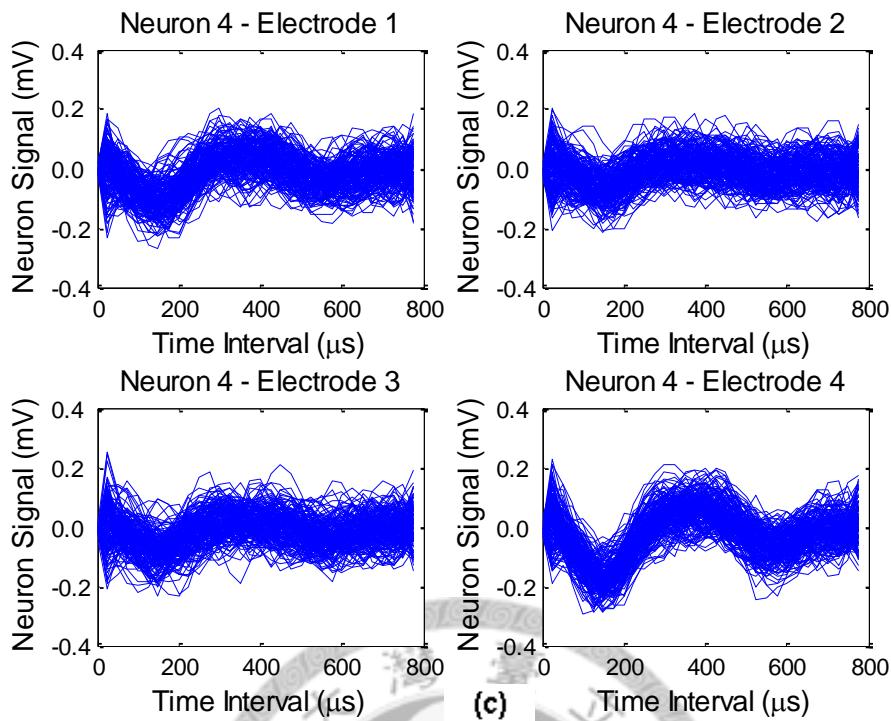
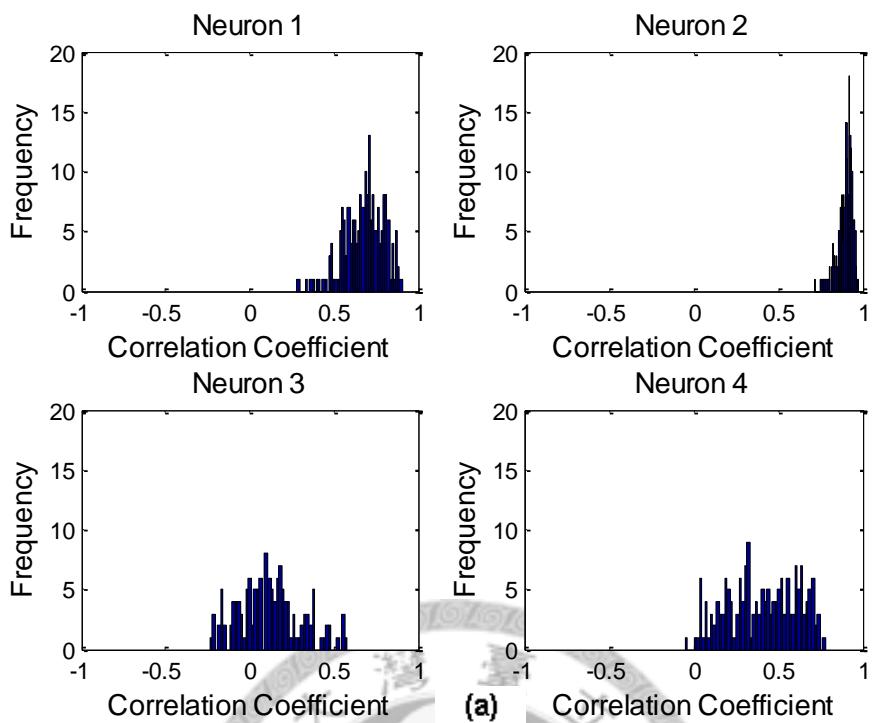


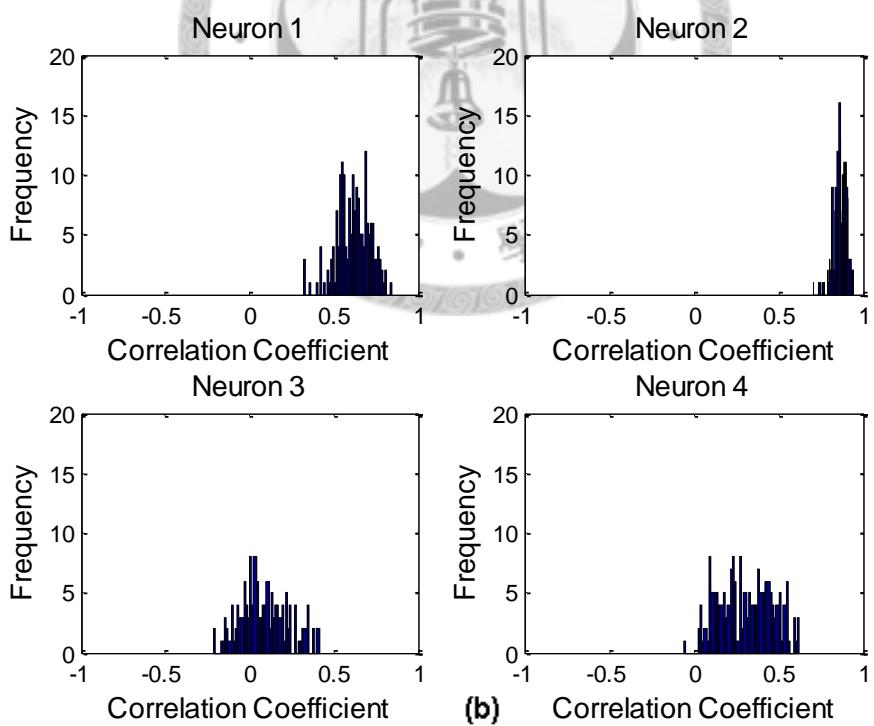
圖 4-28 第 4 顆神經元動作電位經不同加權倍數結果圖

(a) 加權倍數 weight=2，(b) 加權倍數 weight=5，(c) 加權倍數 weight=10

圖 4-29 顯示了平均相關係數的直方圖，相較於未做處理前的訊號（請見圖 4-13），以 2000 Hz 為截止頻率並 10 倍加權處理後，相關性有向右延展的趨勢，線性相關度平均值上升，標準差的改善效果則較不明顯；而 4000 Hz 截止頻率並 10 倍加權後，相關性並無明顯改善，但標準差則減小，顯示同一群神經訊號線性相關度趨於集中；而 6000 Hz 截止頻率的效果不足以改善線性相關度，反而使得線性相關度的平均值下降。圖 4-30 是經過截止頻率為 2000 Hz、4000 Hz 及 6000 Hz 濾波後，加權 10 倍的訊號與原本的訊號做比較，繪出了相關係數平均值、標準差的方盒圖 (box plot)。這樣的結果代表截止頻率較高時無法去除多數的高頻雜訊，在經過加權處理後，反而使得雜訊被放大，神經訊號線性相關度下降，因此濾波處理時，可以選擇較低的截止頻率，才有較佳的效果。



(a)



(b)

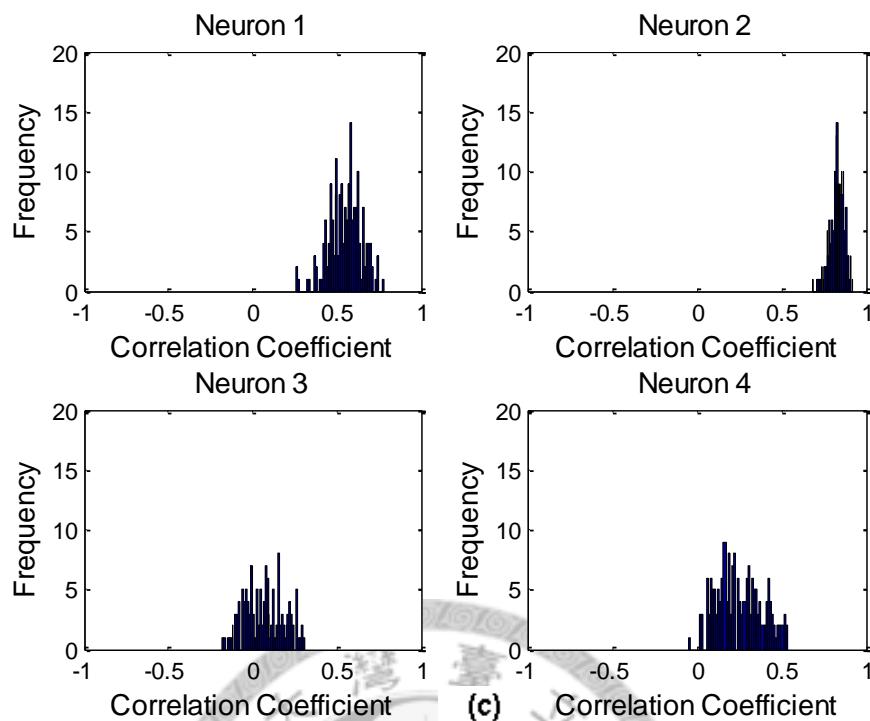


圖 4-29 各神經元訊號濾波並以 10 倍加權後在四聯電極上的平均相關係數直方圖

(a) 截止頻率 2000 Hz , (b) 截止頻率 4000 Hz , (c) 截止頻率 6000 Hz

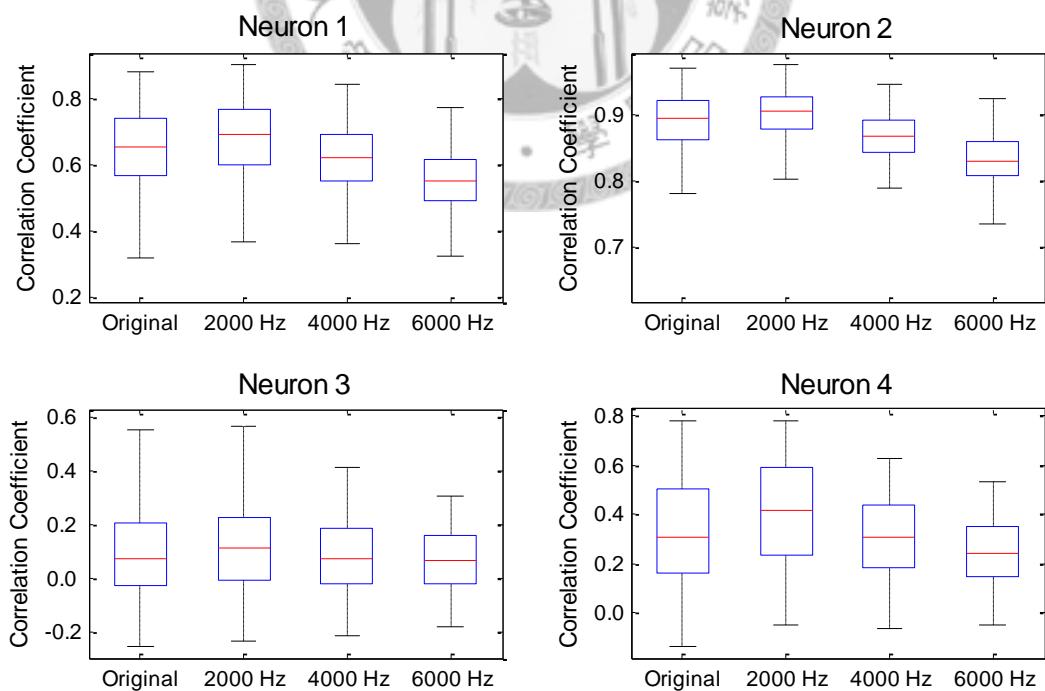


圖 4-30 各神經元原始訊號在不同截止頻率濾波後加權 10 倍訊號相關係數比較圖

特徵擷取其中一個重要的步驟就是降低資料量的維度，資料量的維度愈高，訊息愈豐富，對訊號的描述愈清楚，但相對的，對一個分群的演算法而言，若維度太高，而資料量卻不足，那麼維度反而會成為機器學習上的絆腳石。

一筆四聯電極訊號是由 4 根電極上的 32 個資料點組成，為 4×32 的矩陣。若經由 PCA 取得空間投影值後，成為 1×32 的矩陣，共縮減了其中 $3/4$ 的資料量，並且 PCA 分析可取出第一主成分做為空間資訊，形成另一特徵。在本演算法中，可做為分群演算法優先權的權重因子，下圖 4-31 為同一個尺度標準下各神經元訊號經 PCA 分析後，得到的波形特徵，圖 4-31(a) 為原始未經濾波及加權處理的訊號之 PCA 結果，Neuron 3 及 Neuron 4 的波形仍然非常的相似，Neuron 1 及 Neuron 4 也只有轉折變化處有些不同；圖 4-31(b) 則是經 2000 Hz 濾波後並特徵加權 10 倍的訊號，Neuron 1、Neuron 3 及 Neuron 4 彼此之間已有更多且明顯的區別，但在 Neuron 4 部分，某些訊號因為未處理前就很像是 Neuron 3 所發出的訊號，所以經處理後會和 Neuron 4 的大部分訊號不同，反而更像 Neuron 3 的訊號。整體而言，經特徵擷取過後，4 顆神經元的訊號在特徵的加強上有了改善的效果。

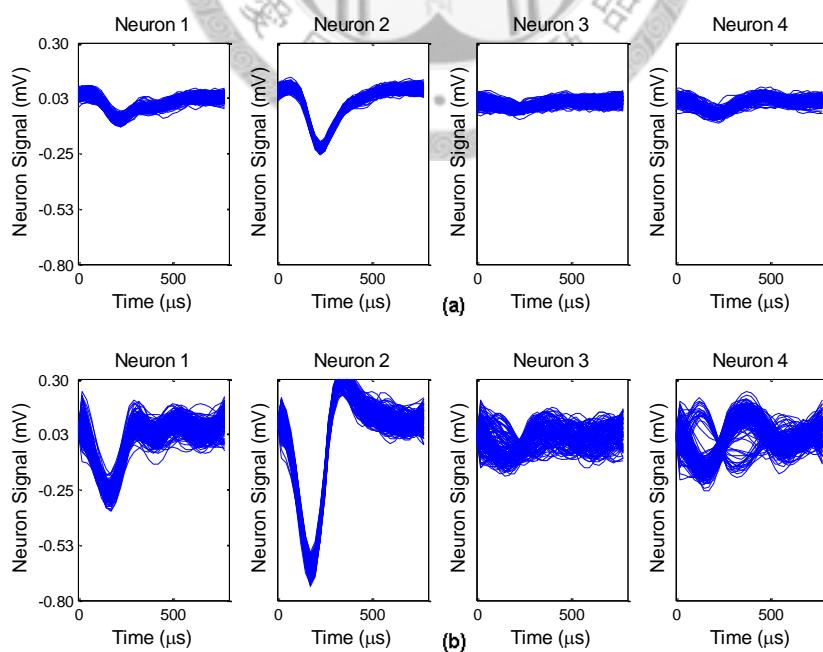


圖 4-31 4 顆神經元訊號經 PCA 降維後波形特徵資訊圖

(a) 原始訊號，(b) 經濾波及特徵加權的訊號

圖 4-32 為 4 顆神經元訊號經 PCA 降維後空間資訊圖，3.4.3 節中敘述了如何擷取波形和空間資訊，因為四聯電極只有 4 根電極，對 32 維度來說，我們只有 4 個資料點，訊息太過貧乏，故我們令 32 維的訊息成為觀察數目，4 個資料點成為觀察變數，所以原本是 $p \times n = 32 \times 4$ 的資訊，我們使其成為 $n \times p$ ，在 Matlab® 中的函式 $[COEFF, SCORE] = princomp(x)$ ， x 為一 32×4 的資訊，SCORE 為波形特徵，COEFF 則是空間特徵，圖 4-32 (a) 為原始波形的空間特徵，Neuron 1 及 Neuron 2 的空間特徵較有特定的趨勢，Neuron 3 及 Neuron 4 則為散布無趨勢；圖 4-32 (b) 經過特徵擷取後，可以看見 Neuron 1 及 Neuron 2 的空間特徵差別更加明顯，但另 2 顆神經元則無明顯改善。空間特徵是一個 4 綴的資訊，通常隱含了四聯電極中兩兩電極訊號和空間的關係，做為一個輔助波形特徵的工具。

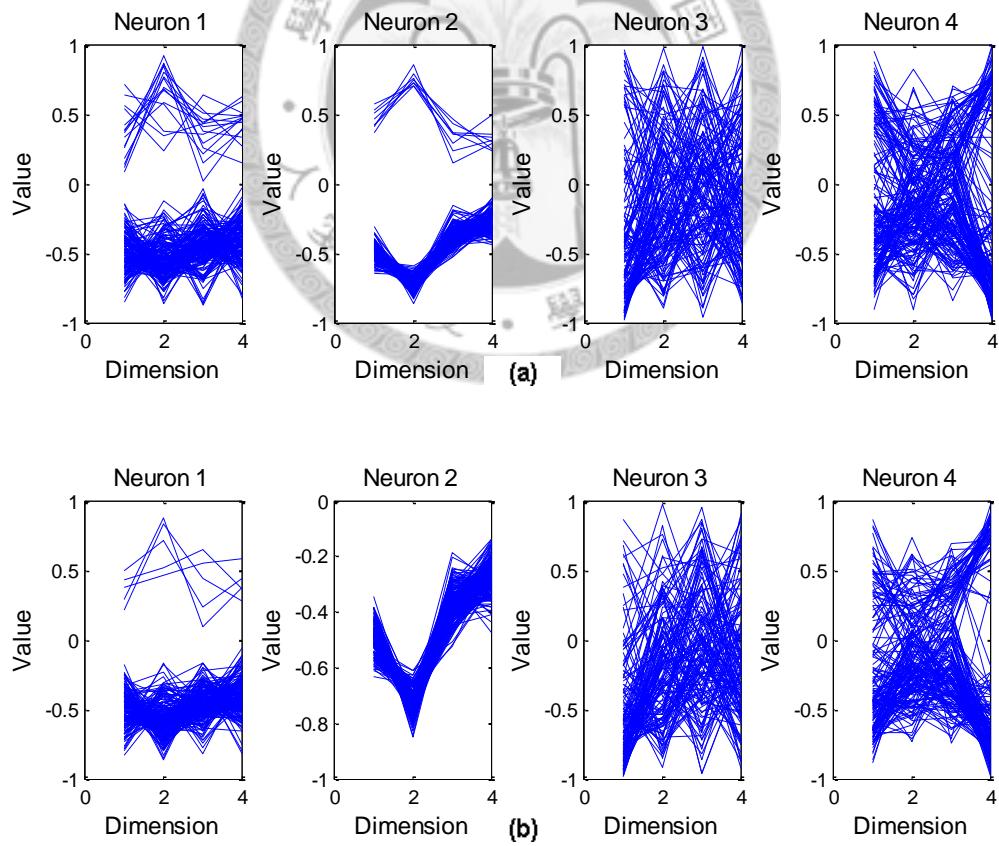


圖 4-32 4 顆神經元訊號經 PCA 降維後空間資訊圖
 (a) 原始訊號，(b) 經濾波及特徵加權的訊號

4.1.6 模擬訊號之動作電位分群

經 PCA 處理後，4 顆神經元的訊號特徵依然清晰可辨，並且減少了 3/4 的資料量，這對後續的分群演算是有利的。最後 AP 分群演算法屬非監督式分群，主要是因為分群的對象訊號，群數是未知的，雖然 k-means 也屬非監督式的演算法，但必須預設群數，相當於由人工決定群數結果，直接上干擾分群結果，因此我們不考慮 k-means。相對而言 AP 的分群演算法較能提供一般化的結果，而 AP 分群演算法所運作的基礎是資料間彼此間的相似度，而我們可以提供一個簡易的相似度矩陣 Δ_{ij} ，兩兩資料間的相似度由歐式距離 (Euclidean distance) 決定，如 3.5 節中所述。

圖 4-33 顯示在此次分群過程中，分群演算在尋求最大的網路相似度，網路相似度為一個打分數的函式，用來評斷這些 exemplar (群集中心代表) 是否合適用來代表一個群體，如果資料點共有 n 個，那麼每個資料點都有一個標籤 (label)， $\mathbf{c} = (c_1, c_2, \dots, c_n)$ ，演算法希望能儘可能減小能量函式，式 (4-4)。

$$E(\mathbf{c}) = -\sum_{i=1}^n s(i, c_i) \quad (4-4)$$

而網路相似度 $S(\mathbf{c})$ 就是如式 (4-5) 所示， $\delta_k(\mathbf{c})$ 是一個懲罰函數 (penalty function)，當 i 選擇了 k 做為 exemplar 時， k 獲選為 exemplar 的目標條件卻沒有達成，這代表 k 可能不適合作為一個 exemplar。

$$\begin{aligned} S(\mathbf{c}) &= -E(\mathbf{c}) + \sum_{k=1}^n \delta_k(\mathbf{c}) \\ &= \sum_{i=1}^n s(i, c_i) + \sum_{k=1}^n \delta_k(\mathbf{c}) \end{aligned} \quad (4-5)$$

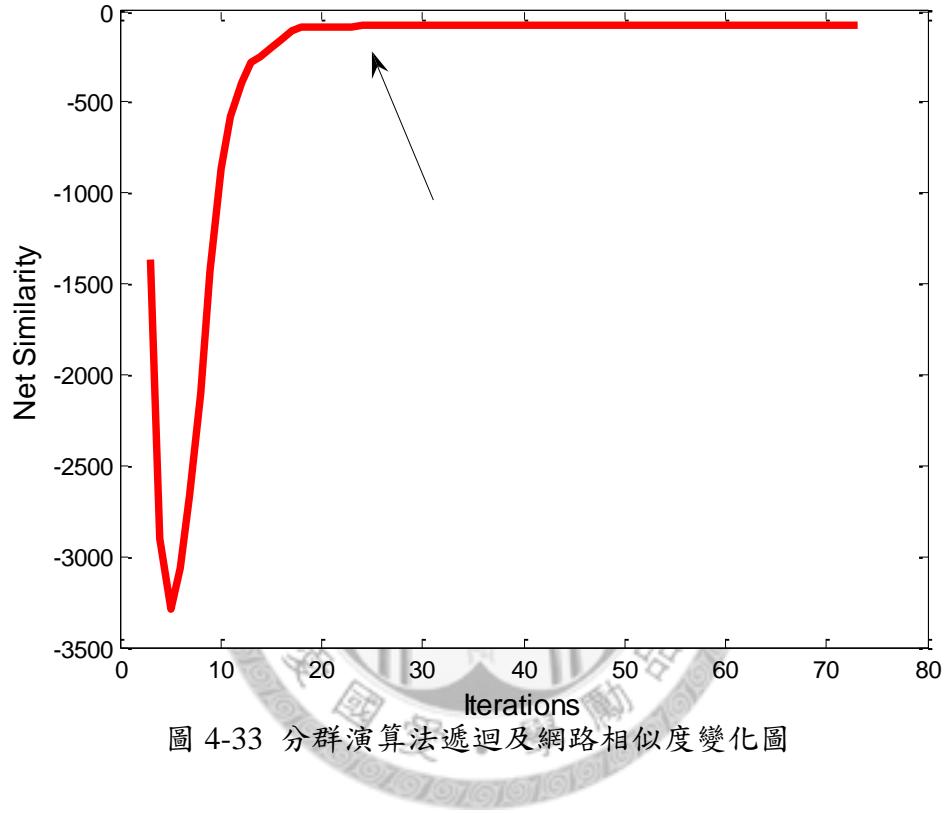
$$\delta_k(\mathbf{c}) = \begin{cases} -\infty, & \text{if } c_k \neq k \text{ but } \exists i : c_i = k \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

分群結束的判斷依據有兩個：

- (1) 遷迴次數 (maxits)：AP 分群演算法是藉由更新響應性及可用性來傳遞訊號間彼

此的訊息，因此這是個一再遞迴更新的過程，當遞迴次數達到我們所設定的次數，分群即結束（預設次數為 500 次）。

(2) 分群中心不變 (convits)：假如在遞迴過程中，分群中心保持穩定且連續沒有改變的次數達到某一設定次數，分群演算可提早結束（預設為 50 次）。



分群的過程中，大約在第 23 次遞迴的時候（圖中箭頭處），網路相似度就維持穩定，一直到約第 73 次遞迴達到穩定不變次數的預設穩定次數值（50 次），分群即收斂並結束。AP 分群演算法輸出結果，共分出 4 群，符合預設結果，表 4-5 透過混淆矩陣 (confusion matrix)，我們可以觀察神經元訊號和分群結果訊號數目間的關係：

表 4-5 模擬之 4 顆神經元和分群結果之 Confusion Matrix

	cluster 1	cluster 2	cluster 3	cluster 4
Neuron 1	179	0	0	9
Neuron 2	0	201	0	0
Neuron 3	6	0	44	91
Neuron 4	1	0	21	158

其中分群錯誤或分群較困難的為第 3 個神經元的訊號，如同在線性相關係數所分析的那樣，第 3 群的歸屬無較特別和明顯的特徵來判斷，尤其和第 4 個神經元訊號有相似之處，令分群會容易搖擺不定或直接被判定進入錯誤群組；相反地，第二顆神經元無論從波形或線性相關性皆遠優於其它神經元，在此次分群中，並無任何錯誤產生，由 confusion matrix 表可算出分群正確率 (accuracy) 為：

$$\frac{179+201+44+158}{188+201+141+180} = \frac{582}{710} = 81.97\%, \text{sensitivity 如表 4-6 所列。}$$

表 4-6 模擬之 4 顆神經元之 Sensitivity

	Sensitivity
Neuron 1	95.21%
Neuron 2	100.00%
Neuron 3	31.21%
Neuron 4	87.78%

為了比較此一數據，將未經特徵前處理，只進行 PCA 降維的原始波形再做同樣的分群演算，得到的 confusion matrix 和 sensitivity 如表 4-7 及表 4-8。

此時的正確率為： $\frac{173+201+74+111}{188+201+141+180} = \frac{559}{710} = 78.73\%$ ，低於經特徵處理的結果。

Neuron3 及 Neuron4 分不開的情形變得較嚴重。此次模擬及分群結果顯示了特徵擷取改善原本的波形，並且分群演算法是穩定的，即使沒特別經過特徵前處理，依然有超過七成的正確率，接下來將繼續探討特徵及分群演算法的優劣。

表 4-7 未經濾波及特徵加權之模擬 4 顆神經元分群結果

	cluster 1	cluster 2	cluster 3	cluster 4
Neuron 1	173	0	13	2
Neuron 2	0	201	0	0
Neuron 3	17	0	74	50
Neuron 4	8	0	61	111

表 4-8 未經濾波及特徵加權之模擬 4 顆神經元之 Sensitivity

	Sensitivity
Neuron 1	92.02%
Neuron 2	100.00%
Neuron 3	52.48%
Neuron 4	61.67%

4.2 動作電位分群之分析

4.2.1 特徵擷取

以上展示了完整的演算法流程和模擬實驗結果，接下來將個別探討特徵擷取和分群演算的優劣。

本論文的特徵為低通 (low-pass)、微分加權 (difference weighted) 及 PCA 三個主要部分組成，因此可簡稱做 LDPCA，將於以下 4 種特徵以 confusion matrix、adjusted Rand index 做比較 (參考 Lewicki, 1998)：

- (1) 波峰與位置 (peak and location)：取出每根電極上 (4 根) 的波峰和波谷 (2 個電位值) 以及波峰波谷發生的時間點位置 (2 個時間點)，可以組成一 16 維 ($4 \times (2+2)$) 的特徵。
- (2) 峰值比與位置 (peak ratio and location)：取出每根 (4 根) 電極上波峰與波谷的比值 (1 個比值)，以及波峰波谷發生的時間點位置組成一 12 綴 ($4 \times (1+2)$) 的特徵。
- (3) 平行動作電位 PCA (parallel spike PCA, PSPCA)：對 4×32 的矩陣做 PCA，取出第一主成分，即為一筆 32 綴 (1×32) 的特徵。

(4) 序列動作電位 (serial spike, SS)：將 4×32 矩陣轉成 1×128 矩陣，亦將 4 根電極上的訊號串連在一起，形成一 128 維的特徵。

由於我們無法控制 AP 分群演算法自動分群的群數，因此先由 Matlab[®] 中的 k-means 分群演算法函式的結果來討論特徵，設計觀察在低訊雜比到高訊雜比(1~10 dB)的環境中，分群的正確率為何，每個訊雜比環境中產生 100 次模擬和分群結果，計算其正確率的平均值及標準差，並畫出圖 4-34，比較它們的結果，LDPCA 明顯在正確率上優於由峰值和位置搭配而成的特徵，peak and location 及 peak ratio and location 的特徵即使到了 SNR 為 10 dB 的情況，依然沒有明顯的改善，甚至無法到 50% 的平均正確率；而 PSPCA 大約到 SNR 大於 7 的情況中，平均正確率才達到 50%，LDPCA 和 PSPCA 的差別在於多增加濾波和特徵加權，而使得分群結果得以改善。而 LDPCA 和 SS 的情形類似，隨著 SNR 的增加，平均正確率隨之上揚，而且標準差明顯收斂，大約在 SNR 大於 5dB 之後，LDPCA 及 SS 平均正確率達到 8 成，而且維持在穩定不變的階段，顯示 SS 也是一個不錯的特徵；另一方面，以 adjusted Rand index 做為分群指標，圖 4-35 同樣顯示了 LDPCA 對比其它三種特徵的優勢，但對比 SS 特徵並不突出，而且趨於劣勢，相較於比較分群正確率，我們可以再以 DBVI 指標做為群聚效果的評比來評斷 LDPCA 和 SS，圖 4-36 顯示雖然在正確率方面 SS 和 LDPCA 幾乎平分秋色，但在 DBVI 指標的觀察下，LDPCA 明顯優於 SS 的結果，代表 LDPCA 特徵利於演算法對分群中心的選擇，這也是我們所希望得到的結果，在實際訊號中，群數為未知，若能令分群中心穩定且明顯，那麼對正確率亦有很大的幫助，因此我們選用了 LDPCA 特徵做為分群演算法的依據。

由於 k-means 分群演算法對於分群中心很敏感，如果以隨機的方式挑選，分群的準確率會大幅下降，如圖 4-37 所示，在不同 SNR 下，各模擬 100 次分群的結果。這代表 k-means 分群演算法雖屬於預選群數式的非監督式分群演算法，但在分群中心未知的情況下，最好的結果只有約 80% 的準確率；相對的，在分群開始時就給予分群中心，會使得分群準確率上升到 95% 左右，顯示 k-means 分群演算法對於

初始中心的依賴性太重，因此我們將考慮更加客觀和準確的非監督式分群演算法。

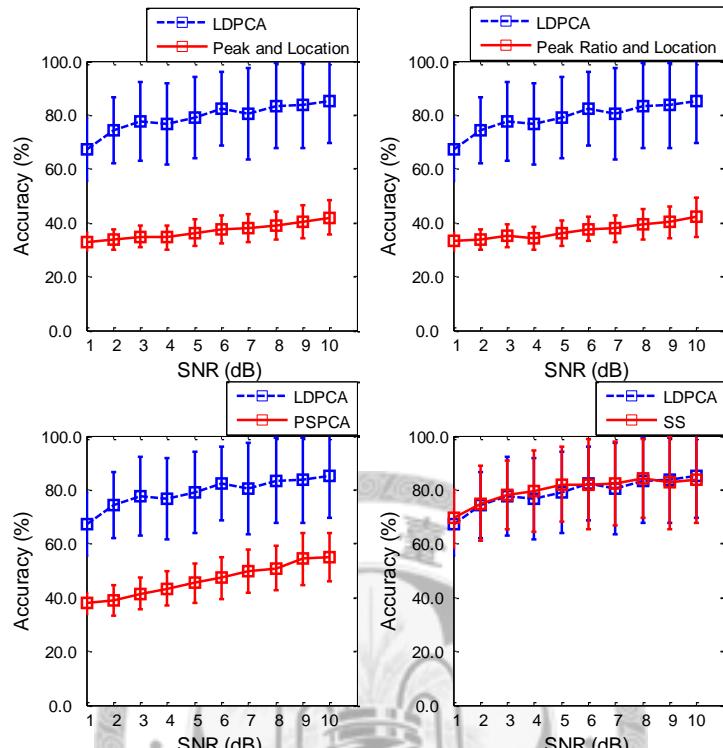


圖 4-34 各特徵分群後 accuracy 比較圖

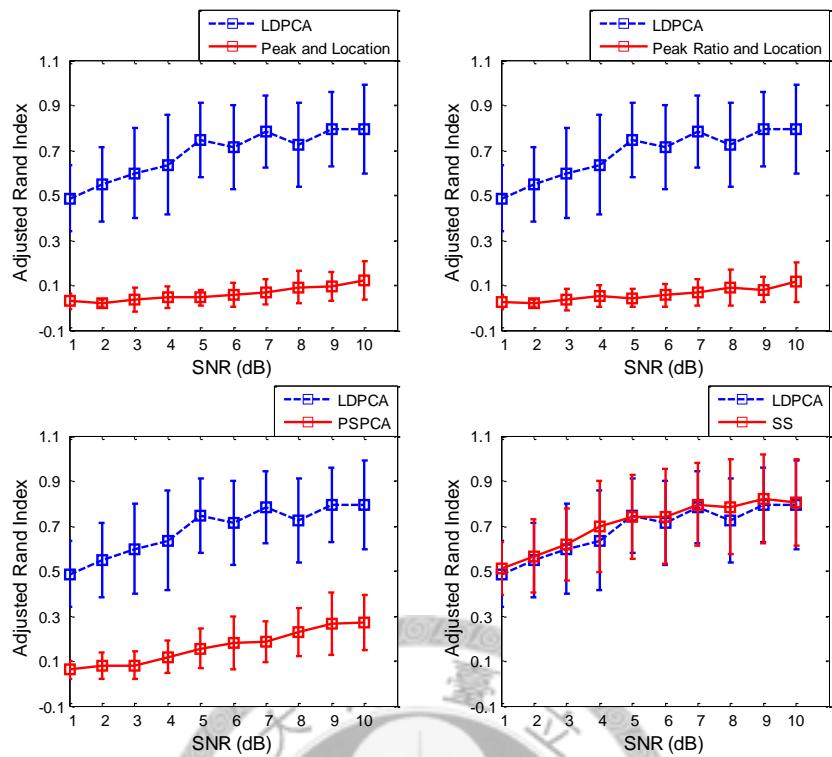


圖 4-35 各特徵分群後 adjusted Rand index 比較圖

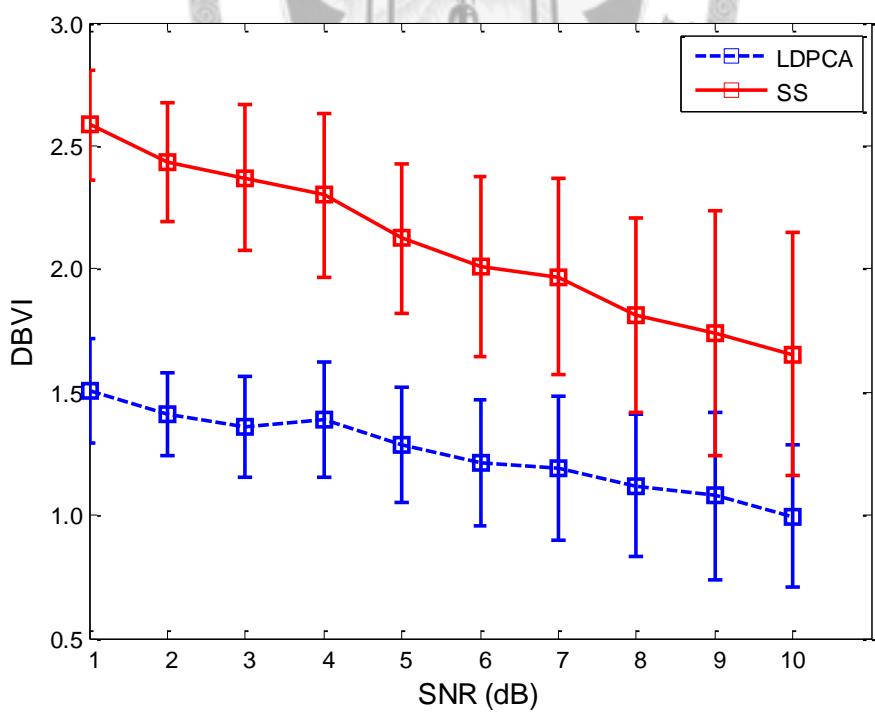


圖 4-36 SS 及 LDPCA 分群結果 DBVI 值比較

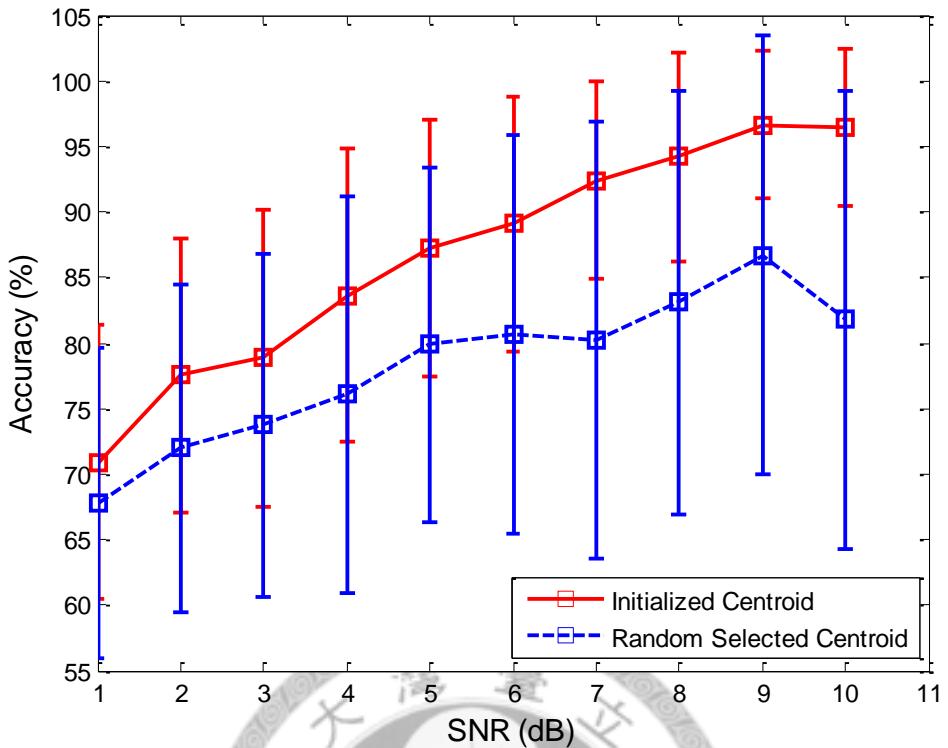


圖 4-37 k-means 未預選中心和預選中心的分群 accuracy 比較圖

4.2.2 分群演算法

在此節中，我們將著重於比較兩種分群演算法：matlab®中的 k-means 函式和 AP 分群法的優劣，分群演算法優劣有兩個主要面向，一個是分群準確率，另一則是分群中心的選擇，是否能良好的表現在分群指標上。分群準確率、adjusted Rand index 和 DBVI 可做為分群優劣的標準，由於模擬訊號每筆資料的群集分割是已知的，故可和分群出來後的群集分割互相比較。而 AP 演算法如前述所言有主要兩個參數：優先權因子 (preference) 和阻尼因子 (damping factor)。前者賦予每個訊號做為分群中心的權重，但在不知道先驗資訊下，必須令所有訊號皆有成為分群中心的潛力，亦即所有訊號有同樣的優先權因子。AP 分群演算法的作者建議使用相似度的中位數；而阻尼因子在於減緩響應性和可用性的更新速度，避免因為 overshooting 造成的數值振盪，更新方式如式 (4-6)：

$$New\ Message = Old\ Message \times \lambda + (1 - \lambda) \times New\ Message \quad (4-6)$$

比較阻尼因子為 0.5、0.6、0.7、0.8 以及 0.9 的時候，神經元數目為 4 顆，SNR 在 1~10 dB 的不同環境中，每次的模擬次數為 100 次，比較 adjusted Rand index 和 DBVI 指標結果。

在同樣的模擬神經元數目下，調整 SNR，圖 4-38 為 100 次模擬實驗 adjusted Rand index 在不同 SNR 下的平均值。圖中顯示了阻尼因子愈高，adjusted Rand index 穩定度隨 SNR 上升，而低阻尼因子雖然也會隨 SNR 上升而使指標增大，但振盪的振幅也愈較高阻尼因子大。為了尋求穩定的分群結果，分群指標應該隨著 SNR 的改善而上揚，若非如此，有可能代表在遞迴過程中，低阻尼因子防止分群振盪的效果較差，因此收斂時間較長，還未到達最終收斂結果，因為已達到遞迴次數閾值，所以輸出一個未定的分群結果，在此同時也使得分群工作的時間較長，因此在此建議使用較高的阻尼因子來避免振盪。

圖 4-39 則是 100 次模擬結果 adjusted Rand index 的標準差比較圖，圖 4-38 及圖 4-39 中阻尼因子為 0.5 時，表現明顯較為低落，而 0.6、0.7、0.8 和 0.9 則差距不大，優劣程度不明顯。圖 4-40 和圖 4-41 分別是 DBVI 和阻尼因子的比較圖以及 DBVI 標準差和阻尼因子比較圖，從群集聚落的角度來看，反而較難以辨別阻尼因子的差別，唯在標準差方面，阻尼因子為 0.5 時較其他數值為大；而阻尼因子為 0.9 時，DBVI 的比較中亦沒有特別突出，因此未來在選擇阻尼因子時，可以考慮去除 0.5 和 0.9 這兩個較極端的數值，相對的，0.7 及 0.8 可能是較佳的選擇。阻尼因子對 AP 演算法來說是一個相當重要的參數，因此先能決定較佳的參數，未來對分群結果優劣的探討，可以給予較穩定及較佳的先決條件。

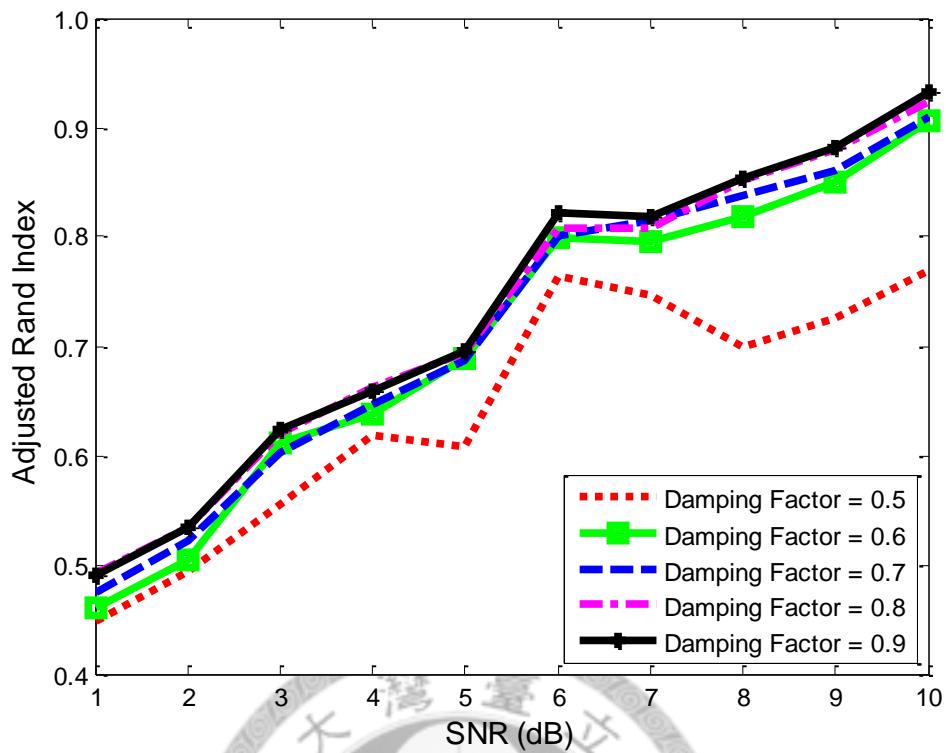


圖 4-38 由 adjusted Rand index 評估 AP 演算法阻尼因子

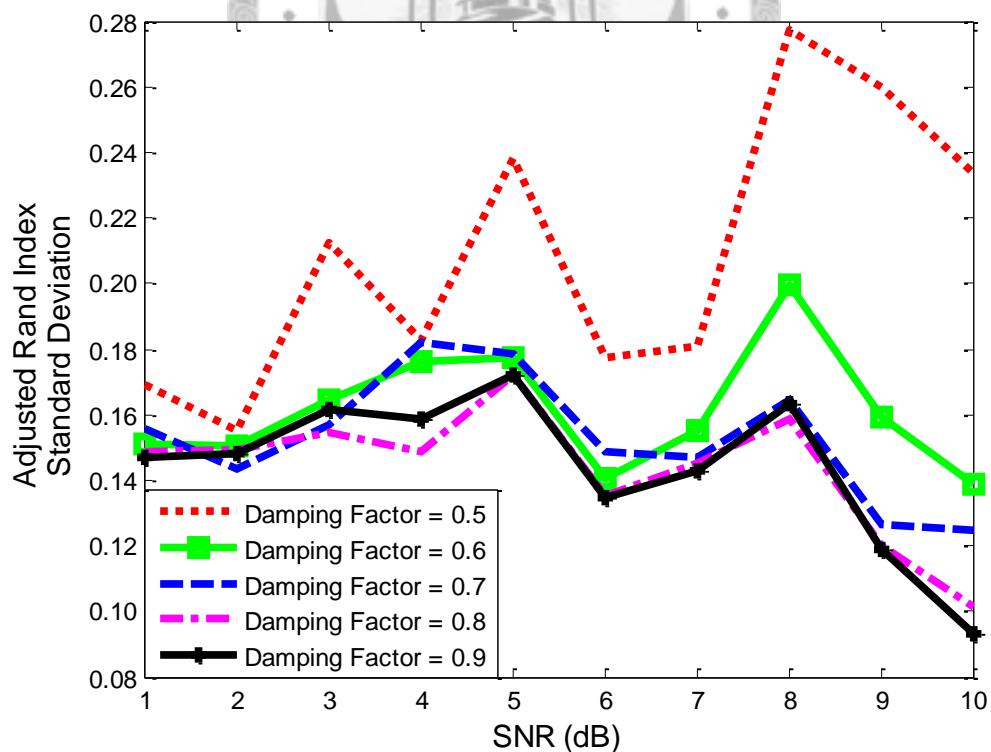


圖 4-39 adjusted Rand index 標準差和 AP 演算法阻尼因子

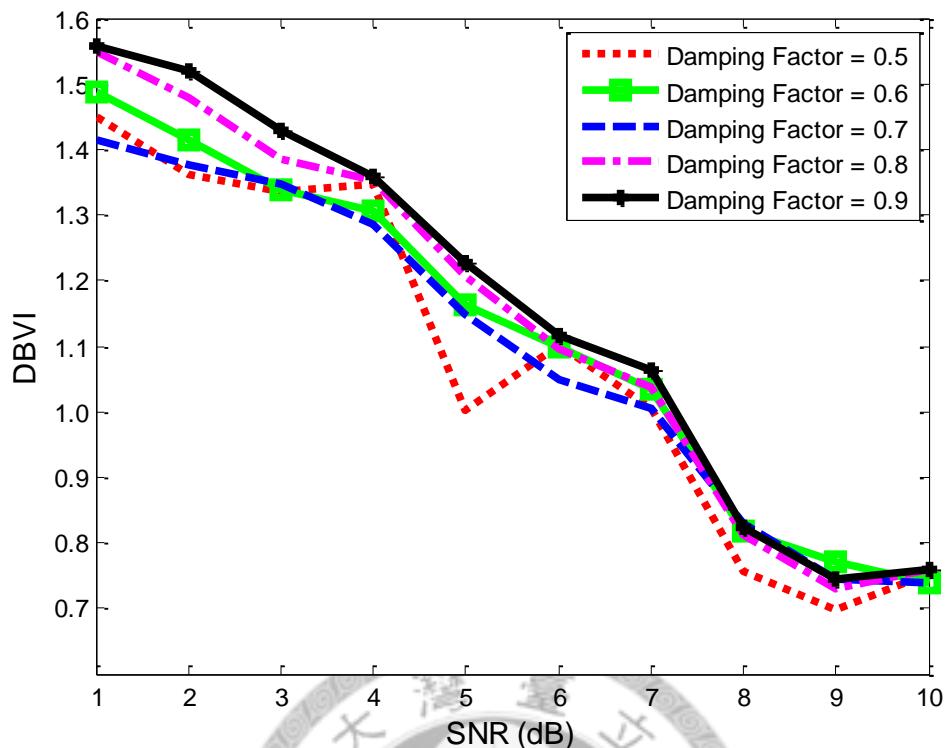


圖 4-40 由 DBVI 評估 AP 演算法阻尼因子選擇

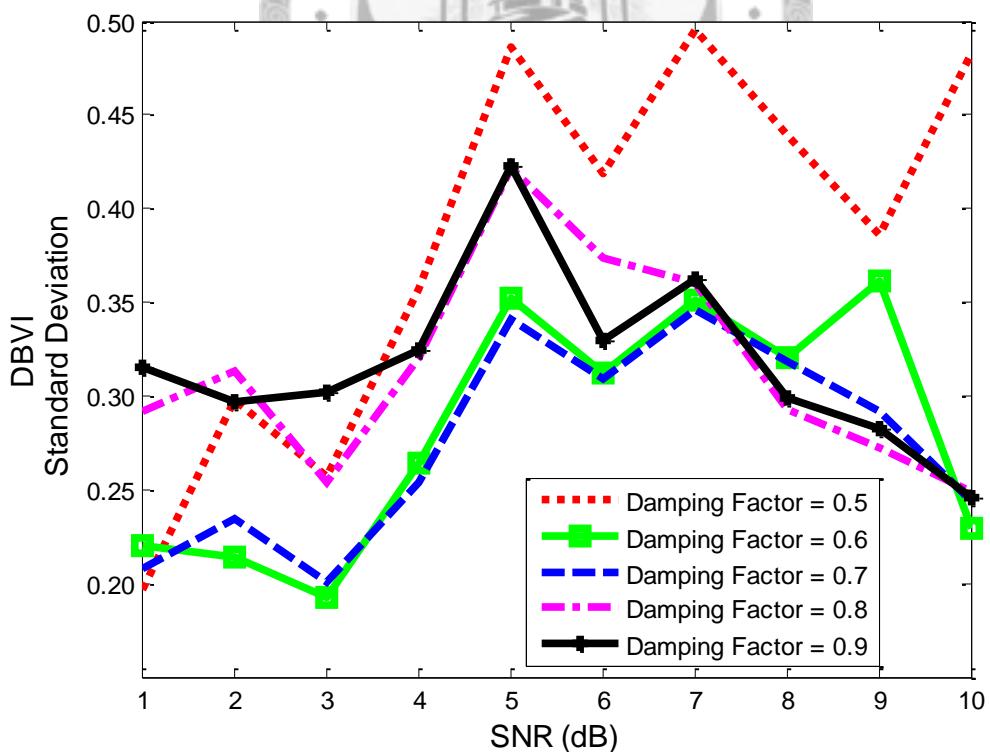


圖 4-41 DBVI 標準差和 AP 演算法阻尼因子

以下將模擬及探討三種不同情況下，神經動作電位分群的結果：

(1) 以下將隨機模擬 3~6 個神經元，每個神經元隨機發出 50~250 個動作電位，SNR 為 3 dB，每根電極會接收到的動作電位訊號介於 $(50\sim250)\times n$ 個神經元，經過 LDPCA 特徵擷取及 AP 分群結果將如表 4-9 所示，共 8 組四聯電極的記錄結果：

表 4-9 第一種情況模擬及分群結果

Properties	Tetrode Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Spike Number	506	504	888	537	573	693	541	1088
Neuron Number	3	4	6	3	6	6	4	6
Number of Clusters	3	5	5	3	6	6	4	6

代表在這種模擬假設條件下，分群結果大致符合我們的預測。

(2) 接下來的假設條件和第一種情況相同，唯一改變其隨機產生之神經元個數，模擬隨機產生 7~9 個神經元，表示有更多神經元存在於可偵測到之空間中，如下表 4-10 所示：

表 4-10 第二種情況模擬及分群結果

Properties	Tetrode Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Spike Number	1115	1423	1051	1711	1246	1181	821	1088
Neuron Number	8	9	7	9	8	9	7	8
Number of Clusters	8	7	6	8	8	9	6	6

表 4-10 的分群結果略少於模擬神經元的個數，這樣的結果可能是合理的，由於神經元在空間中佔有一定的體積，所以在多顆神經元同時存在的情況下，必有些神經元較為遠離四聯電極，亦即是說神經元的分布及四聯電極位置的相對關係可能會影響分群結果，距四聯電極較遠的神經元訊號相對上會較弱，擷取波形特徵後

可能無法凸顯其波形與其他強度較大的波形的差異性，而會被歸類在模糊地帶，無法獨立成一群，此結果也顯示了在訊號分群之前，我們需要更加了解神經訊號的特性，以及思考如何處理此種分布遠近不同造成近距離神經元干擾遠距離神經元的情況。

(3) 第三種情況假設所有條件同於第一種情況，唯有改變其發射神經訊號的數目，每個神經元將會發射至少 250 個以上的神經電位，表示記錄的時間加長或發生了連續動作電位的可能性，分群結果如下表 4-11 所示。

很明顯地分群結果偏向多於模擬神經元個數，可能的原因在於神經訊號數量愈多，如同生物細胞一樣愈容易產生突變因子，當資料量大幅上升時，本來屬於同一群的訊號，可能會因為同群間的標準差大小差距到某一程度後，被視為兩種群集，比較第二種情況（神經數量）及第三種情況（訊號數量），明顯地顯示訊號數量的多寡更可能影響分群的準確度，因此在實際的操作上，可能要選擇一適當的記錄時間範圍，以免資料量太多，造成分群過度。

表 4-11 第三種情況模擬及分群結果

Properties	Tetrode Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Spike Number	1588	1844	1255	1624	1925	1062	1951	1291
Neuron Number	5	5	4	5	6	4	6	4
Number of Clusters	7	6	7	6	8	6	9	6

圖 4-42 測試了在不同顆數神經元下，最少 2 顆神經元，最多 10 顆神經元，分群的準確率之平均值及標準差，每組皆進行了 50 次測試，SNR 為 3 dB，每顆神經元會發射 50~250 個訊號，準確率平均值皆有 60%，神經元的數目愈多，愈容易導致準確率下降，和前面神經元個數會導致分群群數失誤的測試結果相符，而最佳

平均值發生在 4 顆神經元的時候，準確率為 77.41%，因此我們以 4 顆神經元為例，做為接下來的測試神經元之數目。

圖 4-43 則在圖 4-42 的基礎上，以 4 顆神經元為例，分析了在不同測試次數組別下，平均值和標準差的表現狀況，分別分成了 10 次測試、20 次測試、…、100 次測試的結果，當測試結果較少時，準確率平均值有浮動的現象 (10 次~30 次測試結果下)，但大於 40 次的測試，系統的準確率平均值顯得穩定，這樣的情形同樣發生在標準差的結果，代表未來在測試和校調模擬實驗時，50 次的模擬結果既可以提供足夠的資訊數量，又能維持系統的穩定，同時也較 100 次的實驗省時。

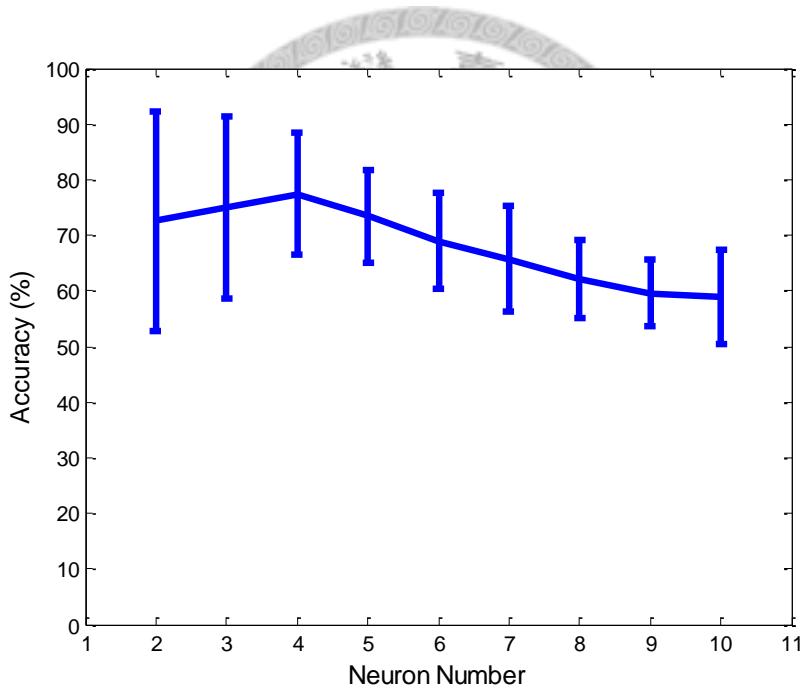


圖 4-42 N 顆神經元之準確率平均值及標準差 (50 次測試下)

而圖 4-44 顯示了各測試次數下所需要花的時間，平均一次分群約需要 12~15 秒，且隨測試次數增加，穩定線性成長，在效率和準確性的考量下，以下的模擬測試皆為 50 次的實驗測試。

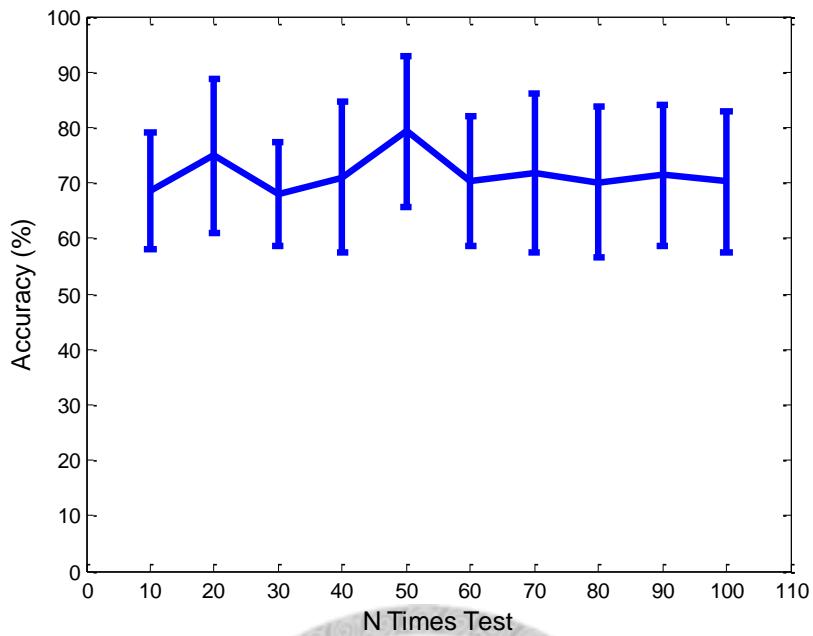


圖 4-43 N 次測試之準確率平均值及標準差

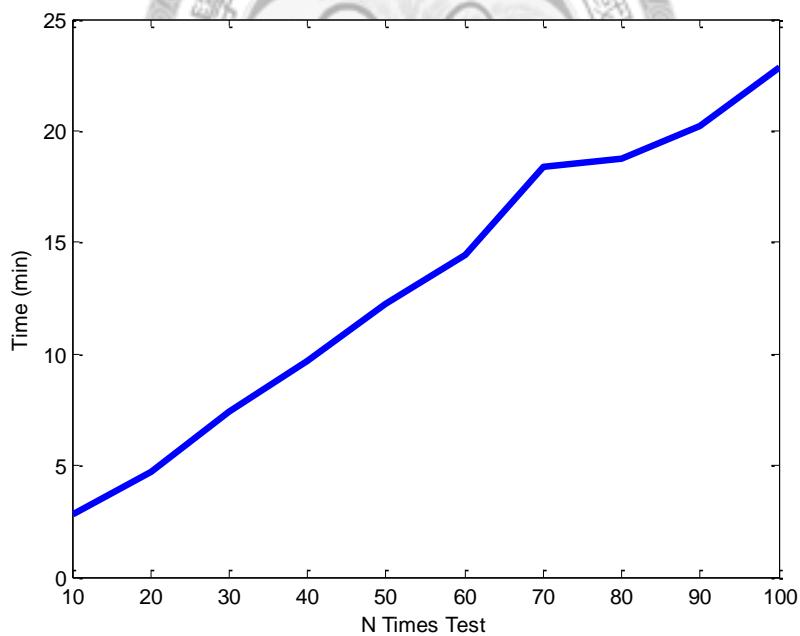


圖 4-44 N 次測試下所需時間

前面所述的資料分析，主要是針對神經元個數和模擬實驗次數，唯有先確定系統的可靠程度，才可以信賴系統不會因為不同的實驗次數而有振盪的結果，這代表系統無法被收斂在一定的區間，而迫使我們需要假設當模擬實驗次數非常多

次時，系統才能趨於穩定，而以上的實驗結果證實了 50 次以上的實驗次數即可以令系統趨於穩定。

圖 4-45 是 4 顆神經元，每個神經元發射 50~250 個訊號，不同 SNR 下所做的準確率分析，每組 SNR 模擬實驗次數為 50 次，而結果顯示在低於 5 dB 時，平均的準確率無法達到 80%，這樣的結果提示了我們未來的方向，雜訊的影響幾乎左右分群的結果，消除雜訊會是一個主要的課題。

圖 4-46 則分析了在 4 顆神經元，環境 SNR 為 3 dB 下，每顆神經元所發射的神經訊號數目，以及分群準確率的結果，每組實驗次數皆為 50 次。在這樣的條件下，隨著每顆神經元發射的數量愈多，準確率也隨之下降。這也提示了在處理真實訊號時的限制，我們儘可能採取短時間內的訊號紀錄，第一，可以減少電腦的處理資料量及時間，第二，可以維持分群的準確率。

在處理真實訊號方面，未來可以利用非監督式的演算法在短時間內找出群集及分群中心，接著利用監督式演算法（例如：support vector machine (SVM)、template matching）做為接下來輸入訊號的分群工作，相較長時間紀錄的訊號分群，來得有效率及準確。

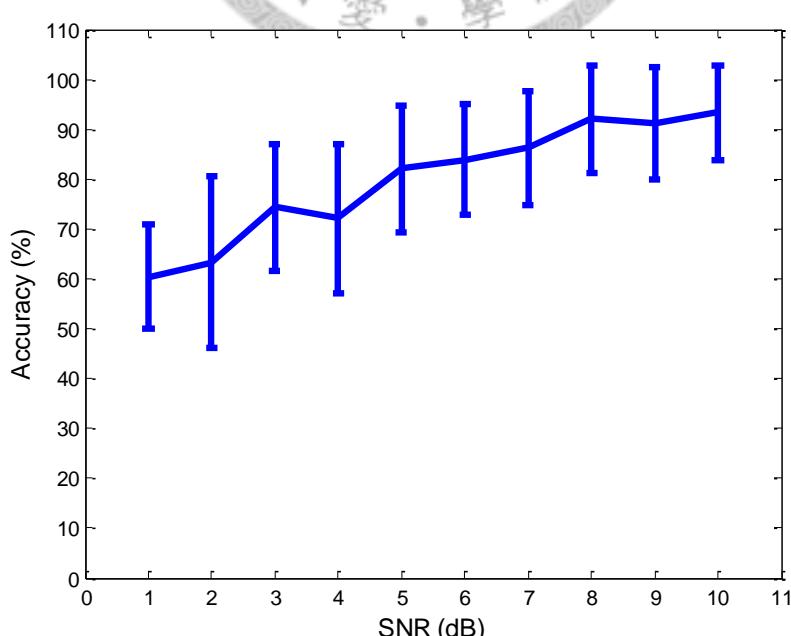


圖 4-45 不同 SNR 下準確率平均值及標準差

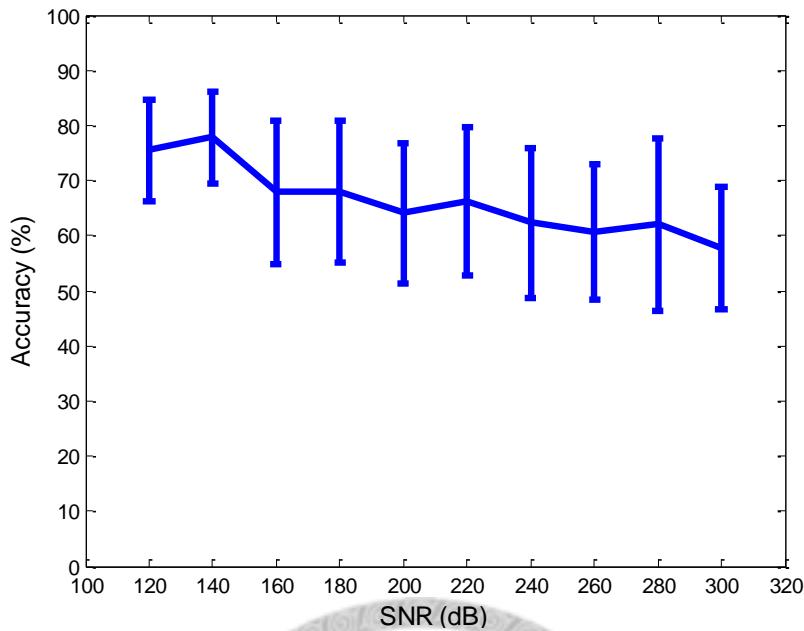


圖 4-46 每個細胞元平均發射訊號數之準確率平均值及標準差

AP 分群演算法和另一種分群演算法：k-means (Matlab® 內建函式) 比較時，各在 SNR 為 1~10 dB 時做比較，每種 SNR 環境下模擬 50 次，模擬群數為 4 群。由於 k-means 需要預設群數，因此我們預設群數為 3~6 群讓 k-means 分群，從模擬訊號來觀察分群 adjusted Rand index 指標的結果，圖 4-47 顯示了分群後的 adjusted Rand index 平均值，深藍色直方圖為 k-means 預設 3 群時的 adjusted Rand index 值，淺藍色長條圖為 k-means 預設 4 群時的 adjusted Rand index 值，以此類推。在 SNR 較高的情況下 (SNR 大於 6 dB)，AP 分群演算法明顯優於 k-means 分群演算法，因此我們要探討低 SNR 的情況。

在這裡我們預先考量到處理真實訊號時的狀況，由於真實訊號分群群數是未知的，AP 分群演算法是非監督式分群，沒有預設群數的問題；但使用 k-means 法來分群，需要預設群數。文獻中使用 k-means 的方法通常是預設不同的群數 (即讓 k-means 演算法對同樣的輸入訊號分出 3、4、5、6 群)，再以指標來挑選較佳的分群結果。於低 SNR 的情況下，AP 和 k-means 分群演算法在 adjusted Rand index 的比較下，並無明顯優劣程度，對於實際訊號而言，通常沒有正確答案可以對照，因此我們比較 DBVI 值，希望透過群聚效果的角度，來挑選 k-means 適合的群數。

圖 4-48 為 k-means 在各 SNR 下預設 4 群分群的 DBVI 值，挑選各 SNR 下 DBVI 值最低者做為此 SNR 下的分群群數，同時圖 4-48 也顯示了各 SNR 下，AP 演算法分群之 DBVI 值。例如在 SNR 為無論在什麼 SNR 狀況下，長條圖顯示當 k-means 分群為 3 群時，DBVI 值最小，因而決定 k-means 群數為 3 群，以此類推，所以 k-means 演算法有低估群數的傾向。

最後預設 k-means 群數為 4 群和 AP 做比較，如圖 4-49 所示，顯示 AP 的穩定性，在低 SNR 的環境中，普遍還是比 AP 較為優良及準確，而在高 SNR 的環境中，更是穩定地優於 k-means 分群演算法。

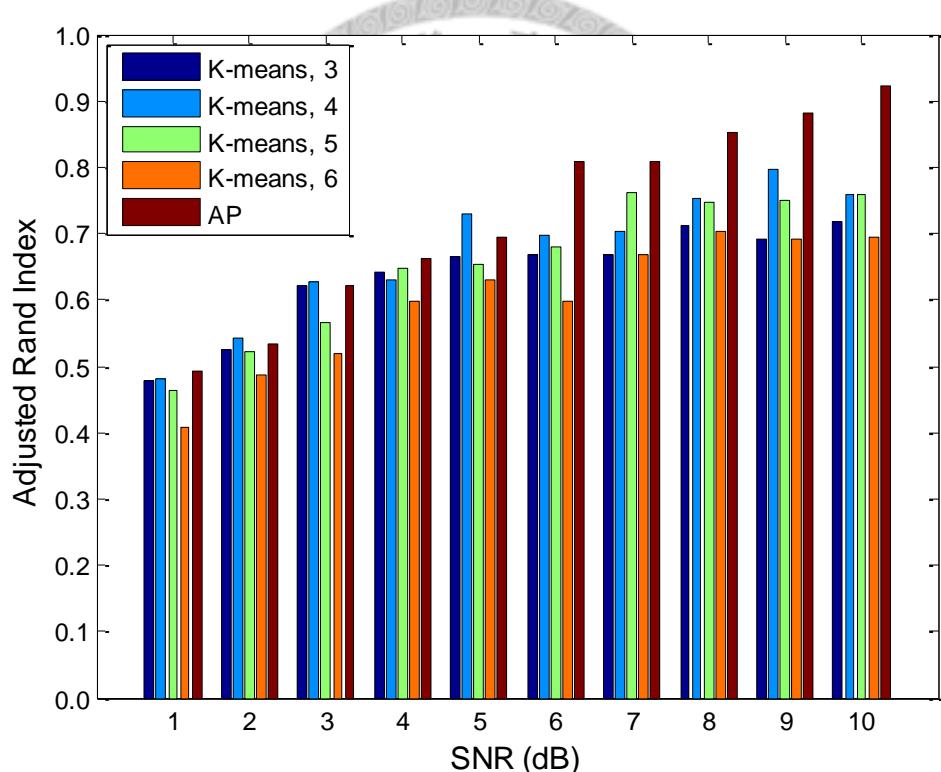


圖 4-47 不同群數預設下 k-means 和 AP 分群演算法的 adjusted Rand index

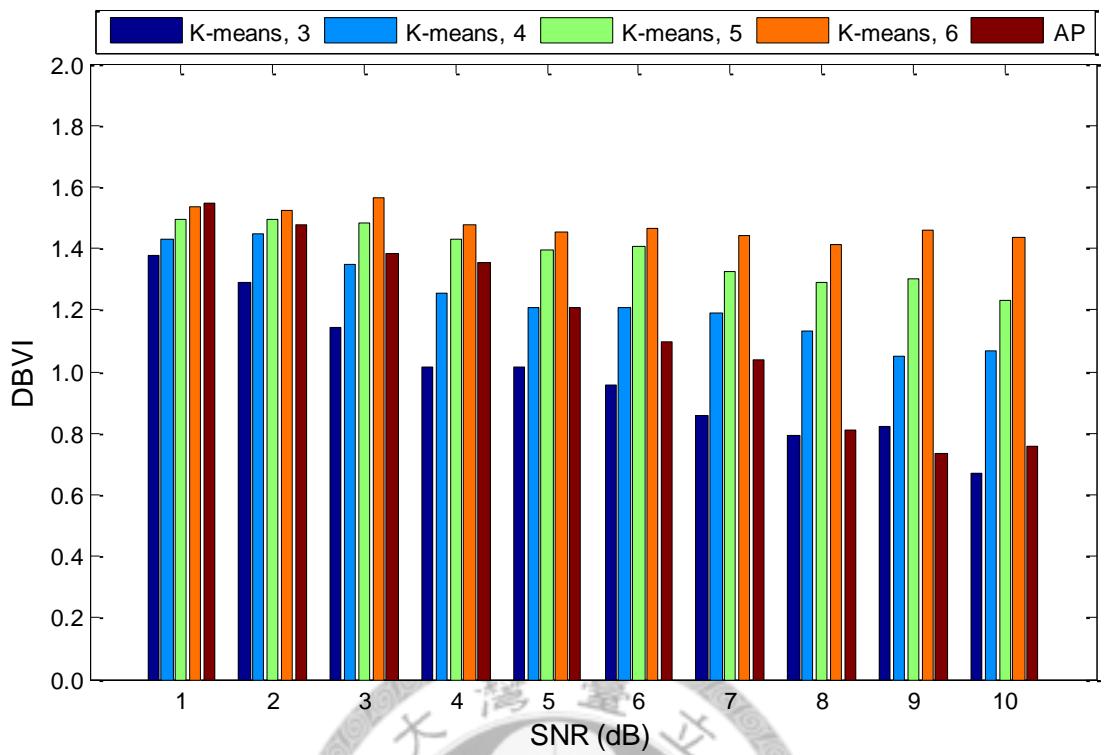


圖 4-48 不同群數預設下 k-means 和 AP 分群演算法的 DBVI

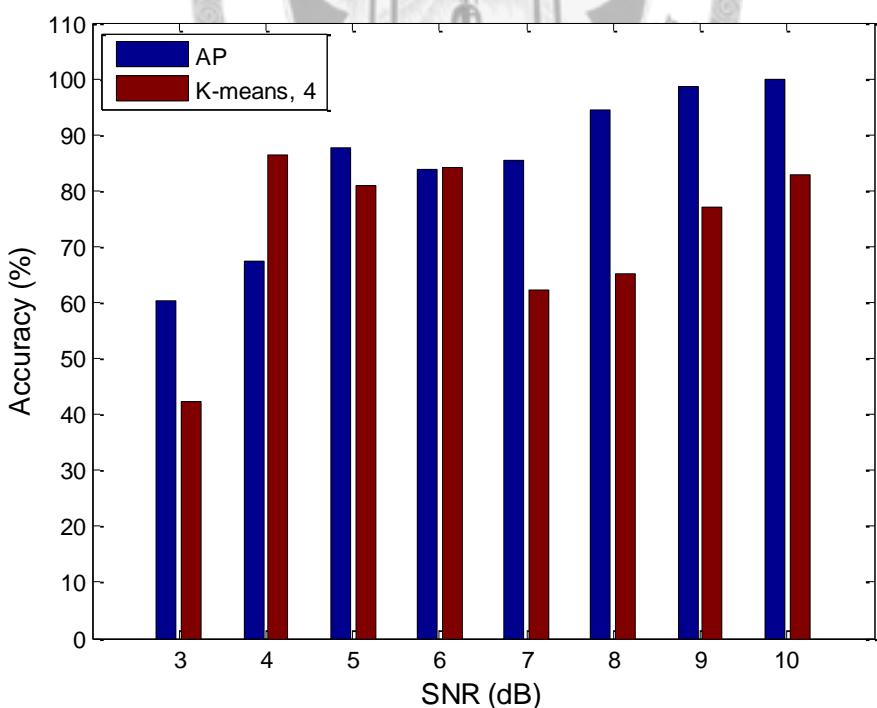


圖 4-49 k-means 和 AP 分群準確率比較圖

因此 k-means 在不知道預設群數的情況下，只能依靠分群指標的指示來決定群數，在模擬訊號時，由於資訊先知，可以知道分群訊號的分群準確率，可是實際的訊號分群，只有靠分群指標來決定群數，由上面的實驗可推得兩點：第一，k-means 無法隨著 SNR 的提高能穩定的提升分群準確率，雖然在預設群數為 4 群時有接近百分之八十的準確率，但隨著 SNR 再提升，準確率反而卻下降，而 AP 能穩定地維持接近百分百的準確率；第二，圖 4-47 顯示了 adjusted Rand index 是在預設群數為 4 群的 k-means 演算法能給出較佳的結果，但由分群指標 DBVI 細出的分群建議卻沒有選擇 4 群的情況，可見 DBVI 並無法十分準確地給出建議，而且建議方向，有令群數偏低的傾向，由圖 4-48 可見，DBVI 的群集效果角度，在所有的 SNR 結果下全部都選擇了 3 群，為了發展一套全自動的分群法，k-means 是較不穩定的選擇，其原因在於模擬的階段中，k-means 在假設訊號未知的情況下卻有低估群數的傾向，雖然 AP 演算法的 DBVI 值相較 k-means 演算法為高一些，但卻能給出相對穩定的分群準確率。

綜合以上所述，第一，在較低之 SNR 下 (1~5 dB)，AP 演算法的 DBVI 值較 k-means 法 (群數為 3、4 群時) 為差，但在較高 SNR 下，AP 演算法則有改善的趨勢，對於模擬結果來說，AP 演算法在準確率的判斷下勝出，但對於 DBVI 指標並無顯著優勢，代表 DBVI 指標僅能做為參考，對於真實訊號的判讀，仍需有賴生物學家的判斷；第二，此結果為模擬 4 顆神經元訊號分群，但 k-means 在 DBVI 值的結果中，預設群數 3 群的 DBVI 值較 4 群的 DBVI 值為優，顯現有低估群數的現象，因此選擇 AP 分群演算法是較為客觀且穩定的。

4.3 神經訊號序列

神經訊號序列雖然是分群後另一塊重要的分析工作，但基本上需要由分群結果解析出各神經元的時間點，因為我們模擬了神經元發射訊號的時間間隔，為一指數衰減的機率分配模型，對於指數機率模型，式 (3-29)，其中重要的參數為發

射頻率 μ 。以下將模擬 4 顆神經元，每顆神經元的 μ 值各不相同，各模擬 SNR 為 3 dB 的情況下分群 50 次的結果，如下圖 4-50，四顆神經元的 μ 值分別為 0.05、0.067、0.1 及 0.2， μ 值愈小代表訊號愈少，因為這是在 1 ms 內平均所發射的訊號數，因此 1 s 裡，分別應該會有 50、67、100 及 200 個訊號數量，圖 4-50 之上圖，是 50 次模擬訊號之預設發射頻率之平均值及標準差，雖然預設之 μ 值為上述 4 個值，但產生訊號時，可能因為訊號數不足或神經元間的訊號時間點衝突，使得 μ 值不可能剛好為上述 4 個值，而有一些浮動，圖 4-50 之下圖，則是分群結束後，所推估之 μ 值之平均值與標準差，我們觀察在 4 種發射頻率下的推估錯誤率：

$$False\ Rate = \frac{|\mu - \mu'|}{\mu} \times 100\% \quad (4-6)$$

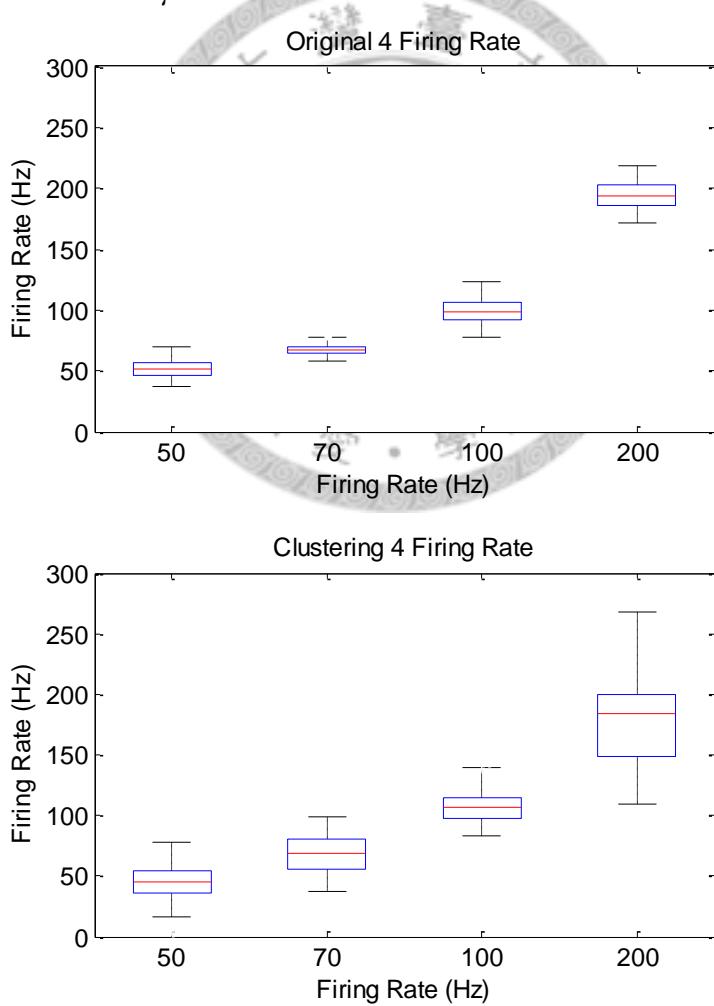


圖 4-50 不同發射頻率經 50 次模擬實驗後預設發射頻率和分群後發射頻率之方盒圖

圖 4-51 顯示了錯誤率的方盒圖，這個結果顯示了一項訊息，當訊號較少或較多時，錯誤的比率會較高，其中訊號較少的結果影響較大，錯誤率幾乎在 20% 以上，隨著訊號數目的增加，錯誤率將開始下降，200 Hz 發射頻率的神經元錯誤率是最低的，平均值在 10% 以下，而且標準差也較其它三者為小，由於 Matlab[®] 中的 expfit 函式是計算所有資料的平均值做為 μ 值，所以訊號數量愈少，對資料的錯謬容忍度愈低，這也顯示了資料量若過少，不適宜推估其 μ 值，否則可能沒有太大的意義。

圖 4-52 到圖 4-55 是一次的模擬實驗結果，分群前的訊號 μ 值分別為 0.051、0.067、0.108 及 0.192，圖 4-52 是神經訊號發生在時間軸上的紀錄圖，則是訊號發射間隔的直方圖及指數機率模型曲線擬合後的結果，圖 4-53 為經過分群後，神經訊號在時間軸上的紀錄圖，圖 4-55 則繪出了分群後的訊號發射間隔直方圖，並以 expfit 這個函式求取 μ 值，分別為 0.027、0.087、0.111 及 0.192，錯謬率分別為 48.165%、29.300%、3.226% 及 0%。

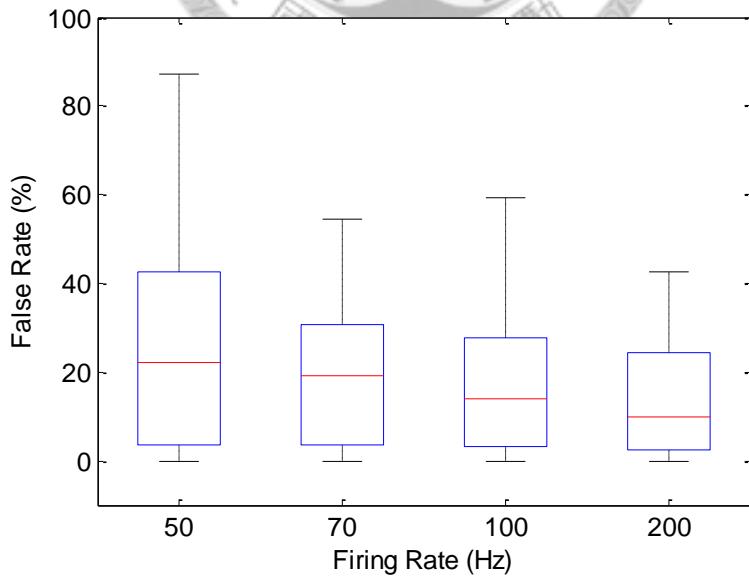


圖 4-51 不同發射頻率經 50 次模擬實驗後參數推估值 μ 之錯謬率方盒圖

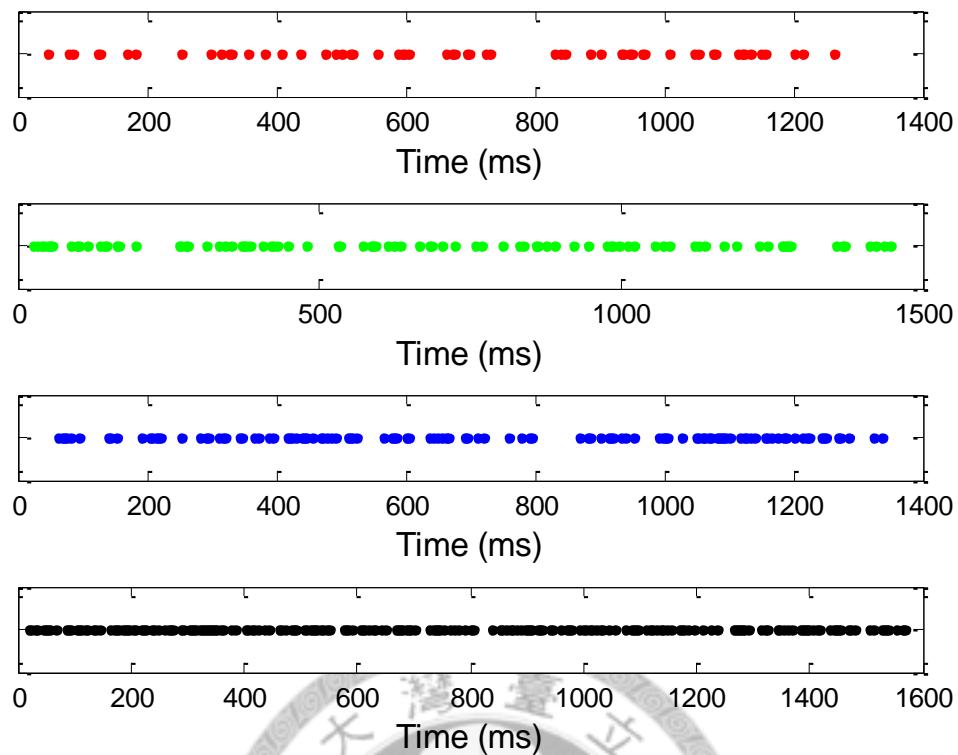


圖 4-52 模擬一次 4 顆神經元所發射之神經訊號時間序列

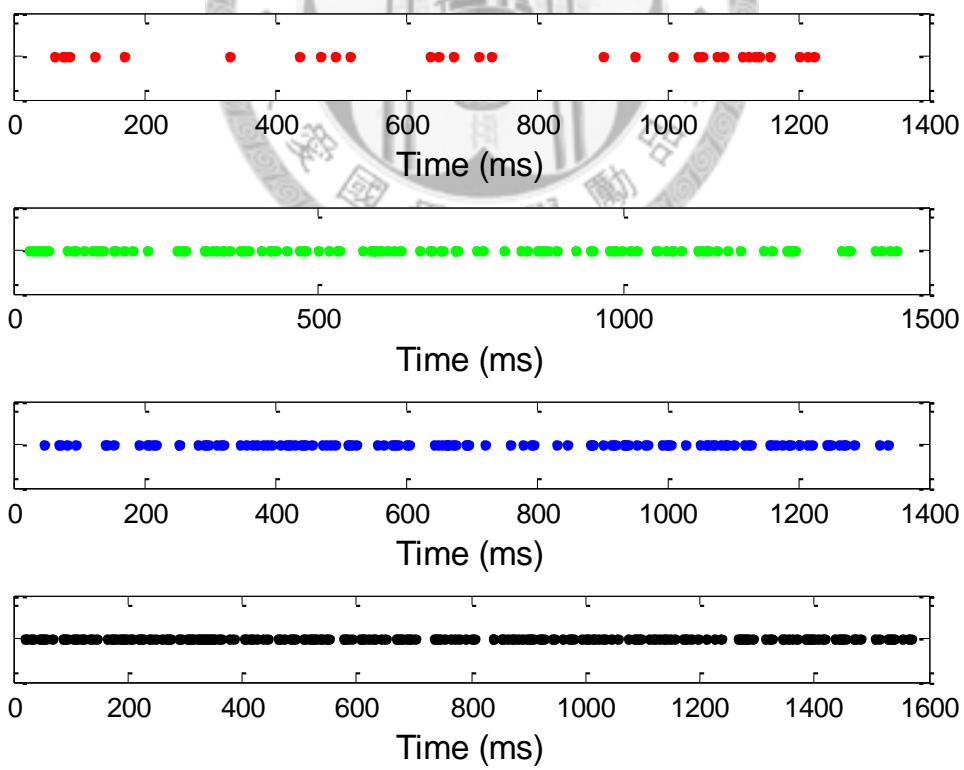


圖 4-53 4 顆神經元神經訊號分群後之時間序列

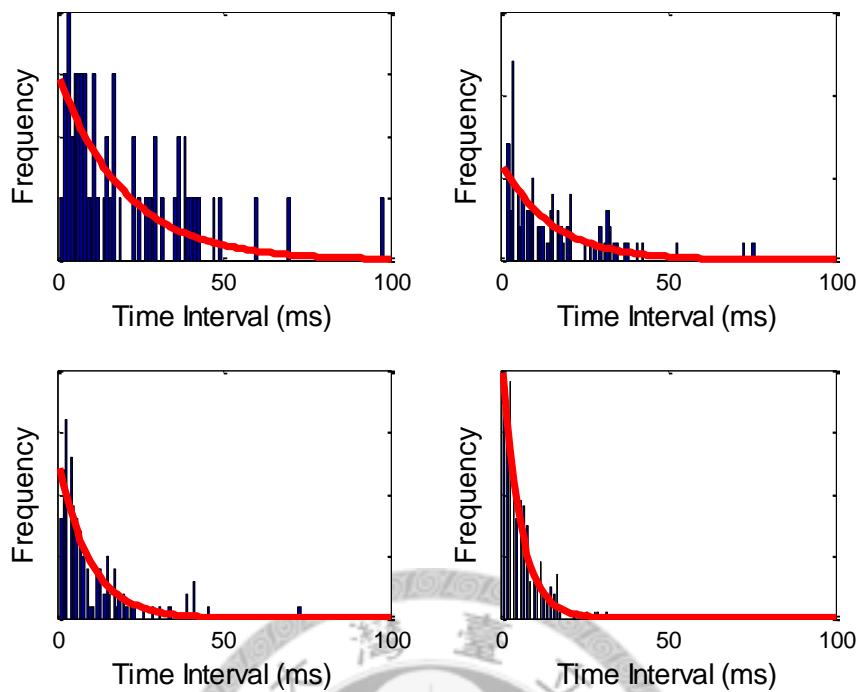


圖 4-54 4 顆神經元所發射之神經訊號時間間隔直方圖

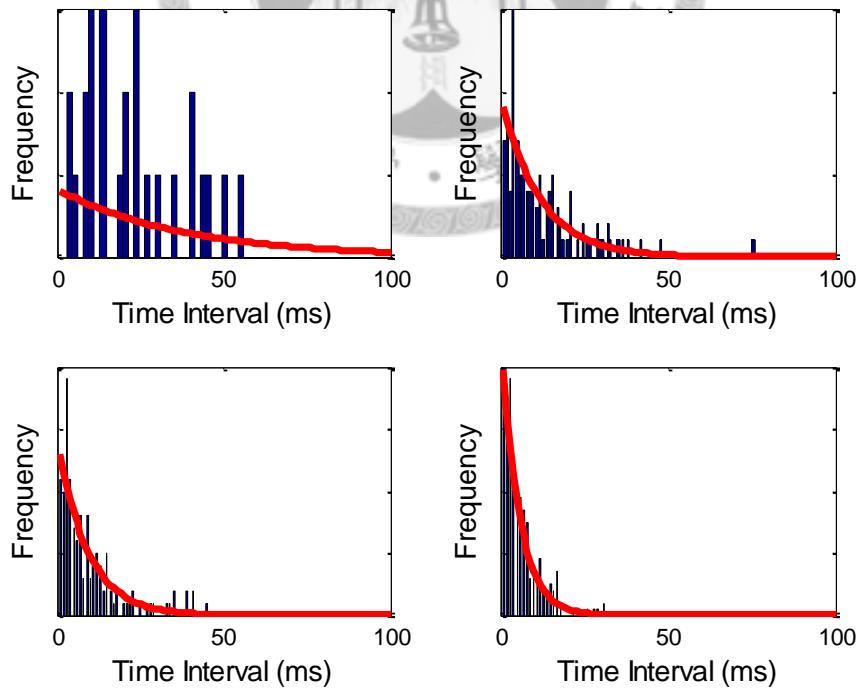


圖 4-55 4 顆神經元神經訊號分群後之時間間隔直方圖

4.4 神經訊號源定位

神經訊號源定位的結果深受訊雜比影響，因為定位的原理來自於球面交集，一旦雜訊過於干擾訊號，會使得半徑變化在 1~2 倍之間，而使得定位完全無法發揮功用。首先以四根電極上的峰值（由於峰值較不受雜訊影響）最大值做為 $[S_1(t), S_2(t), S_3(t), S_4(t)]$ ，我們以一次模擬實驗為例，SNR 分別為 1、3、5、10、15、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90 及 100 dB，生成 4 顆神經元，每顆神經元皆發射 100 個訊號，下表 4-12 列出 4 顆神經元的空間座標。

表 4-12 定位實驗模擬之神經元的空間座標

Neuron	Position			Color	Spike Number
	X	Y	Z		
1	-13.64	-22.89	12.39	red	100
2	-26.62	4.02	-9.15	green	100
3	5.87	-19.01	-9.24	blue	100
4	-6.22	-2.79	16.08	black	100

虛擬四聯電極位移量為 0.01 μm ，排除定位後座標超出偵測極限範圍的資料，圖 4-56 顯示了此次定位的結果，當 SNR 為 100 dB 時，就是 4 顆神經元的正確位置，隨著 SNR 下降，定位的結果也隨之模糊不清，大約到了 25 dB 時，群集的邊界開始模糊不清，到了 20 dB 時，已經是不可分的邊界了。

相對的，如果我們對定位結果的座標設立了目標函數，則完全相同的模擬資料可以容忍較低的 SNR，圖 4-57 顯示了經過目標函數後重新定位的結果，群集的邊界在 SNR 為 15 dB 時，雖然紅、藍兩群已經較難辨認，但綠、紅、黑三群還是勉強存在邊際線，顯示較單純定位的結果要好。經過這樣的模擬實驗，可以從中發現定位的環境要求較為嚴苛，至少需要 SNR 為 15 dB 才有機會識別兩個群集的邊界。

為了避免超出偵測極限範圍的訊號過多，使得我們淘汰過多的座標點，因此提高神經元的訊號數目，每顆神經元發射 500 筆訊號，圖 4-58 及圖 4-59 分別為一般定位的結果及目標函數找出最佳定位結果的比較圖，由於資料量更多，更容易辨別其中差異性，經目標函式修正後之群集邊界在 20~30 dB 的環境中，群集的分野都較一般的定位結果來得清楚，而在 SNR 為 15 dB 時，一般的定位結果仍然沒有較佳的群集邊界，因此若有用目標函式來修正一般的定位結果，有助於改善群集混雜的情形。但從另一個角度來看，雖然分界線清晰可見，但只有在 SNR 大於 15 dB 的情形較佳。

另外，由於模擬實驗的資訊全部可知，可以以不同顏色標出每個資料屬於哪個神經元，但當應用到實際小鼠腦中電位訊號時，這樣的優勢就不再出現，群集和群集邊界仍是互嵌在一起的，群集間並沒有分開，因此，定位可做為分群之後群集座標的標定，但可能不適合直接參與分群演算。

圖 4-60 是使用一般定位方法，模擬在每種 SNR 的情況下，各模擬 50 次定位結果，每次皆模擬 4 顆神經元，每顆神經元皆產生 100 個訊號。方盒圖顯示的是定位後保留未超過偵測極限範圍的訊號比例，圖中的加號符號是離群值 (outlier)，一般定位方法，即使在低 SNR 的情況下，至少平均能保留 75% 以上的訊號沒有在定位後落出偵測極限範圍外。相對的，和上述同樣的模擬條件下，經目標函數修正後的座標值，其被保留的比例就較為不足，低 SNR 環境中，大約只被保留了 60% 的訊息，其餘皆落在偵測極限外，直到 40 dB 才接近 70%，圖 4-61 顯示了這樣的結果。由圖 4-56 到圖 4-59 也可看出，經修正後的座標點，是較為稀疏的。

除此之外，我們也比較了一般定位法和經目標函數修正後的定位結果，比較他們和預設座標點的均方根差之值，雖然目標函數修正了一般定位法的座標點，但不可忽略的是，若一般定位法的座標點有誤，那麼前提假設的神經元訊號 S' 也不會是正確的，所以我們有必要比較一下一般定位法和修正過後的座標值，何者是更為接近預設的座標點。

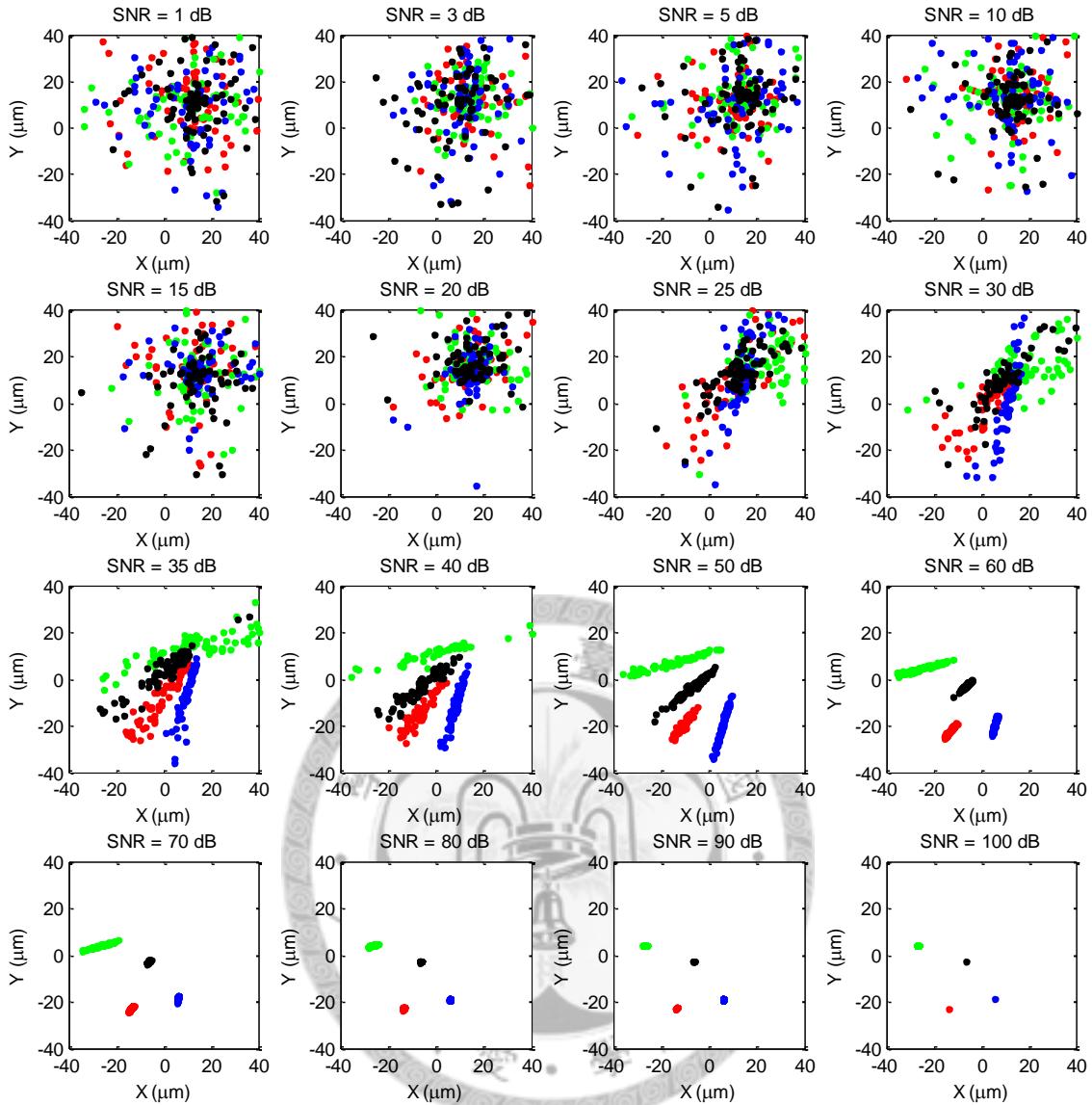


圖 4-56 模擬實驗之定位結果（每顆神經元發射訊號數目為 100 個）

圖 4-62 及圖 4-63 顯示了模擬 4 顆神經元，每顆神經元發射 100 個訊號，每個 SNR 的情況下模擬 50 次定位結果，其平均均方根差值在低 SNR 時 (1~15 dB)，一般定位法和目標函式修正過之定位座標兩者沒有太大的差別，平均誤差都在 $30 \mu\text{m}$ 左右，但目標函式修正座標值大約從 15 dB 開始隨著 SNR 上升，開始有明顯下降的趨勢，而一般定位法要到了 30 dB 之後才有此傾向，大約 40 dB 之後均方根差就降到了 $10 \mu\text{m}$ 以下，而一般定位法則需要超過 60dB 後才能降到此範圍，因此目標函式修正法的確改善了一般定位法不佳的效果，而且從圖 4-56~圖 4-59 為例，可以看出實際應用的結果。

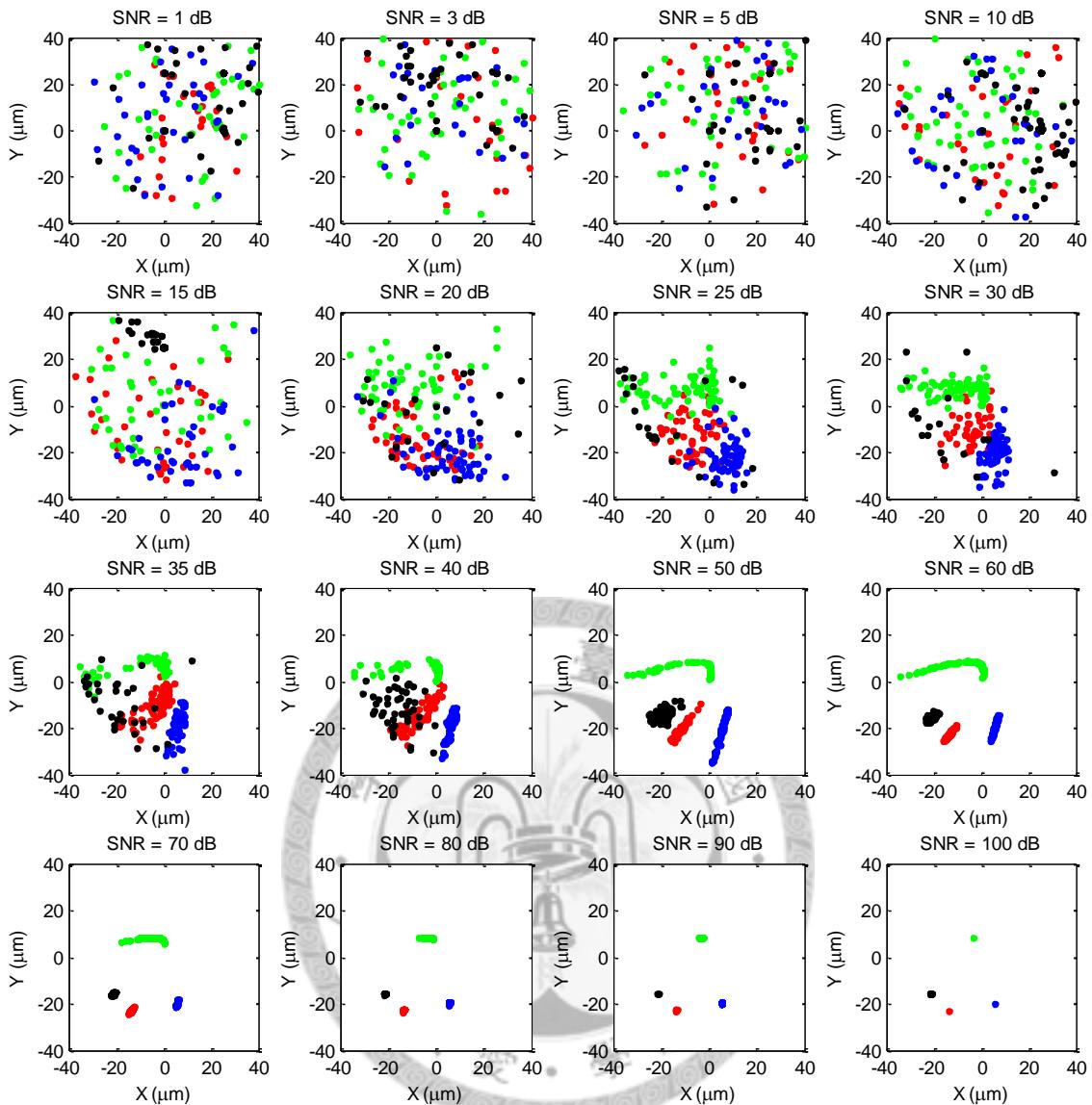


圖 4-57 模擬實驗目標函式修正之定位結果 (每顆神經元發射訊號數目為 100 個)

另外需考量到的一個變因，就是定位法的虛擬位移偏移量，此偏移量的大小是否會造成均方根差值的變動。因此我們模擬了 4 顆神經元分別在 SNR 為 10 dB、50 dB 及 100 dB 的情況下，分別將虛擬位移偏移了 0.0001、0.001、0.01、0.1、1 及 10 μm ，每個偏移量模擬 50 次定位結果，圖 4-64 到圖 4-69 顯示了偏移量的大小並沒有造成明顯的均方根差變動，只有在高 SNR 的情況下 (100 dB) 才有上升的趨勢，可見偏移量的大小只要在小於 1 的情況下，不會是一個影響定位好壞的因素。

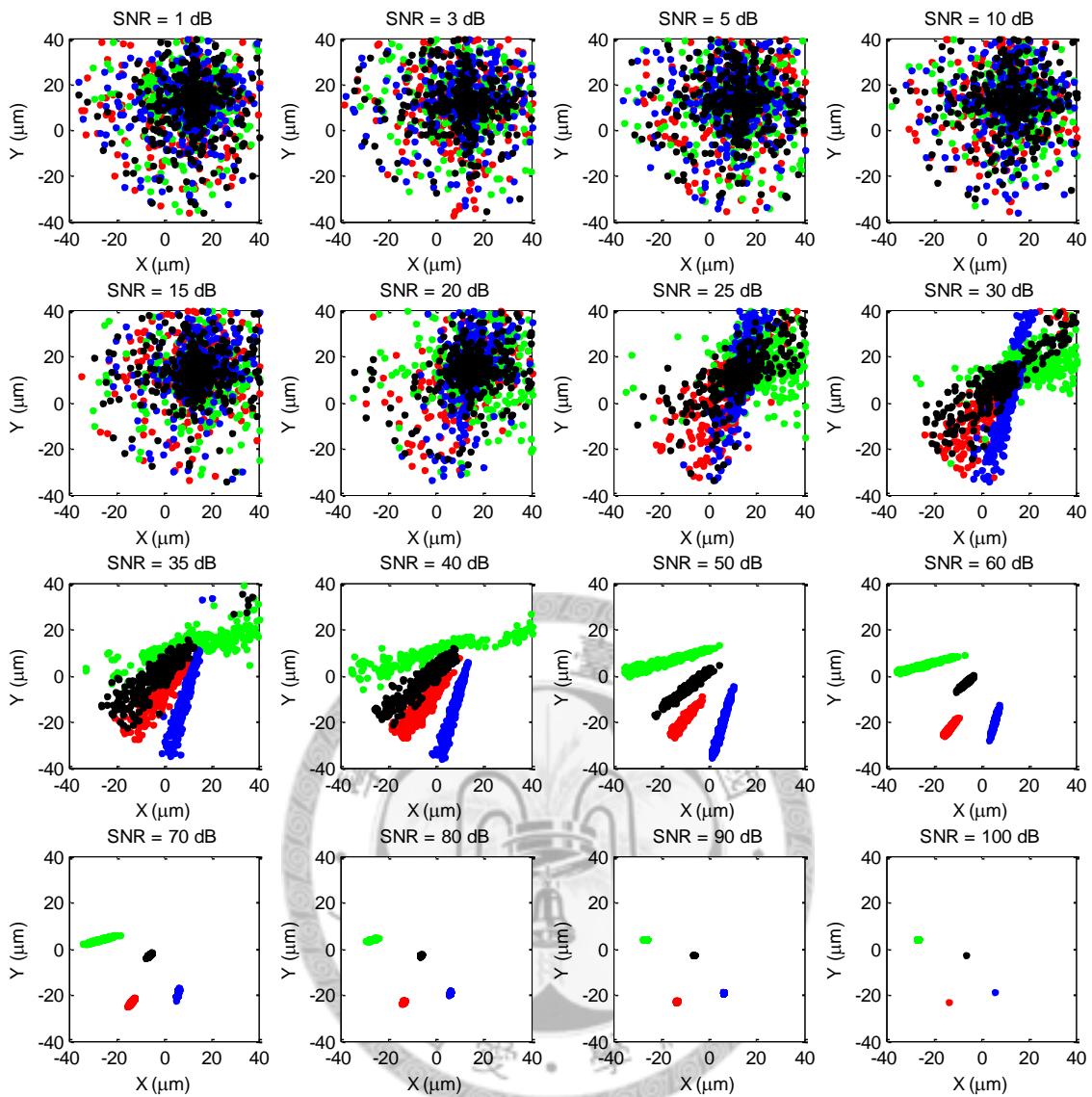


圖 4-58 模擬實驗之定位結果（每顆神經元發射訊號數目為 500 個）

圖 4-70 則是利用座標點分群的結果，同樣在模擬 4 顆神經元，每顆發射 100 個訊號下進行，從這張圖可以看見，目標函式修正法分群的 DBVI 值是較一般定位法好的，但無論是哪一種，分群的指標 DBVI 並不隨 SNR 改善而有明顯下降，對照前面的幾張有關 SNR 的分析比較圖，不難發現定位的結果需要嚴苛的環境條件，在 20 dB 以下幾乎沒有群聚效應，用座標點當特徵來做為分群依據在 SNR 較高的情況下較有利，但往往不符現實環境的狀況，因此對於定位的結果，我們建議可利用其做為分群結果的輔助判斷，例如圖 4-56、圖 4-59 在分群之後，看分群的結果在 2 維平面上是不是隨機散佈，亦或是有特定的群集聚落。

定位演算法希望提供神經元的空間分布位置，但這樣的先決條件往往太過嚴苛，但定位的結果可以輔助人工判讀分群結果是否合理。因此，這將可以應用在分析實際訊號上，雖然未參與分群的演算，但由於定位的演算法相較於定位演算法而言速度較快，因此不會造成時間上的負擔而又能提供另一個分群的判讀觀點。

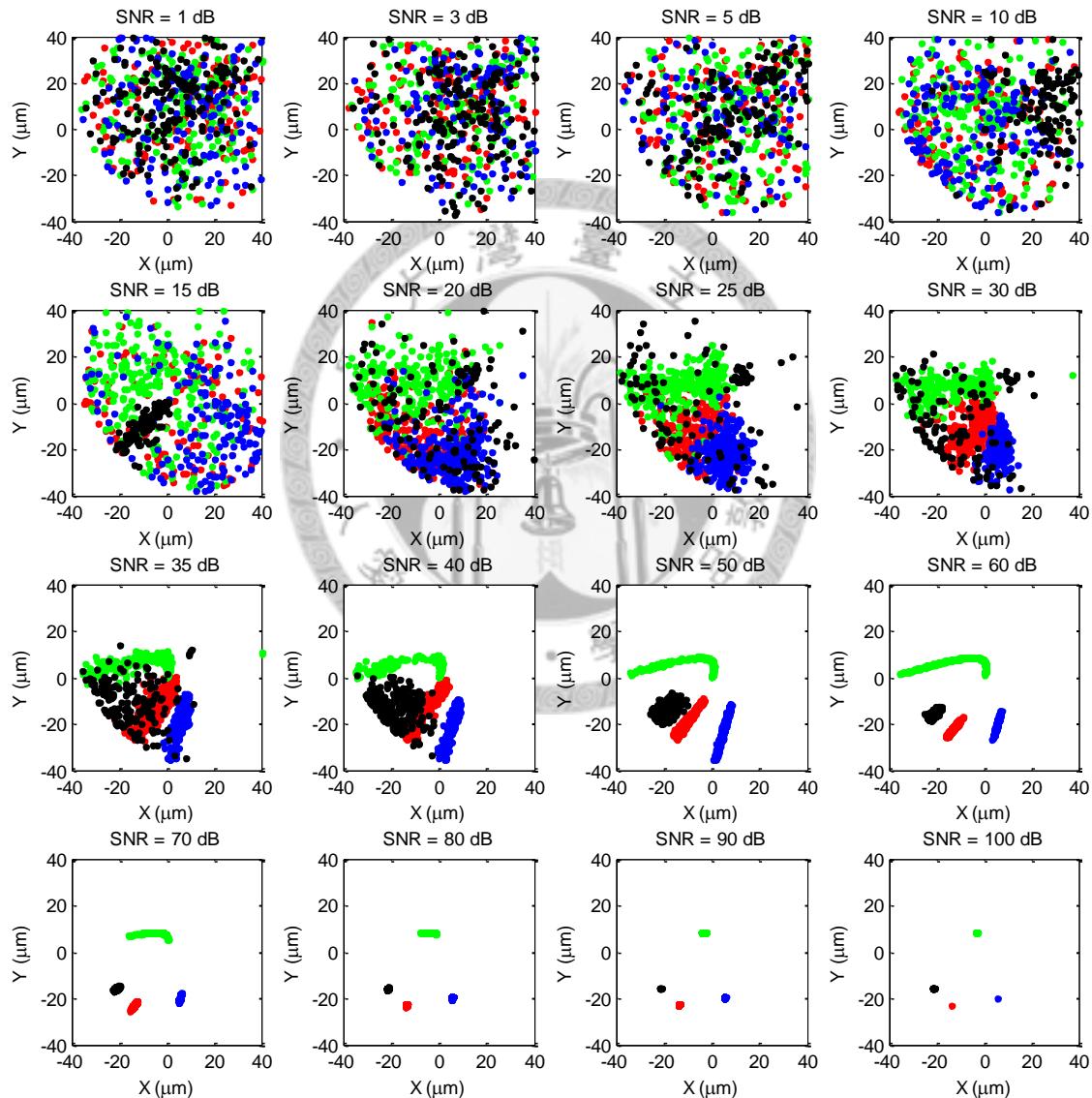


圖 4-59 模擬實驗目標函式修正後之定位結果（每顆神經元發射訊號數目為 500 個）

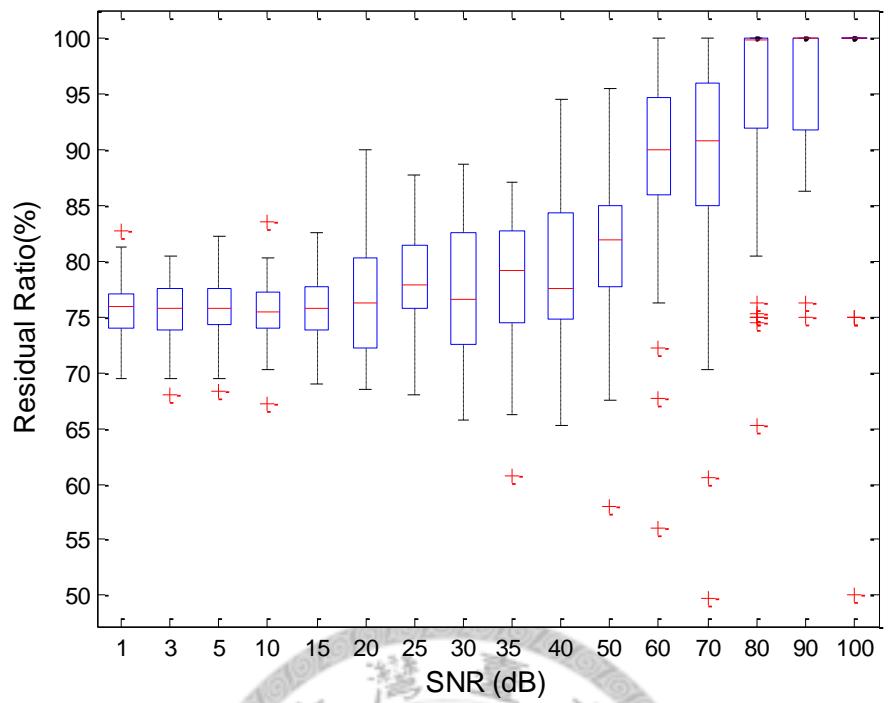


圖 4-60 一般定位法在各 SNR 下所保留的訊號比例

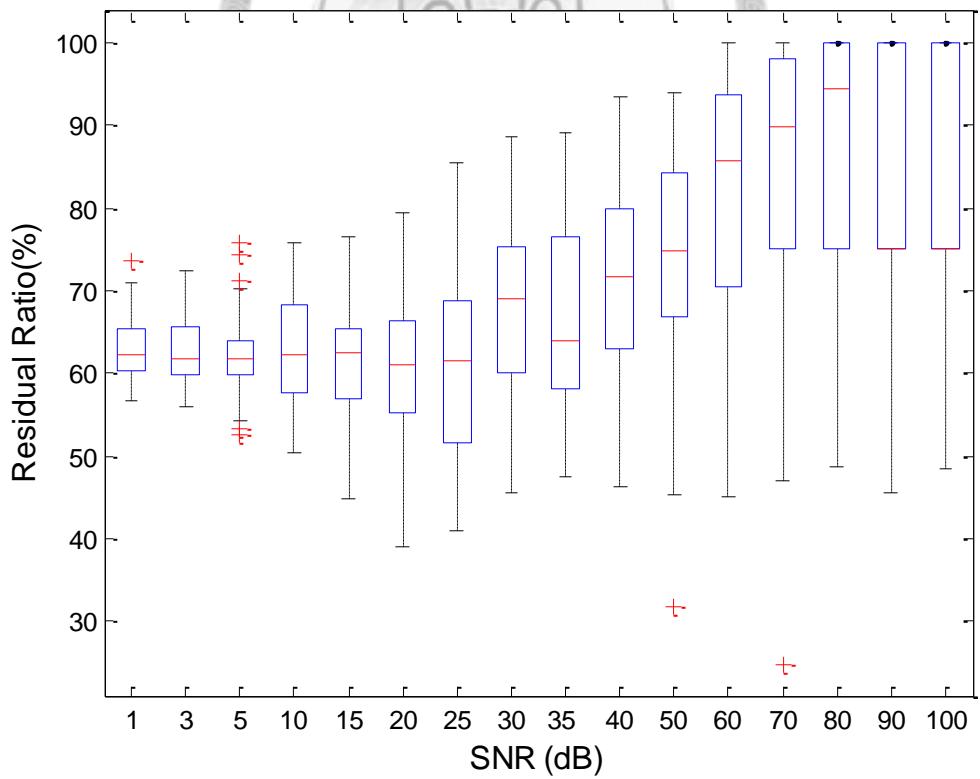


圖 4-61 一般定位法經目標函式修正後在各 SNR 下所保留的訊號比例

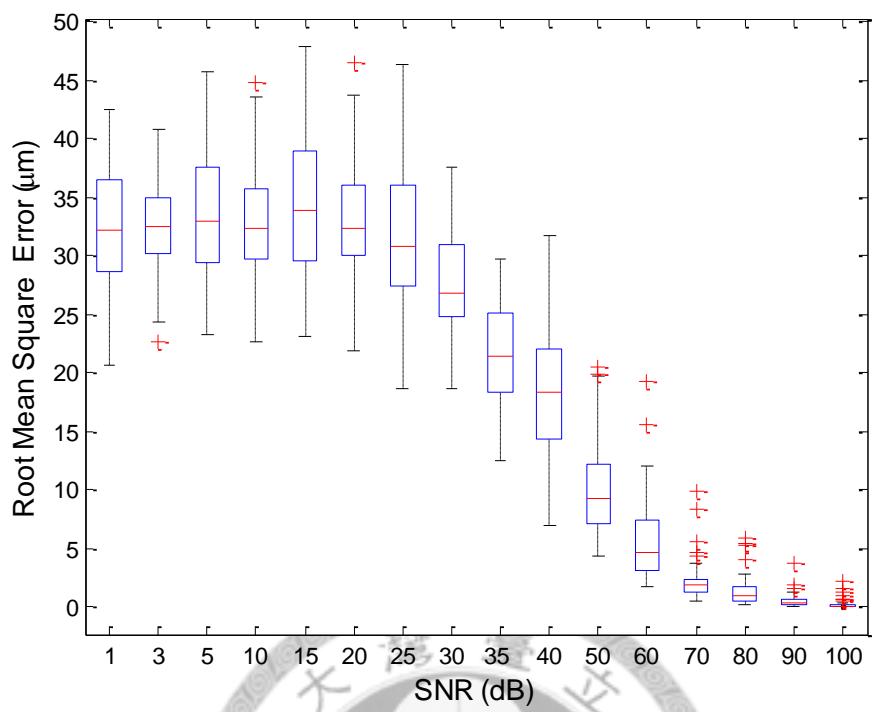


圖 4-62 一般定位法在各 SNR 下的平均均方根差

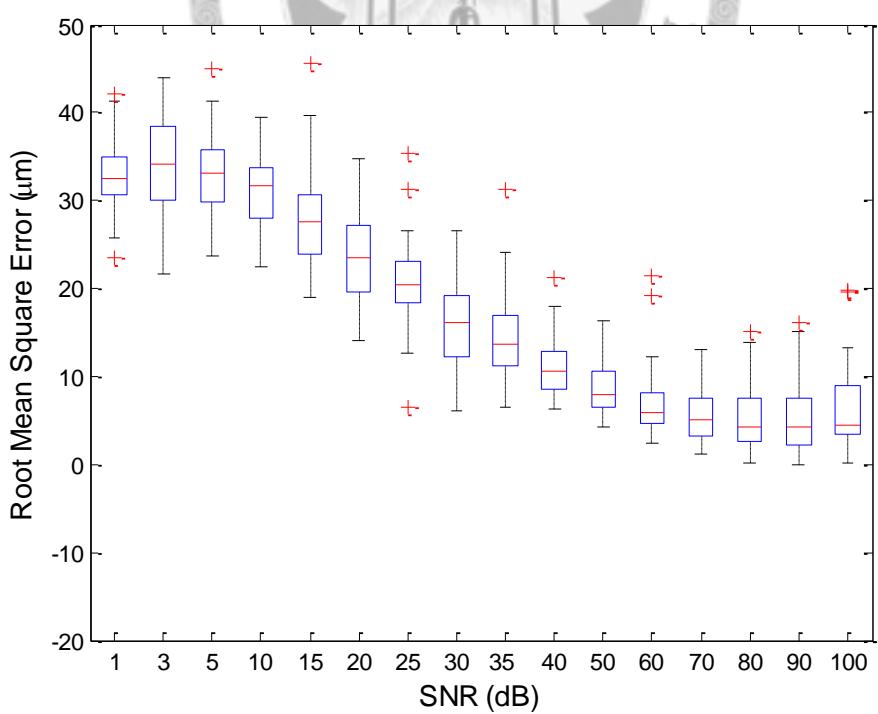


圖 4-63 一般定位法經目標函式修正後在各 SNR 下的平均均方根差

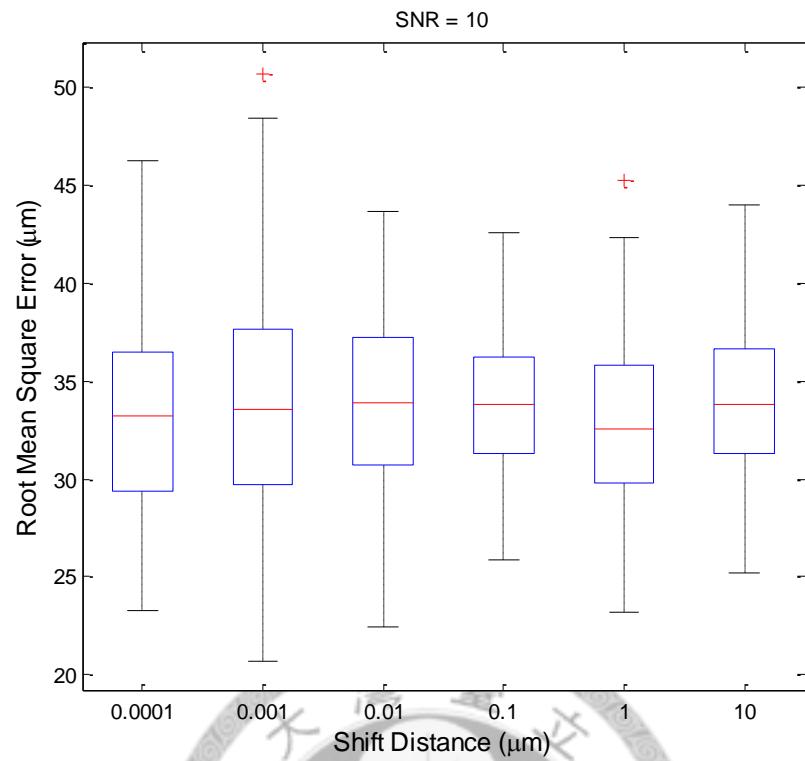


圖 4-64 一般定位法在 $\text{SNR}=10 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

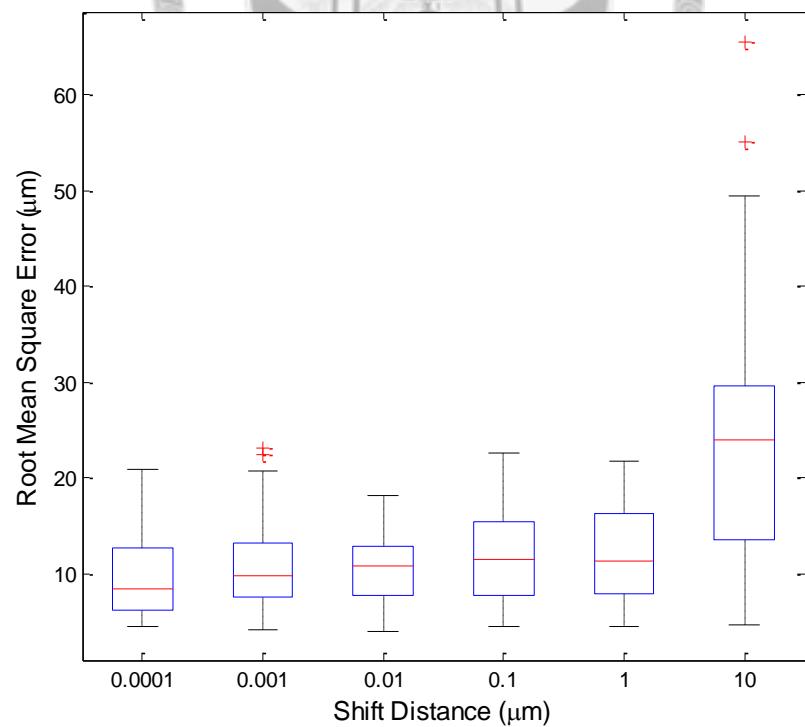


圖 4-65 一般定位法在 $\text{SNR}=50 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

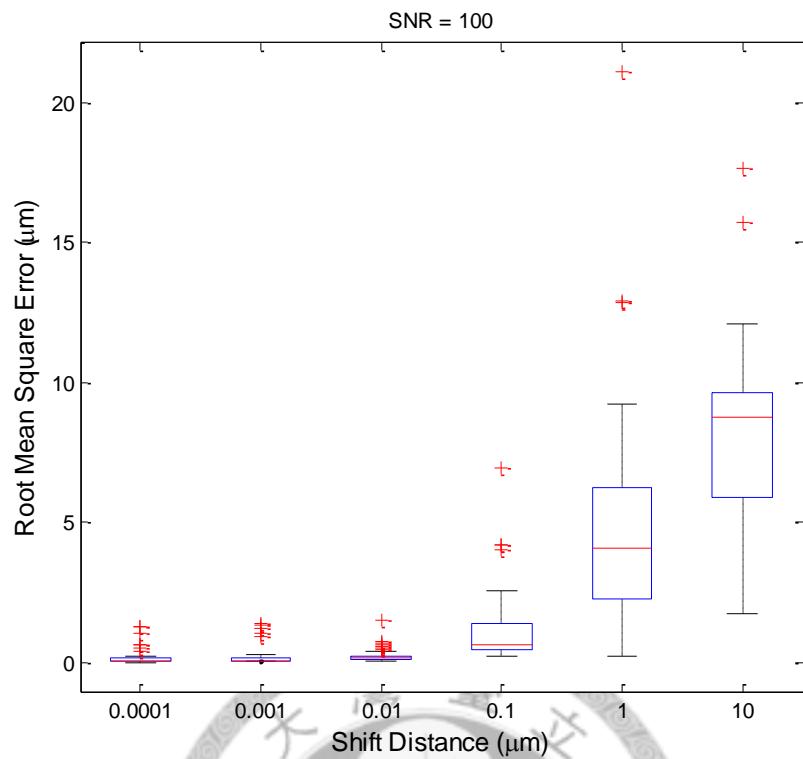


圖 4-66 一般定位法在 $\text{SNR}=100 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

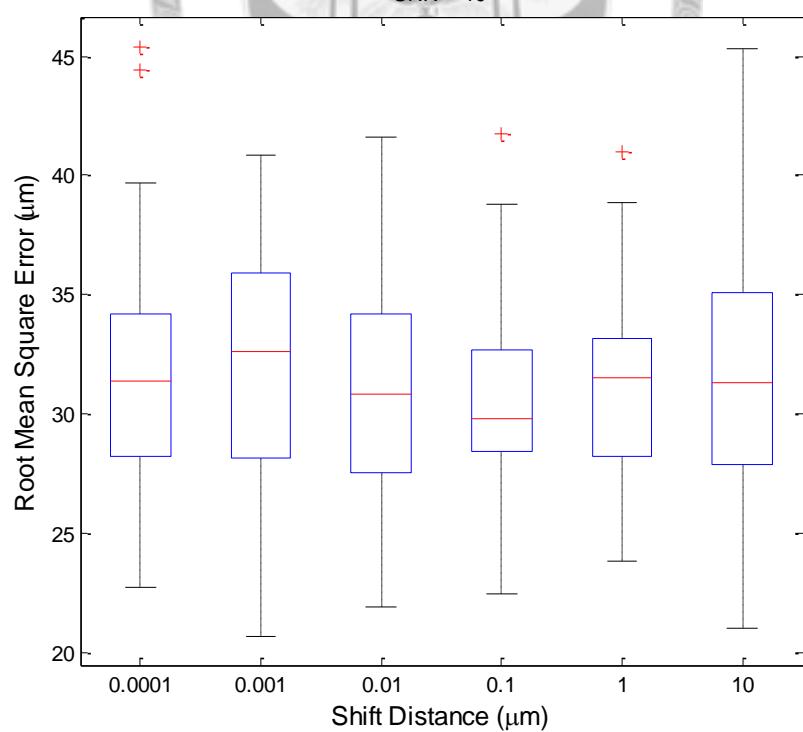


圖 4-67 目標函數修正定位法在 $\text{SNR}=10 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

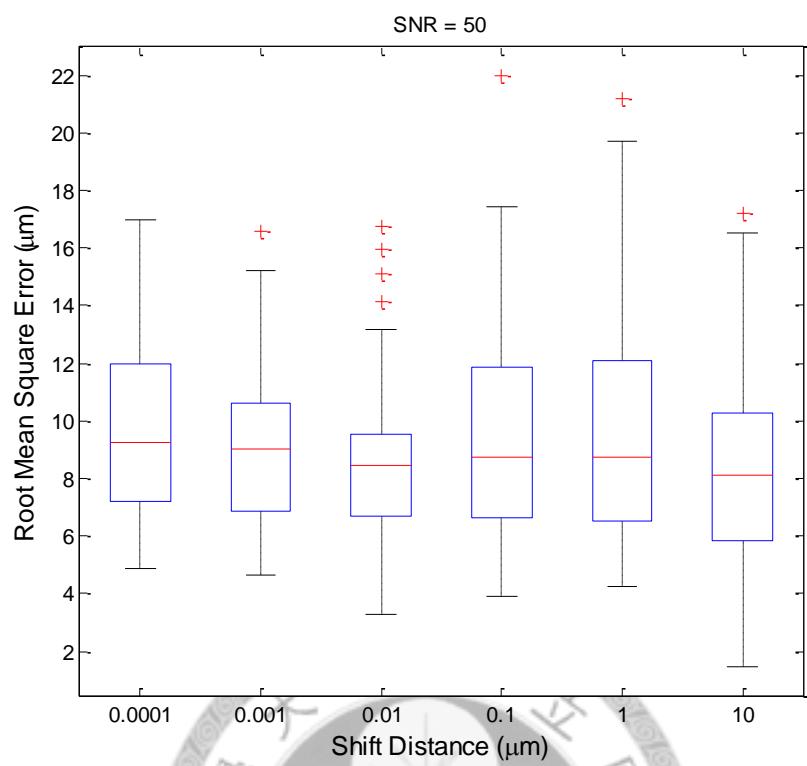


圖 4-68 目標函數修正定位法在 $\text{SNR}=50 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

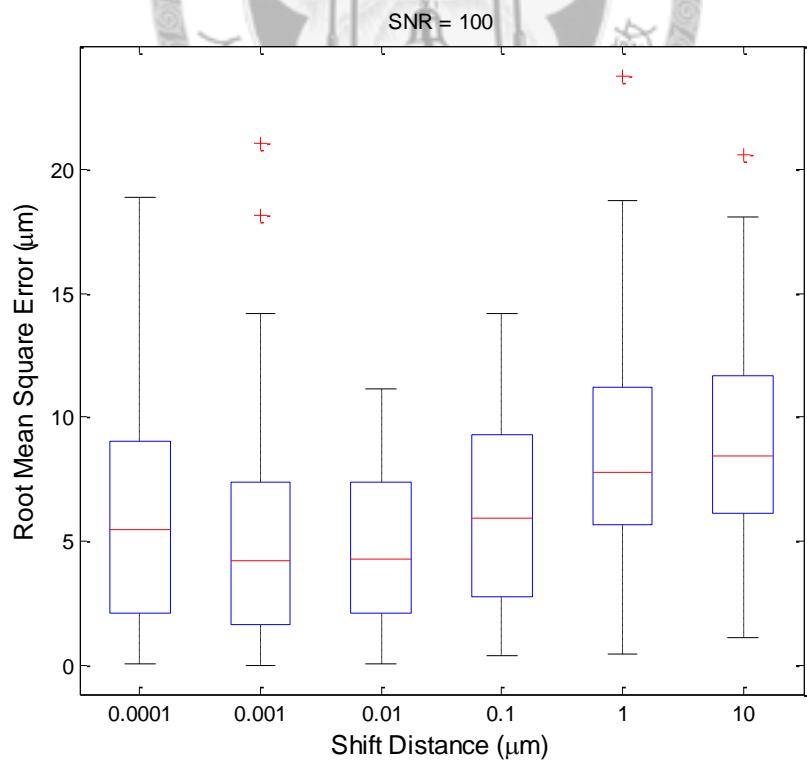


圖 4-69 目標函數修正定位法在 $\text{SNR}=100 \text{ dB}$ 時偏移量所造成的均方根差

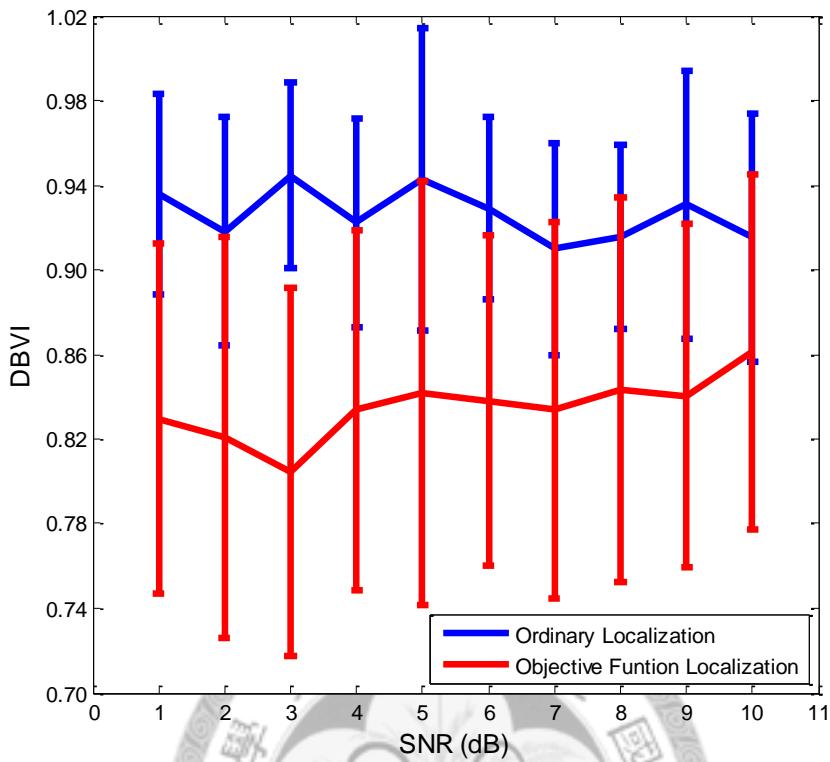


圖 4-70 一般定位法座標點及目標函數修正定位法在分群後之 DBVI 值

4.5 實際訊號分析

對於實際的訊號，是由臺灣大學動物所提供的 2 對實驗，第 1 對實驗是在小鼠麻醉狀態下，記錄腦中 TRN 區域在小鼠足部有碰觸（實驗組）及未碰觸（控制組）這兩個狀態的訊號，第 2 對實驗則是記錄腦中 VPL 區域。因此共有 4 次實驗。一次實驗由 8 組四聯電極記錄，我們觀察第一對實驗在小鼠麻醉狀態下，觸碰足部之反應，時間長度為 600 秒。我們由此次實驗的第 2 組四聯電極為例，說明演算法流程和分析，圖 4-71 為原始紀錄訊號，而圖 4-72 為前處理之後訊號，線性度閾值為 -0.4，小於此值則判定為相關性較小，予以去除。原始紀錄共有 1213 個神經訊號，經前處理後剩餘 791 個波形，亦即有 65.21% 的訊號符合相關度閾值，相當有六成的波形認為彼此的線性相關並不為中度負相關以下；濾波截止頻率約為 2000 Hz，濾波器階數為 2；在微分加權部分，微分後 10 倍加權；最後在 AP 演

算法處令 damping factor 為 0.8。圖 4-73 為分群後之結果圖，圖中 3 橫列代表 3 羣訊號 (3 顆神經元)，分別標示 Cluster 1、Cluster 2 及 Cluster 3；圖中第 1 直行代表 3 顆神經元的 LDPCA 的波形；圖中第 2、3、4、5 直行繪出 3 顆神經元在 4 根電極上的原始波形，圖中已將 4 根電極訊號放在同樣尺度標準的大小下比較。

圖 4-74 是四聯電極訊號發射時間點的直方圖，其中第 1 及第 3 顆神經元發射時間和頻率類似，而且第 3 顆似乎略提前於第 1 顆神經元開始發射，第 2 顆神經元由於訊號數略少，故沒有明顯的集中及激發趨勢，圖 4-75 則是神經訊號序列的機率模型，圖中繪出發射時間間隔的直方圖、機率模型配適圖以及推估之平均值參數 μ 值。

圖 4-76 則是四聯電極訊號定位 (目標函式修正法) 的散佈圖，圖中可看見正方形圖形散落在左上角，而加號圖形約莫散落在中央，實心圓點圖形則是靠近右下角，顯見此次的分群結果的確在 2 維平面上看到聚落和邊界，而非均勻散布在圖中，代表分群的結果合理。

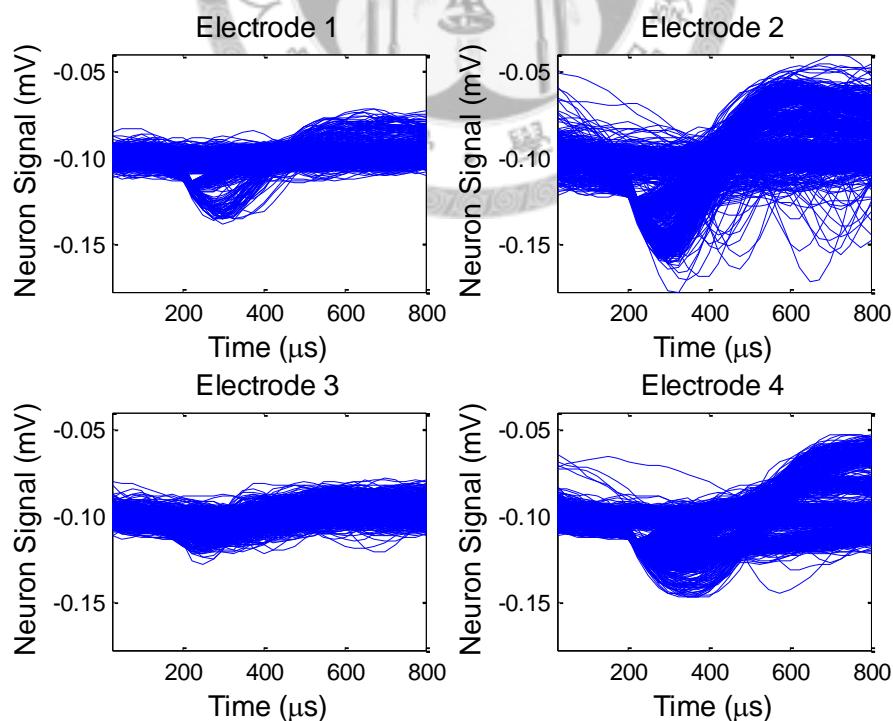


圖 4-71 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號前處理之前的原始訊號

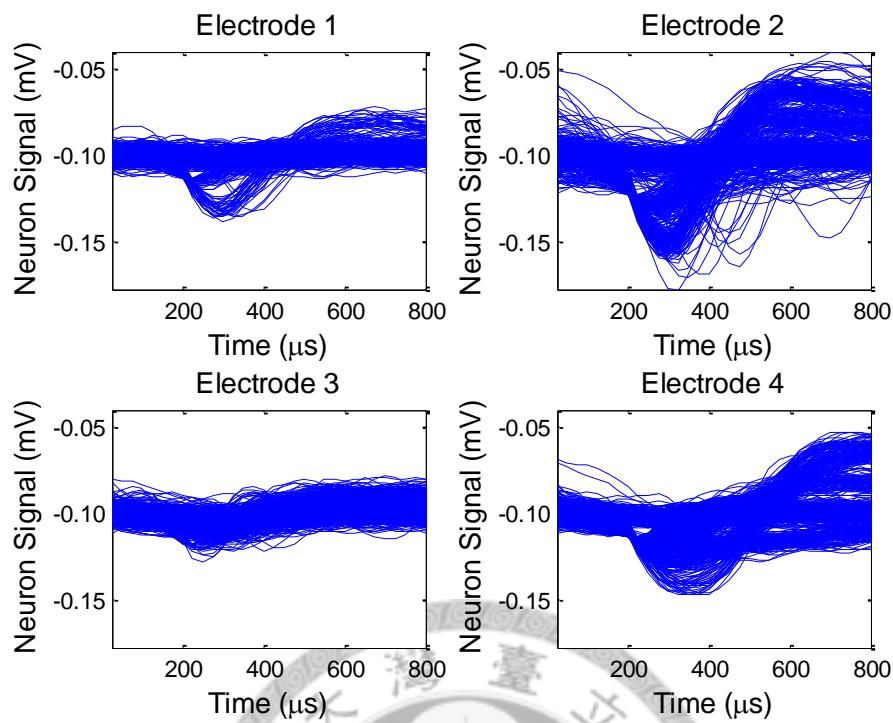


圖 4-72 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號經前處理後之訊號

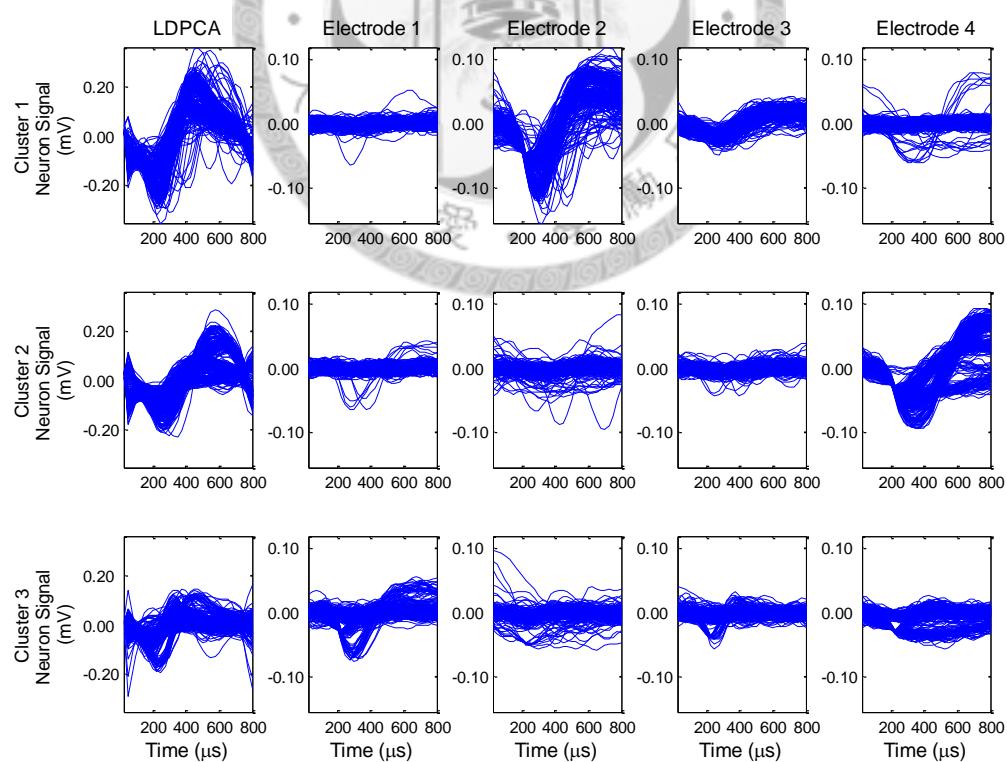


圖 4-73 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號分群結果圖

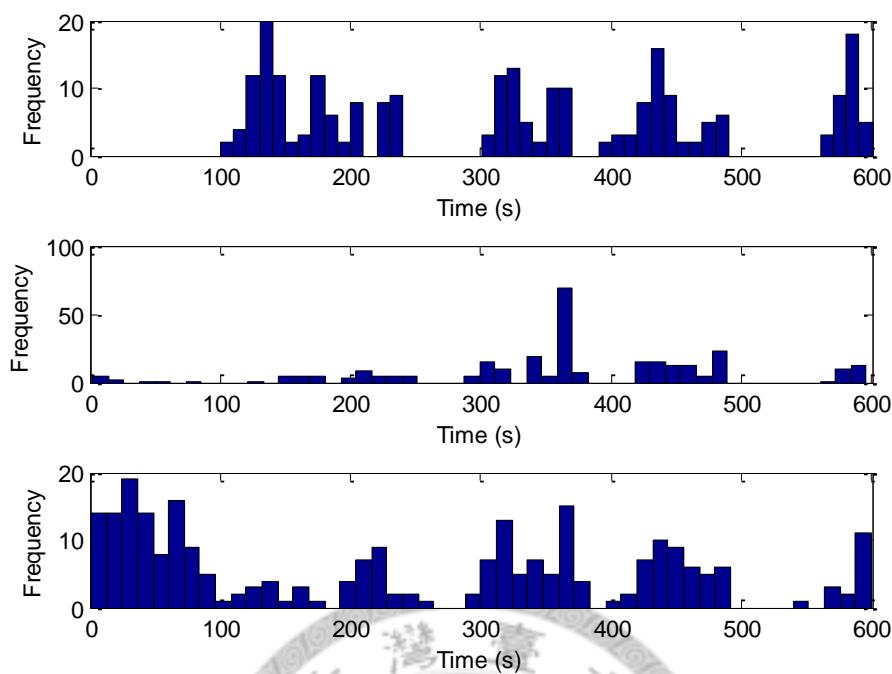


圖 4-74 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

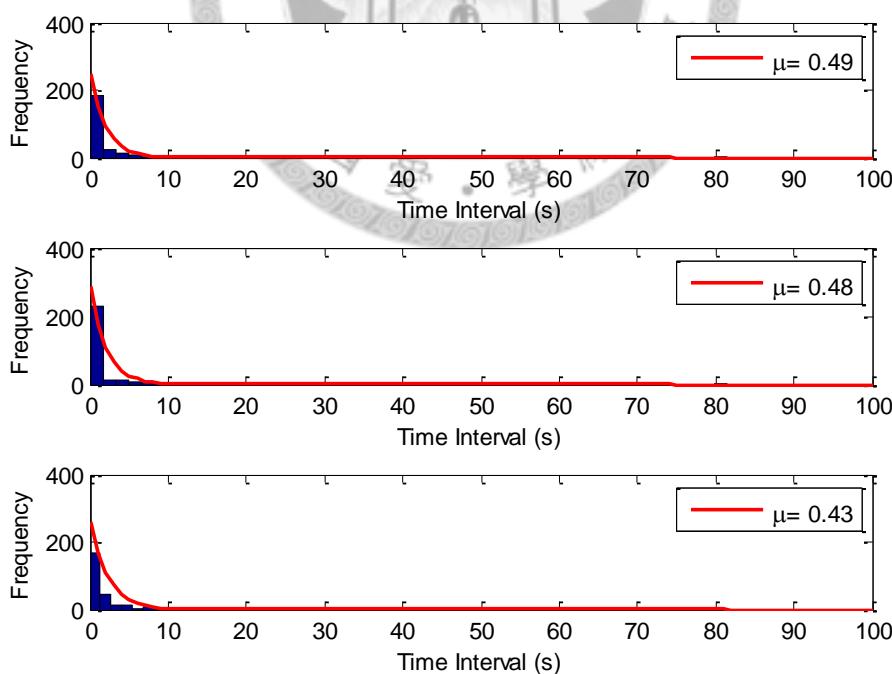


圖 4-75 第一對實驗實驗組的第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖及參數推估

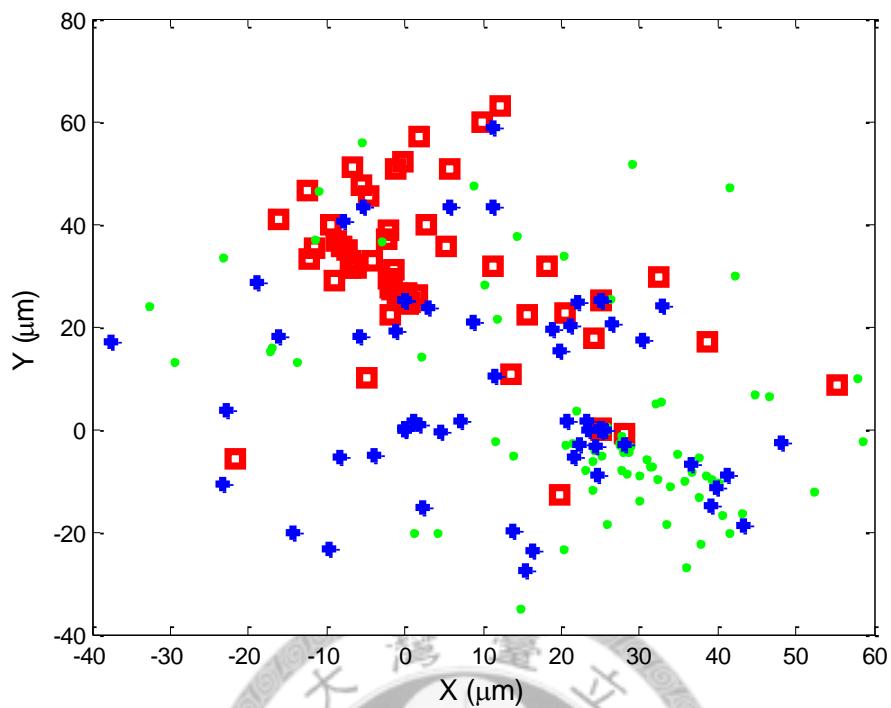


圖 4-76 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號經目標函式修正定位法結果

以下的表 4-13 列出了在不同線性度閾值 r_{th} 選擇下 DBVI 及 PBM index 的指標數值，以及訊號在前處理過後所剩下的數量，最後是分群的群數。

表 4-13 第一對實驗之實驗組的第 2 組四聯電極訊號不同線性度閾值下之分群結果

	線性度閾值					
	-1	-0.8	-0.6	-0.4	-0.2	0
DBVI	1.35	1.43	1.40	1.55	1.46	1.87
PBM Index	0.0091	0.0079	0.0078	0.0114	0.0157	0.0091
Residual Ratio (%)	100	97.53	85.24	65.21	44.78	25.72
Number of Cluster	4	4	4	3	2	3

這樣的結果符合 4.2 節中對線性度閾值的猜測，顯示同組訊號在不同線性度閾值 r_{th} 下的分群結果，若閾值 r_{th} 過度嚴格，則失去太多資訊，刪減的結果是對於分群有不利的影響；但若一方面，過於寬鬆（中度負相關以下），則線性度過於不佳

的訊號也會造成過度分群，並且在分群指標的評定下，亦不如中度負相關閾值。基於 4.3 節及上述的因素，分析實際訊號時，將需要選擇適當的訊號數以縮短演算時間、確保分群的正確以及淘汰過差的線性度：

- (1) 若訊號數目在 1000 以下， $r_{th} = -1$ 。
- (2) 若訊號數目超過 1000 至 2000 以下， $r_{th} = -0.4$ 。
- (3) 若訊號數目超過 2000 至 3000 以下， $r_{th} = -0.2$ 。
- (2) 若訊號數目超過 3000，則取前 3000 筆訊號，並令 $r_{th} = -0.4$ 。

以下將以第一對實驗之實驗組及控制組的四聯電極訊號為例，展示其分群結果、訊號發射時間點直方圖、訊號發射時間間隔直方圖及參數推估以及目標函式修正定位法結果。

圖 4-77 到圖 4-92 為第一對實驗中，實驗組（小鼠足部被碰觸）和控制組（小鼠足部未被碰觸）的分群結果圖，表 4-14 及表 4-15 詳列了實驗組及控制組各 8 組四聯電極的前處理及分群結果，total spike number 是所有的訊號數目；reduced spike 是經前處理後，去除線性度較不佳的訊號數目；相對的，residual spike 就是保留下來的訊號數目；residual ratio 則是保留下來的訊號和原先訊號數的百分比；localization residual ratio 是定位結果後，保留在偵測極限範圍內的訊號百分比，number of clusters 則是這組四聯電極分群後的群數。

線性相關係數閾值的設定讓大部分的四聯電極訊號數都在 1500 左右，並且分群後群數都在 4 群以內，符合經驗上的可辨識群數範圍內，至於真實群數為何，還有賴生物專家進一步判定。而演算法撰寫工具為 Matlab[®]，其一矩陣空間限制大約在 5000×5000，實際演算過程中，相似度矩陣不可能佔有所有空間，大約最多只能擴充到 2500×2500。

而當資料數量超過 1000 筆後，分群時間冗長，以第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號而言，若以原本的訊號數目進行分群，大約需要 4.5 分鐘的分群時間，

但第 1 組卻只需數秒之間的時間。因此建議可對數量超過 3000 的資料，先做採樣，或截取一段短時間的紀錄，再進入演算法流程，可減少演算時間。一般而言分群個數大概要小於 \sqrt{n} ， n 為資料量，故一群的數量至少要有 $\frac{n}{\sqrt{n}}$ ，若低於此數，可能就要刪去此群，因為即使分群演算法夠穩定和優異分出其中特例，因為數量太少，亦沒有特別的代表性。因此在前處理的方面，需依訊號多寡適當刪掉訊號，不僅可以加強分群穩定性，也有助改善分群演算的時間。

圖 4-93 到圖 4-108 為實驗組及控制組各 8 組四聯電極訊號分群後，動作電位發射時間點的直方圖。觀看直方圖如同檢視神經元發射訊號的頻率，是否集中在某些時間點內，這才是分群演算法的終極目標。解構神經元在時間上的序列，由文獻上可知，神經訊號是一連串相互激發的過程，而波形不過是用來分辨神經元的依據。更進一步的我們將討論到神經元相互影響的關係，舉控制組第 1 組四聯電極直方圖為例，下方的圖中，在 0 秒附近高頻地發射訊號，接著上方兩圖隨著時間變化，跟著也開始呈高頻發射訊號，那麼可以假設下圖為上方兩圖的上層激發神經元，此一結果還需請生物專家來做進一步解讀。

圖 4-109 到圖 4-124 則為實驗組及控制組第 1 組四聯電極至第 8 組四聯電極其分群後所解析出的訊號發射間隔，以及參數推估後之指數機率分布圖。基本上符合模擬實驗的假設，發射間隔直方圖呈指數機率分布。由於從模擬實驗中得知，訊號數目愈低，愈容易影響參數推估值，而模擬實驗中訊號數目低於 50 的話參數推估結果錯誤率接近 20%，在此我們排除了數量低於 50 的訊號，而不進行參數推估，甚至可以將此群刪除。

圖 4-125 到圖 4-140 顯示了 8 組四聯電極訊號定位後在二維平面上的分布圖。從圖上較難看出有群聚的效應，對於辨別群數的幫助不大，僅可做為輔助，而右下圖則為所有訊號中，濾除超過偵測極限後的訊號殘留量比例，由表 4-14、表 4-15 可知訊號大部分可能超出偵測極限，某些定位圖可看出分群後的訊號經定位後在 2 幾平面上聚集形成聚落，但某些定位圖又有集中在同一區均勻互相混雜的傾向。在

不知道實際神經元群數的情況下，或許可以推測兩個群集從 Z 軸的角度來看是分開的，但因為共平面電極會損失一個維度的解析度，因此無法看出他們在 Z 軸上的散布情形。

從實際的訊號上可以看出，實驗組和控制組除了在訊號上數目有較大的差異，在線性度閾值檢查下，兩者大約都保留了 1000~1600 筆訊號量。因此兩者的競爭起點是較為公平的，但因為控制組的訊號數量稍微偏低，因此在參數推估 μ 值時，需注意訊號數量不可過少。由模擬實驗的結果來看，如訊號數量小於 50，則誤差的平均值及標準差都會來得較其它多數訊號的神經元為高，因此針對少量的訊號（例如低於 50），或可考慮不進行推估，甚至可直接刪除此群。

表 4-17、表 4-16 則是第二對實驗的結果，第二對實驗訊號量無論在碰觸或未碰觸的情況下，全都超過 3000 筆訊號，但線性度閾值大約都將其刪減到 2000 筆以下，這是較利於分析的資料數量。而分群的群數則顯示，第一對實驗和第二對實驗雖然在線性度前處理後都是差不多的訊號數，但第二對實驗明顯被分出較多的神經元個數，這是相對較合理的結果，同時間內的記錄下，第二對的訊號量明顯高出許多，因此很有可能是電極恰好位於多個神經元的周邊。

表 4-14 第一對實驗之實驗組：小鼠足部碰觸訊號分群結果

	Tetrode Set Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Total Spike Number	752	1213	3000	3000	3000	1924	324	3000
Reduced Spike	0	422	1320	1335	661	453	0	1886
Residual Spike	752	791	1680	1665	2339	1471	324	1114
Residual Ratio (%)	100.00	65.21	56.00	55.50	77.97	76.46	100.00	62.87
Localization	38.96	56.26	58.39	33.69	29.16	23.18	64.81	42.26
Residual Ratio (%)								
Number of Clusters	3	3	3	2	3	3	3	3

表 4-15 第一對實驗之控制組：小鼠足部未碰觸訊號分群結果

	Tetrode Set Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Total Spike Number	142	2982	1986	3000	2393	807	143	1603
Reduced Spike	0	1819	499	1356	651	0	0	425
Residual Spike	142	1163	1487	1644	1742	807	143	1178
Residual Ratio (%)	100.00	39.00	74.87	54.80	79.57	100.00	100.00	73.49
Localization Residual Ratio (%)	39.44	16.60	61.00	51.03	30.37	13.75	60.14	31.41
Number of Clusters	2	3	3	3	2	2	1	3

表 4-16 第二對實驗之實驗組：小鼠足部碰觸訊號分群結果

	Tetrode Set Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Total Spike Number	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
Reduced Spike	1250	1552	855	1382	863	1341	540	374
Residual Spike	1750	1448	2145	1618	2137	1659	2460	1626
Residual Ratio (%)	58.33	48.27	71.50	53.93	71.33	55.30	82.00	55.40
Localization Residual Ratio (%)	65.09	63.03	63.64	50.12	58.06	61.91	62.85	64.14
Number of Clusters	4	5	2	3	4	6	3	3

表 4-17 第二對實驗之控制組：小鼠足部未碰觸訊號分群結果

	Tetrode Set Number							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Total Spike Number	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
Reduced Spike	1334	1322	917	1673	999	1397	567	1382
Residual Spike	1666	1678	2083	1327	2001	1603	2433	1618
Residual Ratio (%)	55.53	55.93	69.43	44.37	66.70	53.43	81.10	73.49
Localization Residual Ratio (%)	58.40	61.74	58.52	48.07	54.47	60.51	58.90	63.29
Number of Clusters	4	4	3	3	3	5	3	4

(為避免圖中畫面擁擠，已去除圖中橫軸數值，原本的橫軸代表 Time，共 32 個時間點，每個時間點間隔 25 μs；縱軸為 Neuron Signal，單位為 mV)。

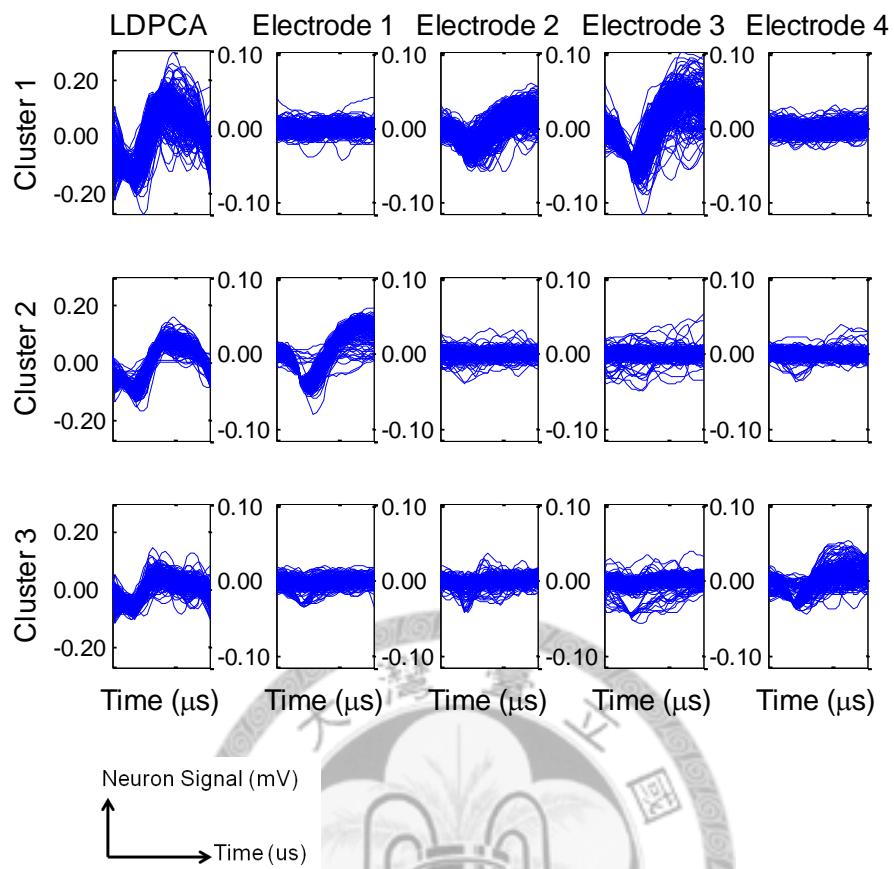


圖 4-77 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號分群結果

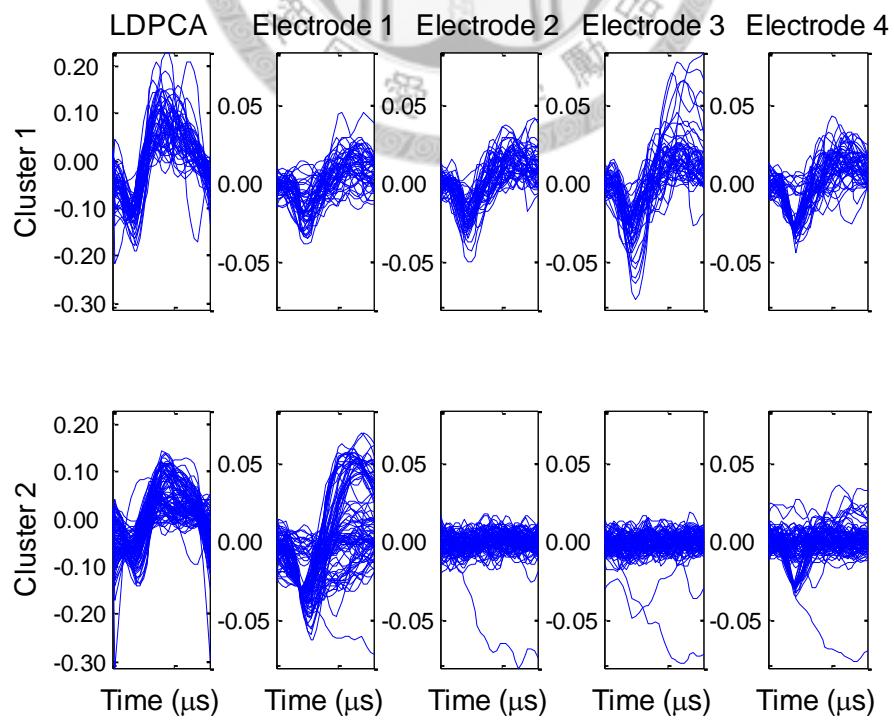


圖 4-78 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號分群結果

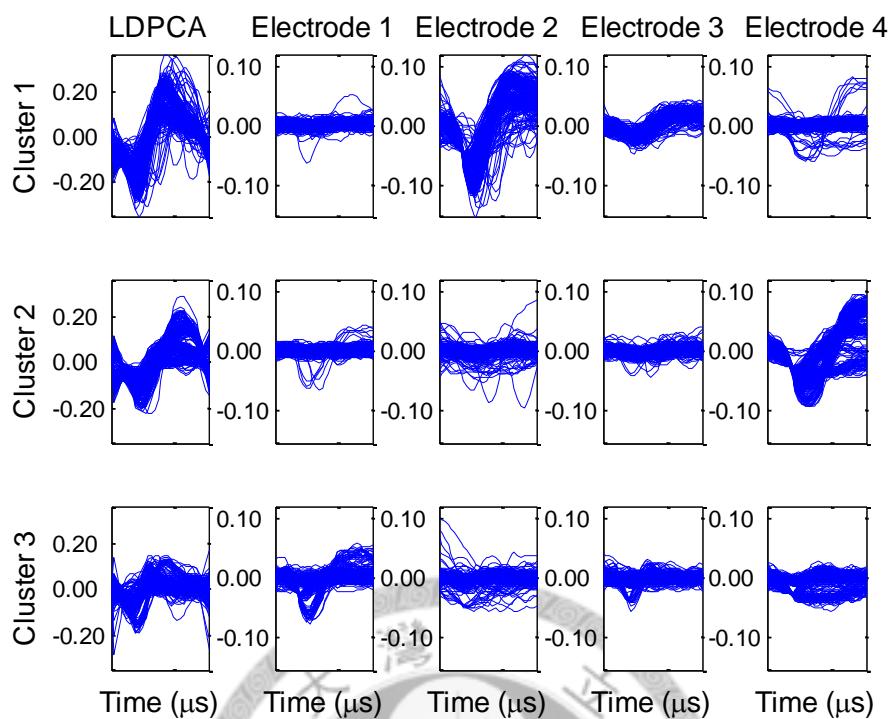


圖 4-79 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號分群結果

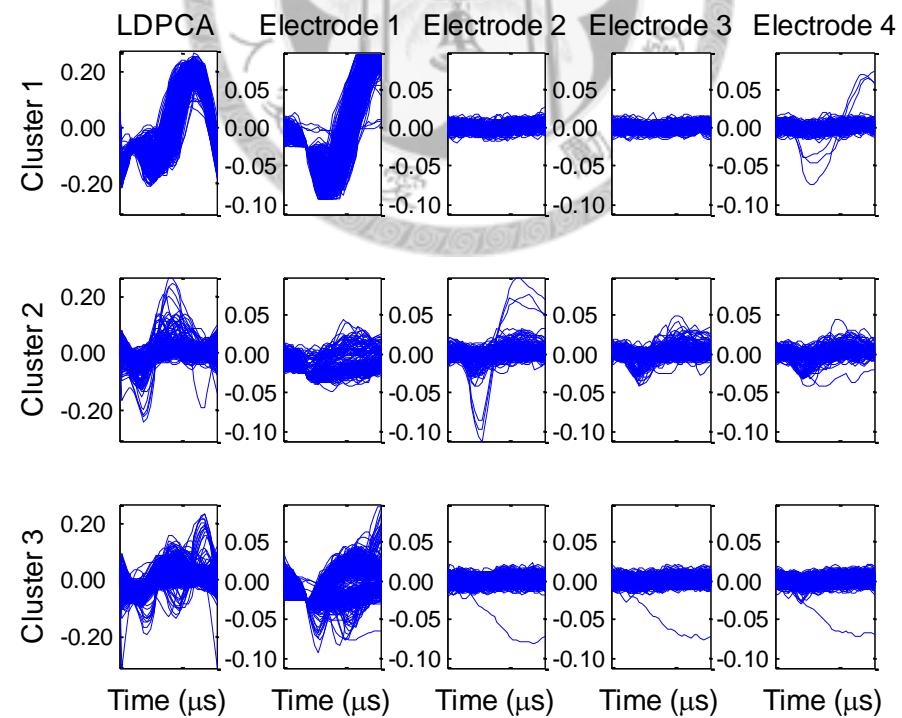


圖 4-80 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號分群結果

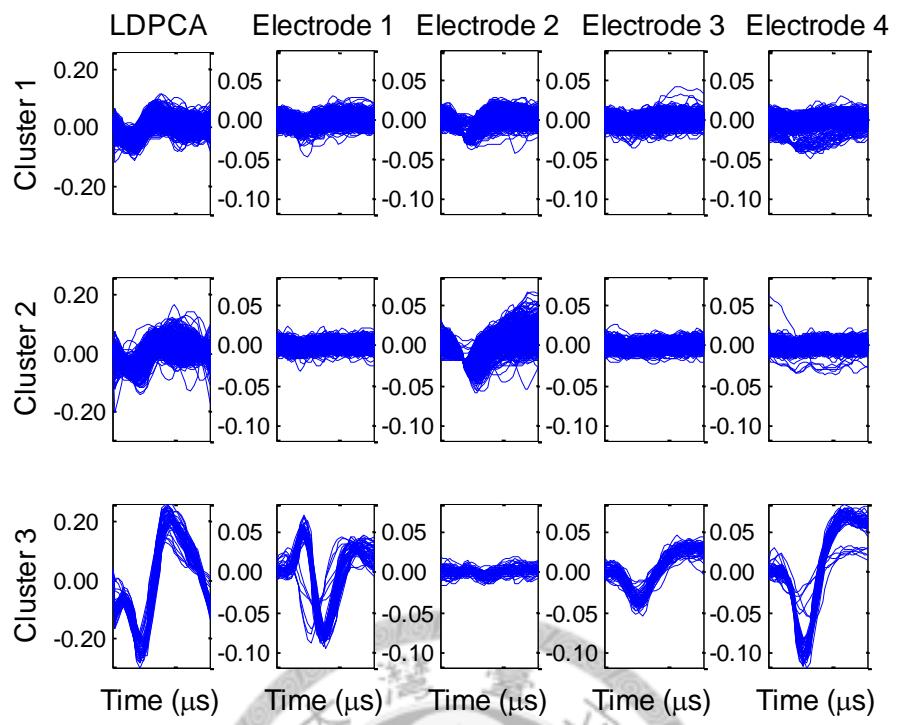


圖 4-81 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號分群結果

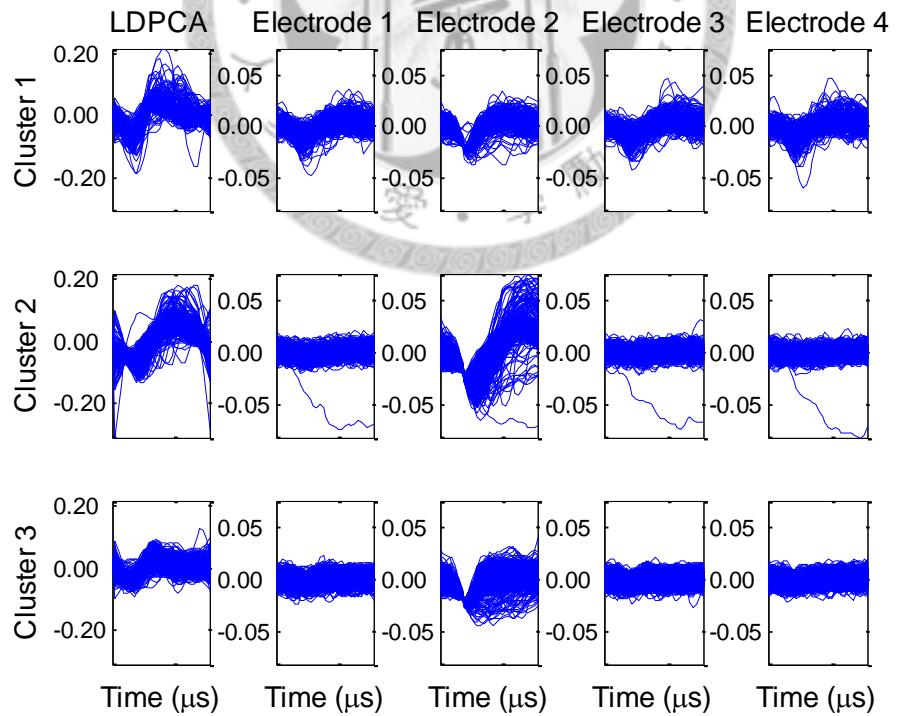


圖 4-82 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號分群結果

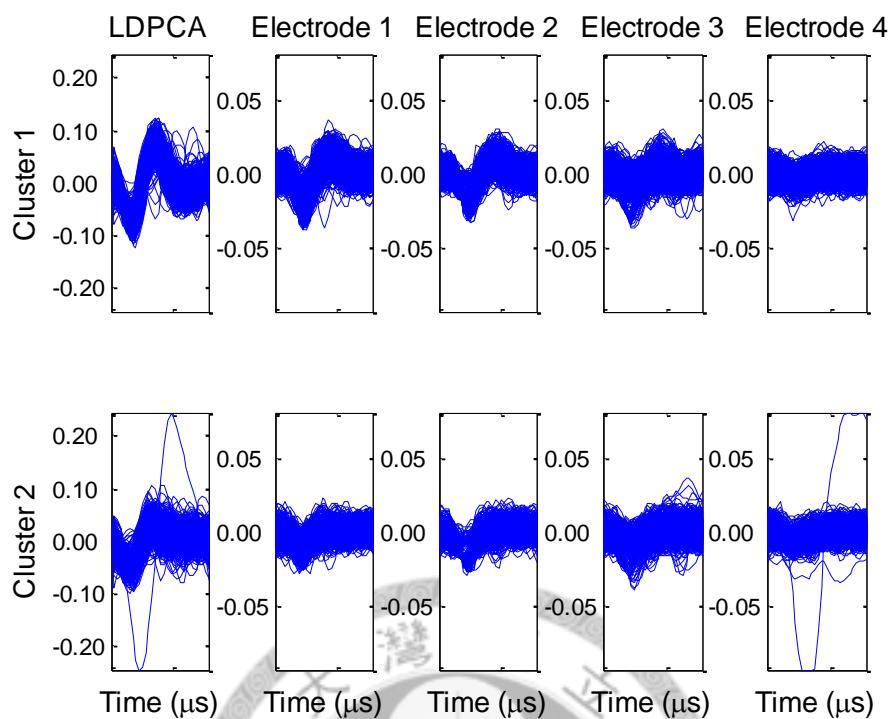


圖 4-83 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號分群結果

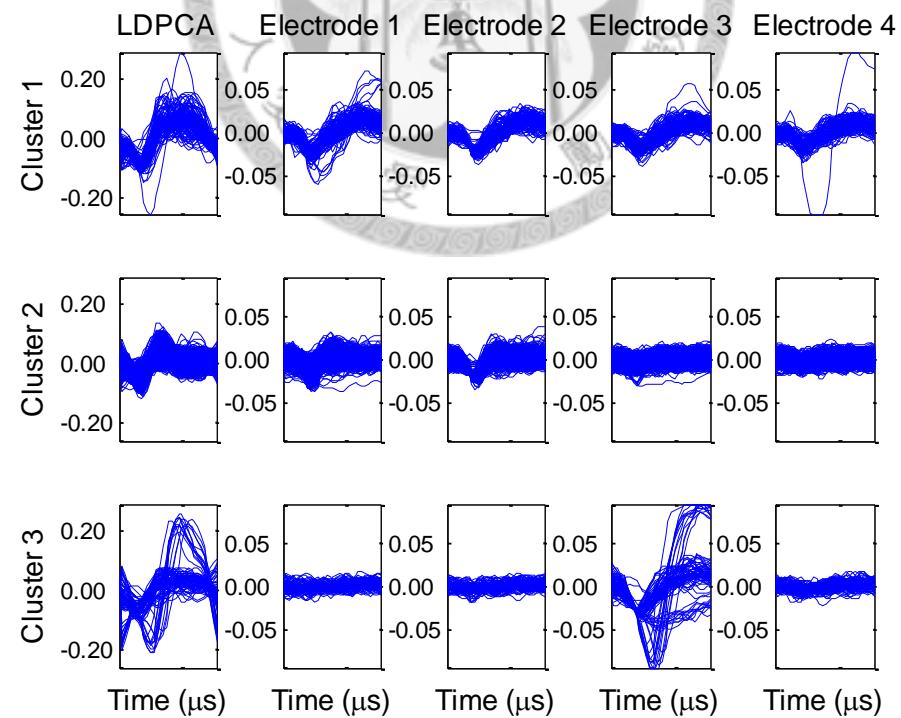


圖 4-84 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號分群結果

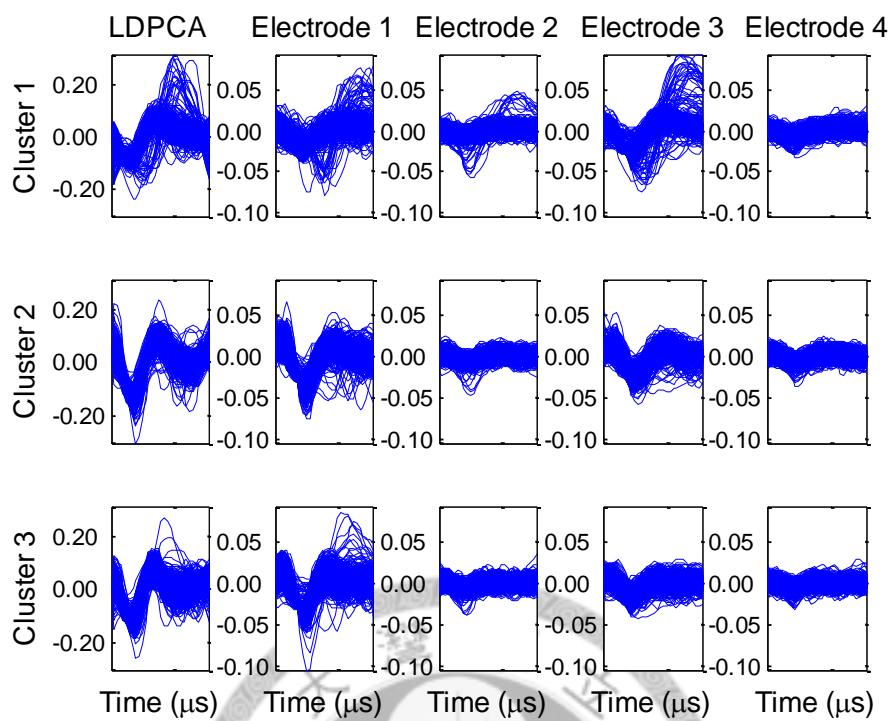


圖 4-85 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號分群結果

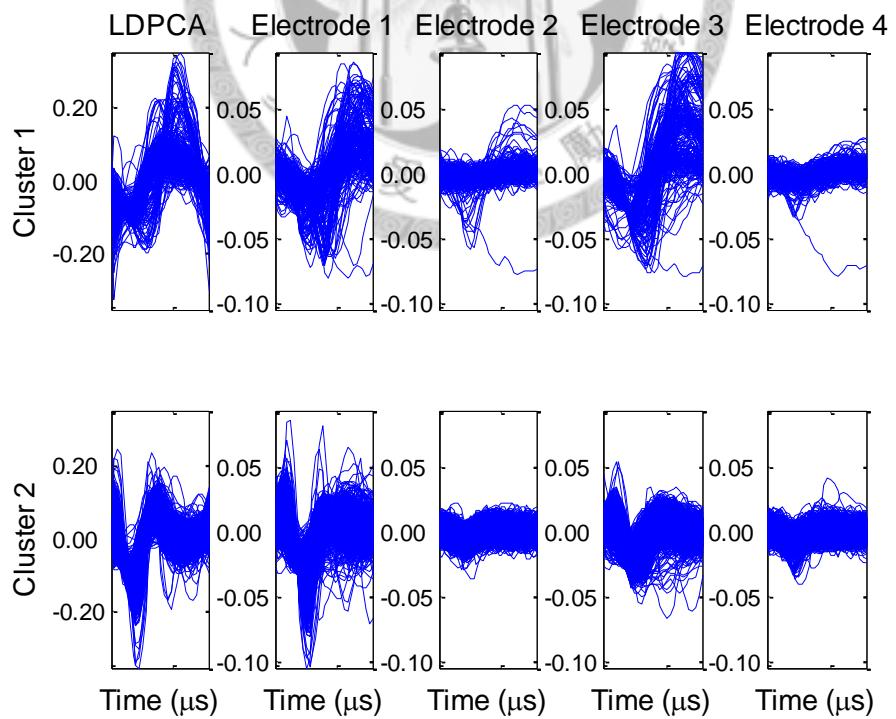


圖 4-86 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號分群結果

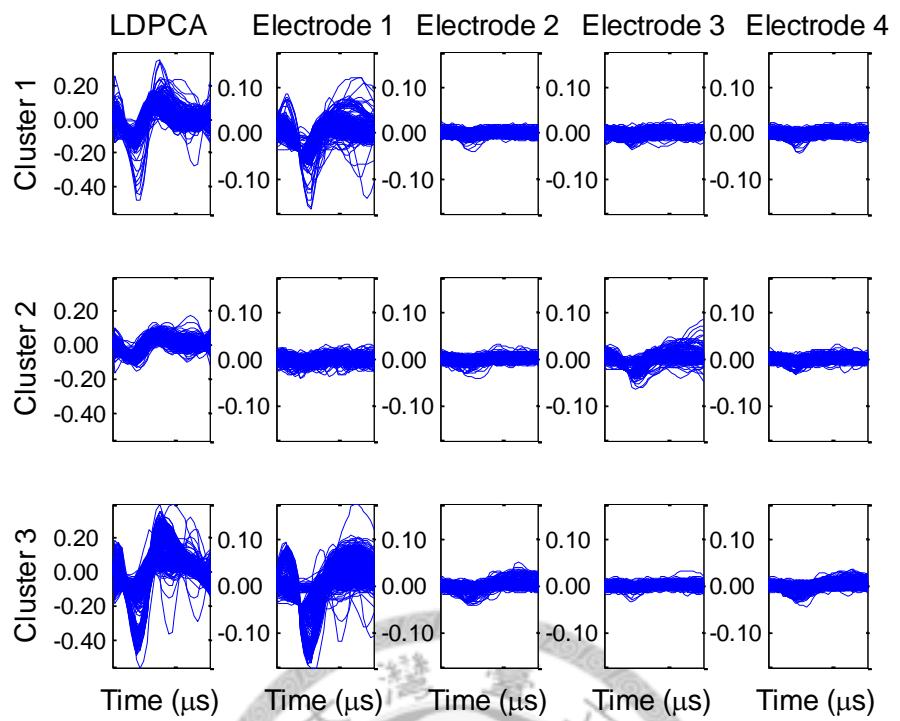


圖 4-87 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號分群結果

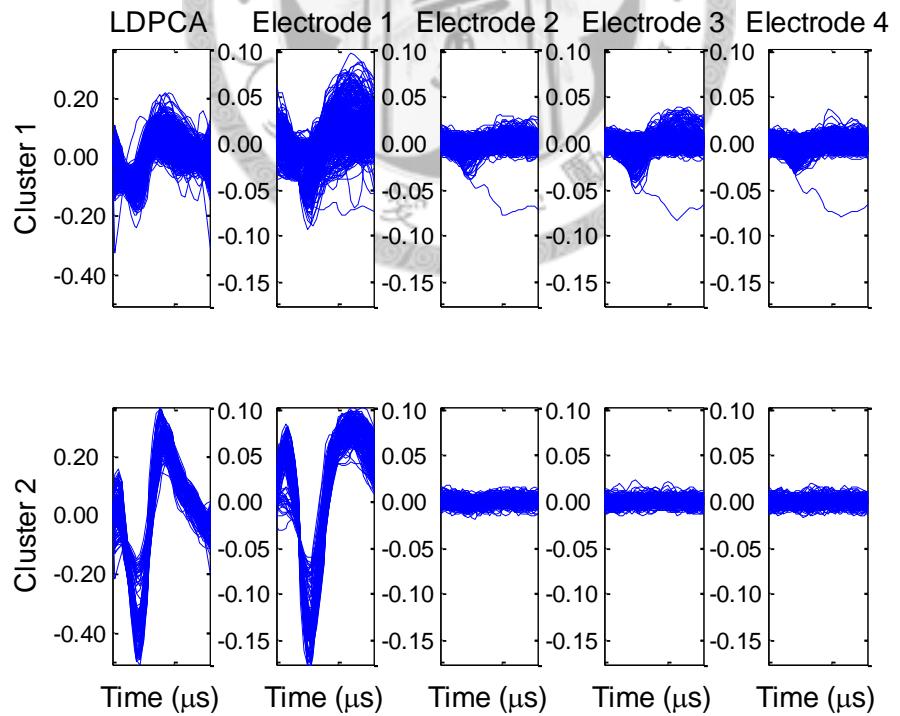


圖 4-88 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號分群結果

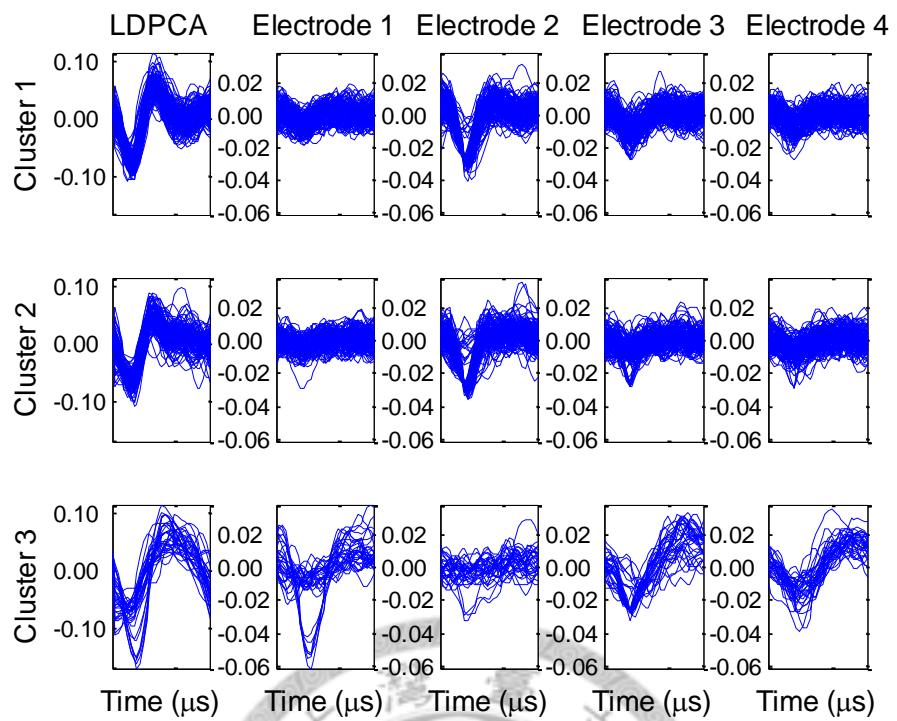


圖 4-89 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號分群結果

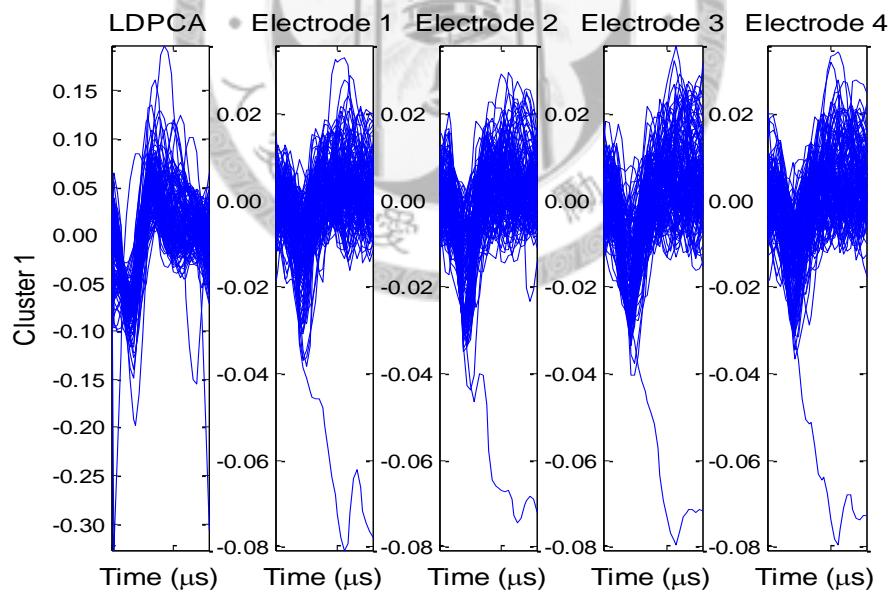


圖 4-90 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號分群結果（只分出一群）

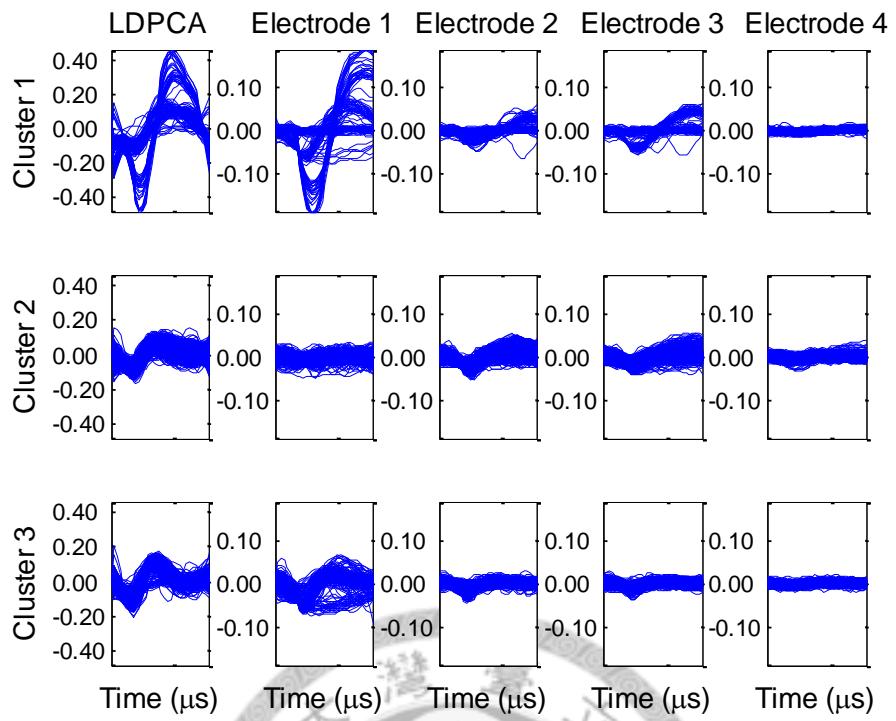


圖 4-91 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號分群結果

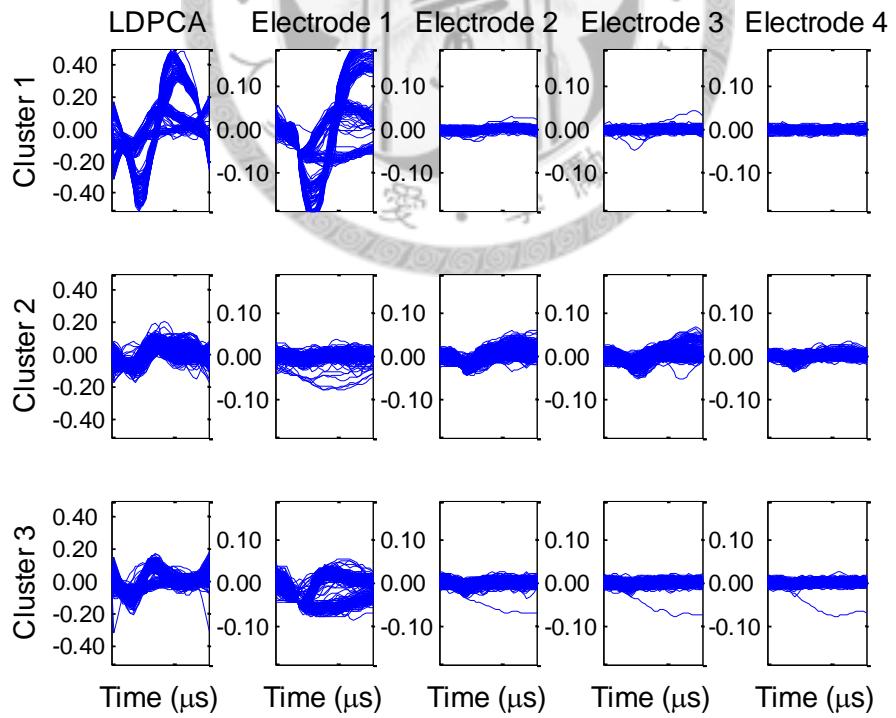


圖 4-92 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號分群結果

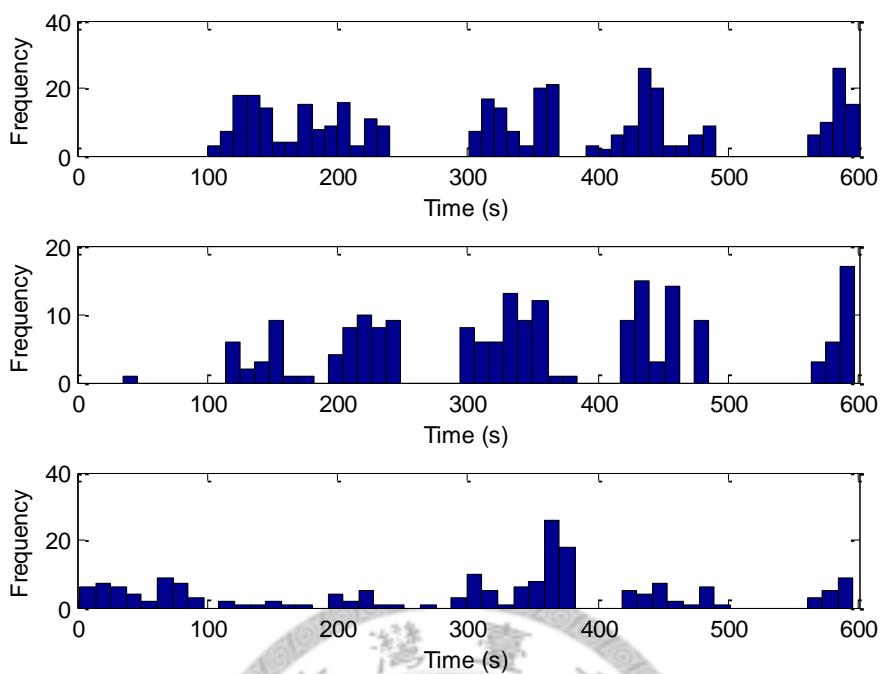


圖 4-93 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

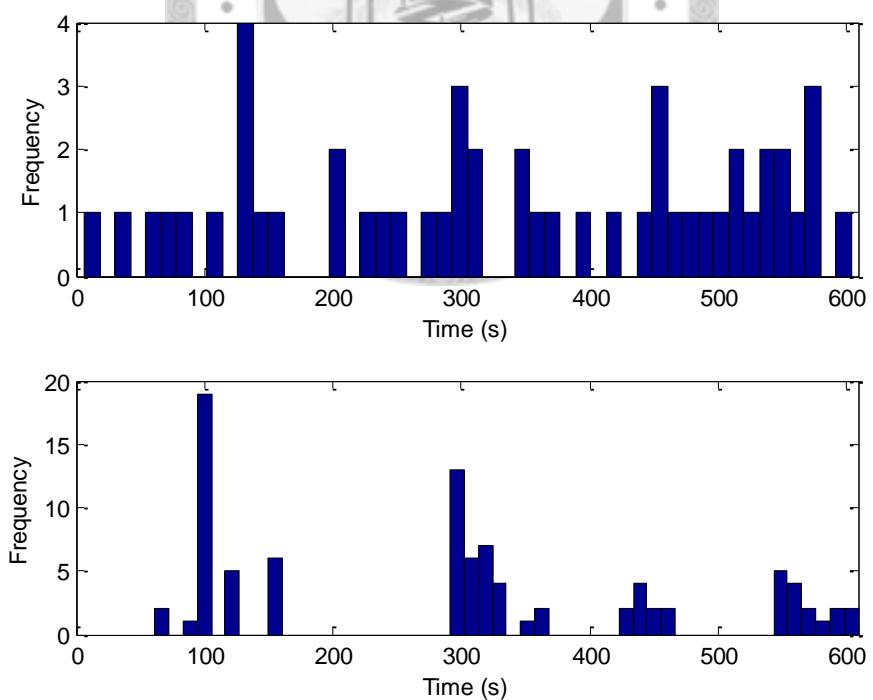


圖 4-94 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

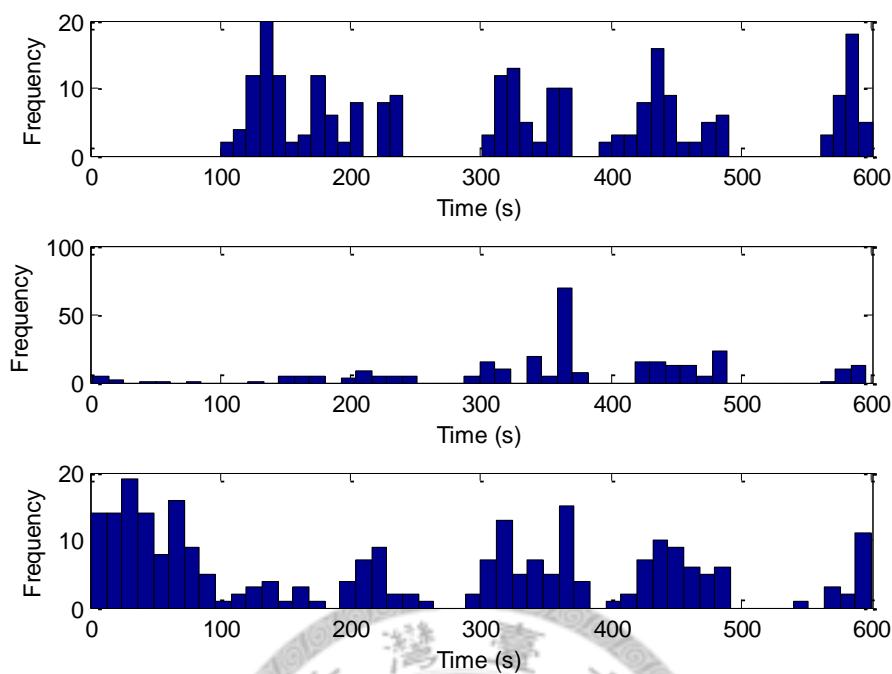


圖 4-95 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

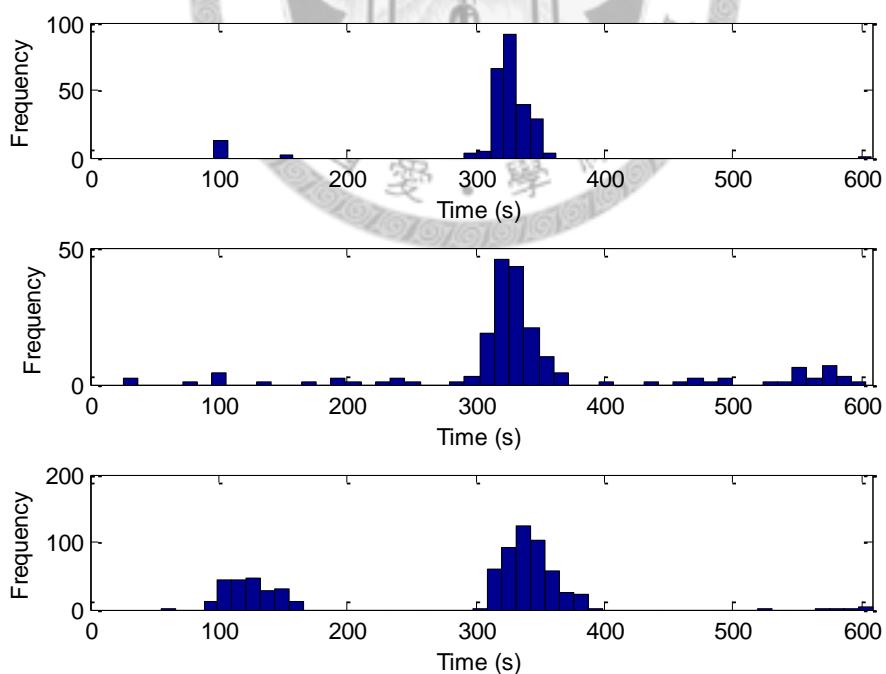


圖 4-96 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

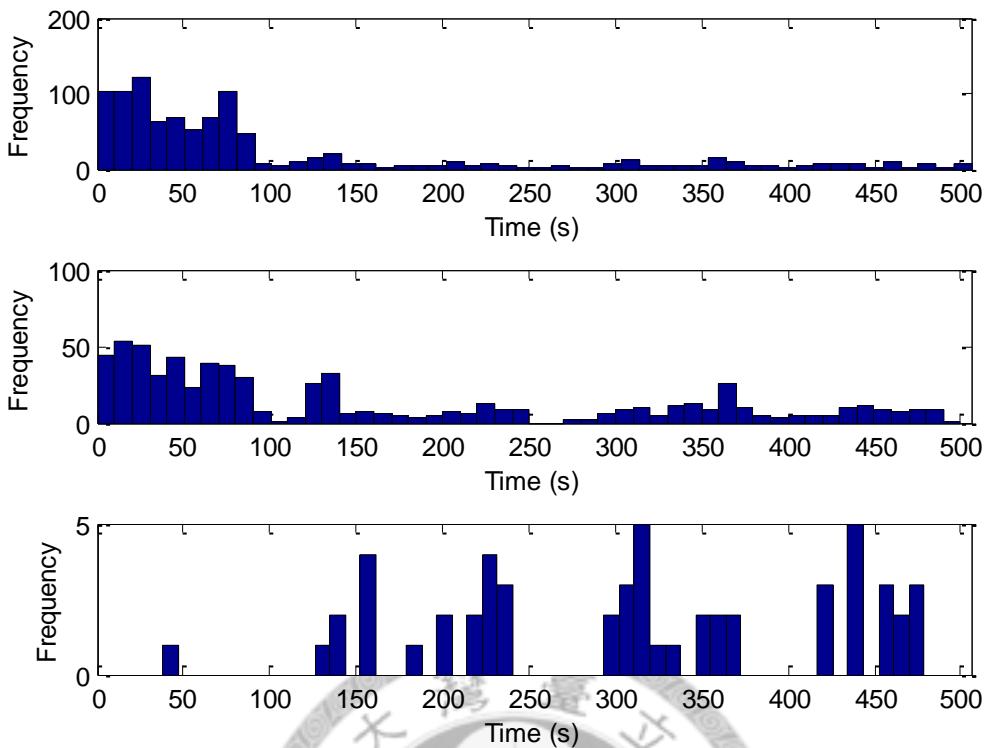


圖 4-97 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

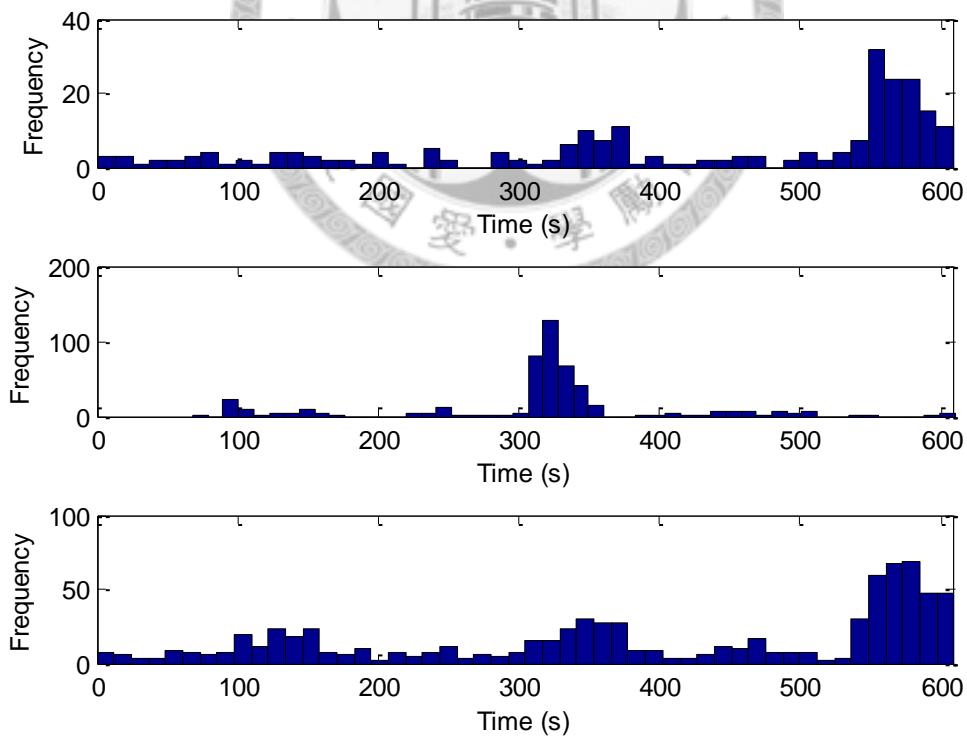


圖 4-98 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

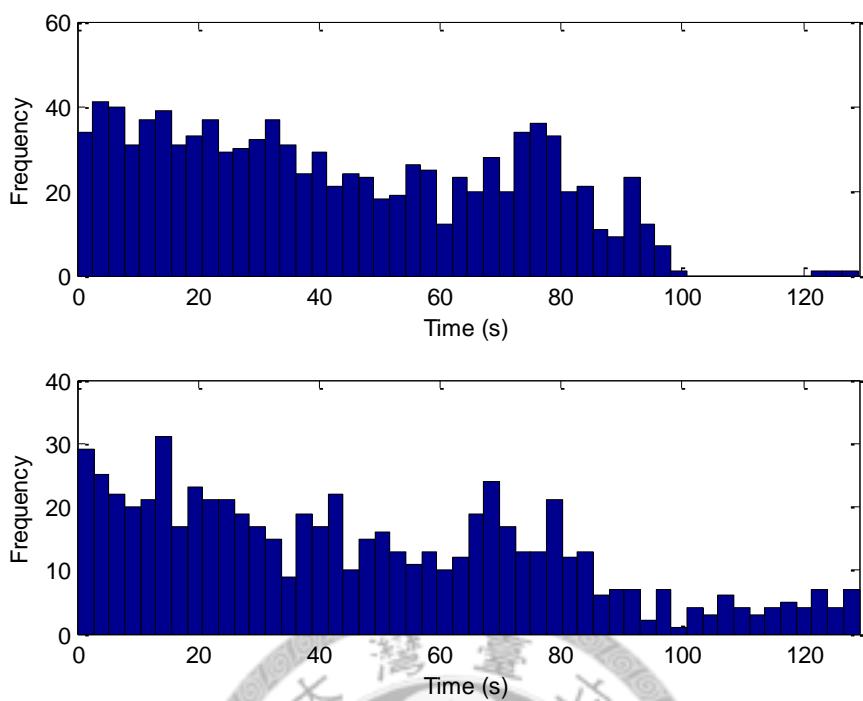


圖 4-99 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

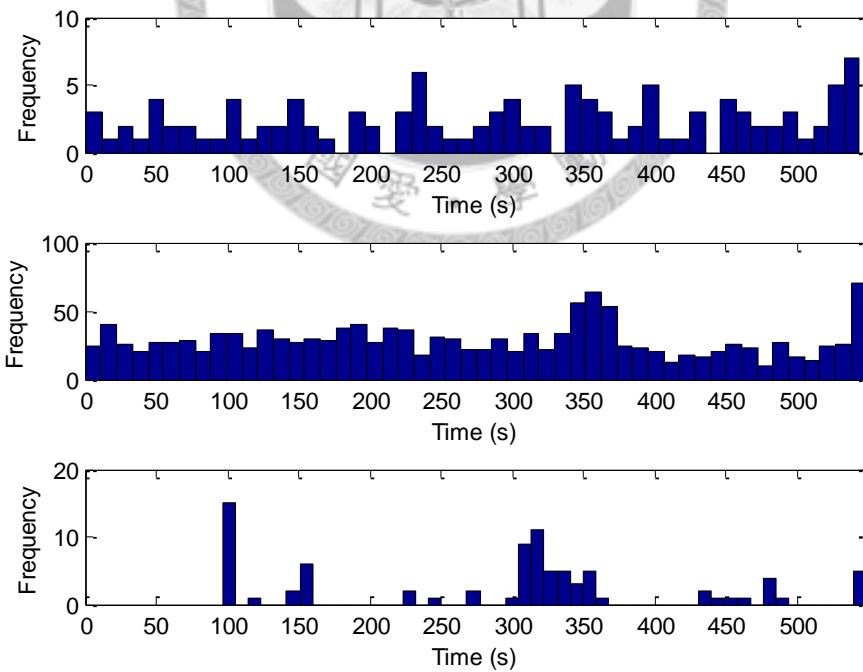


圖 4-100 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

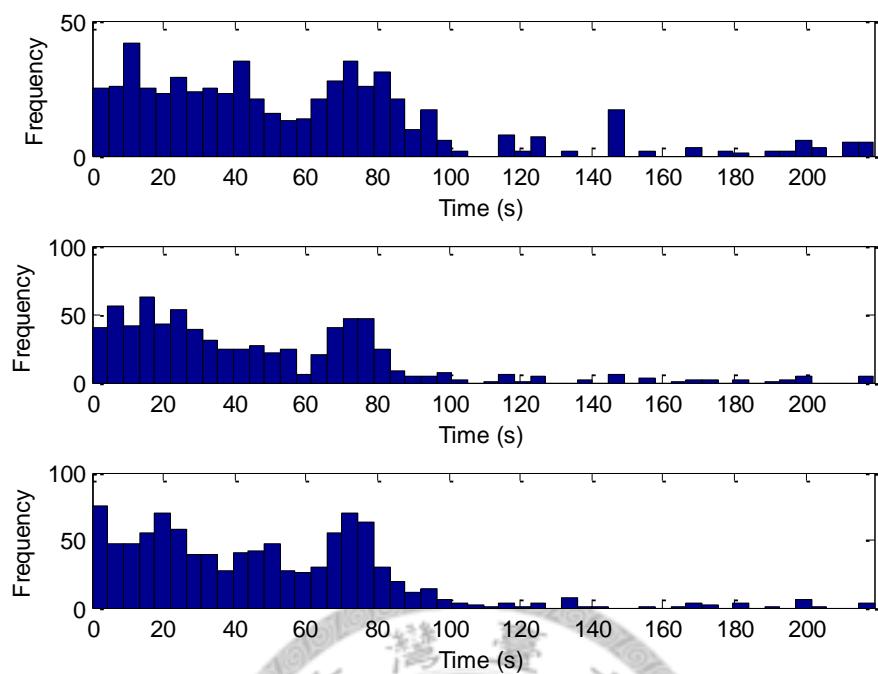


圖 4-101 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

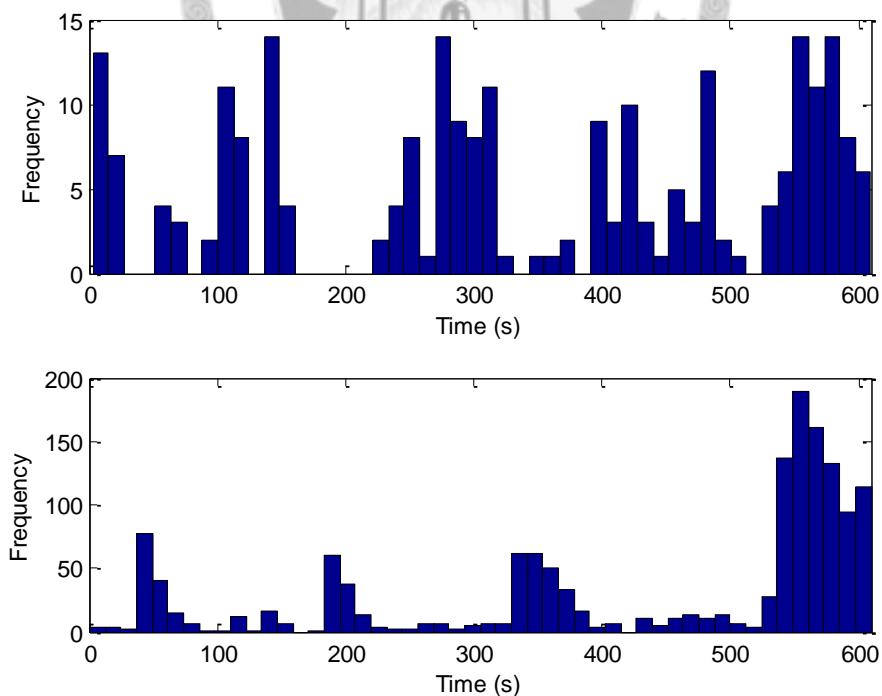


圖 4-102 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

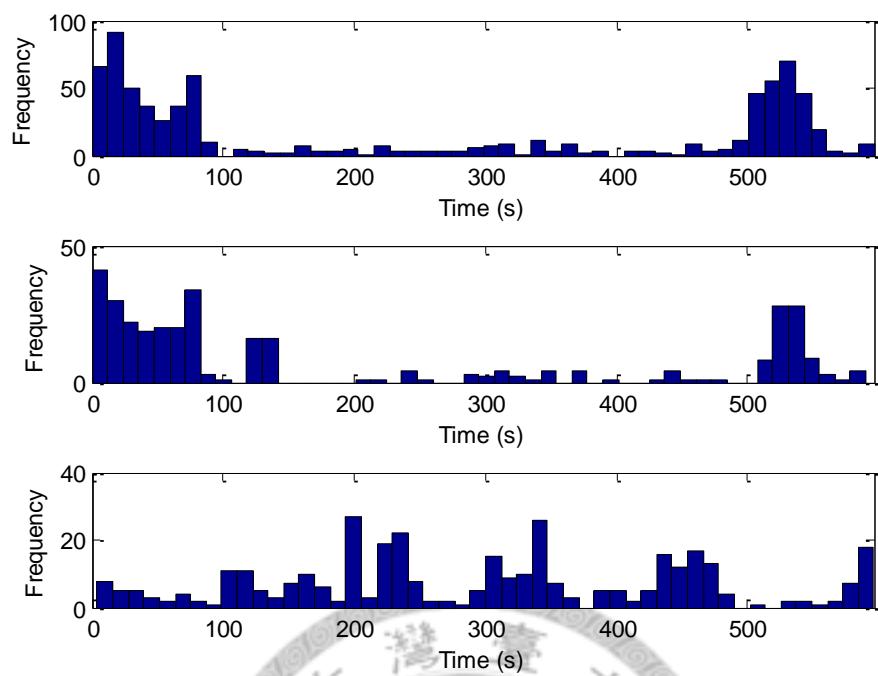


圖 4-103 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

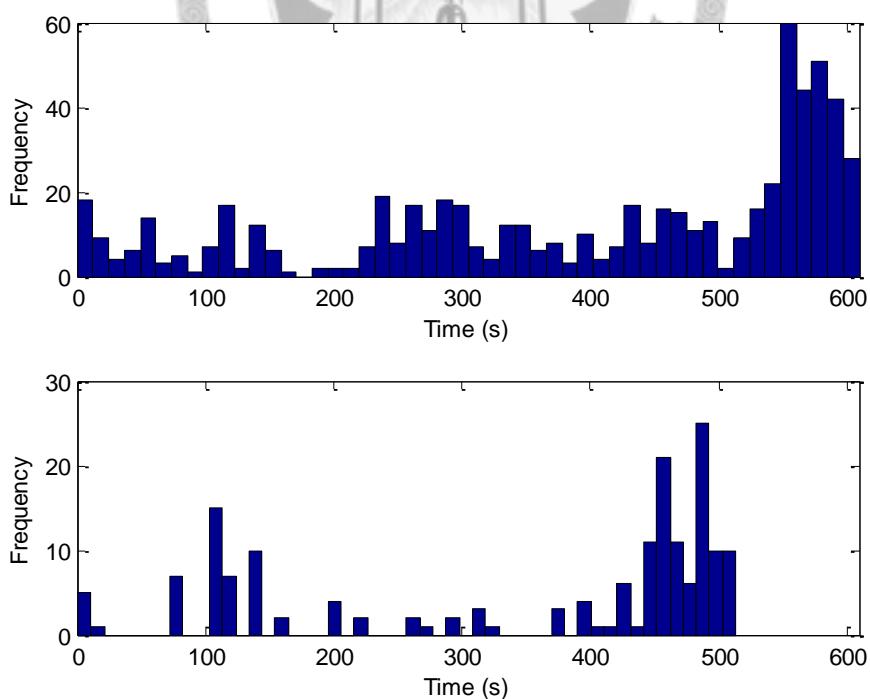


圖 4-104 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

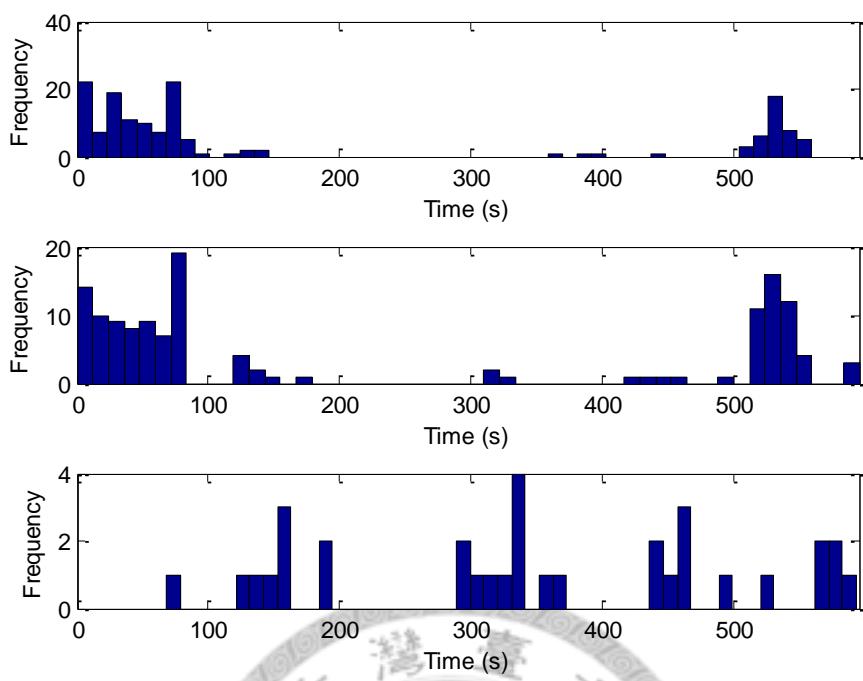


圖 4-105 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

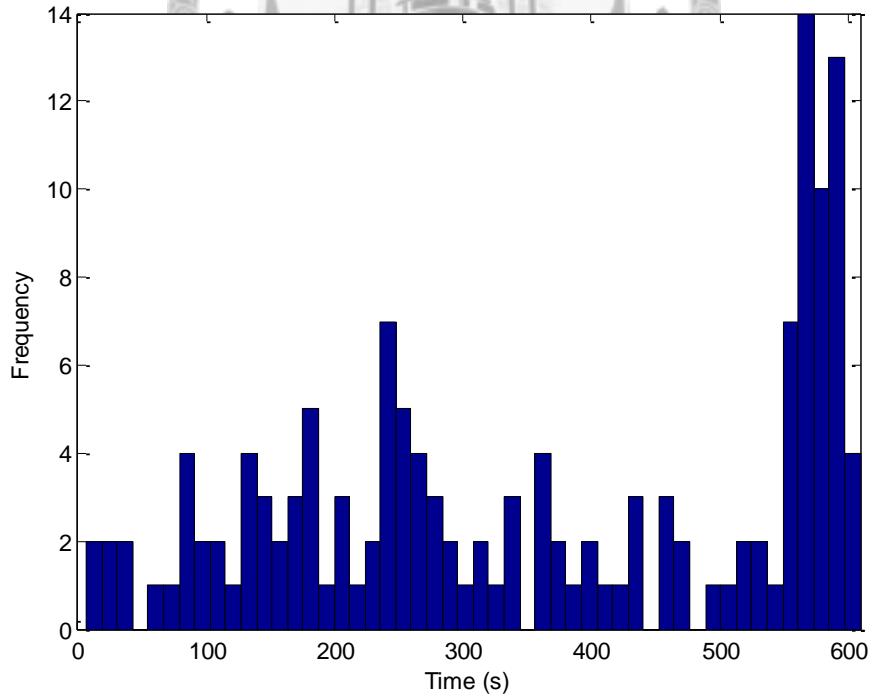


圖 4-106 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

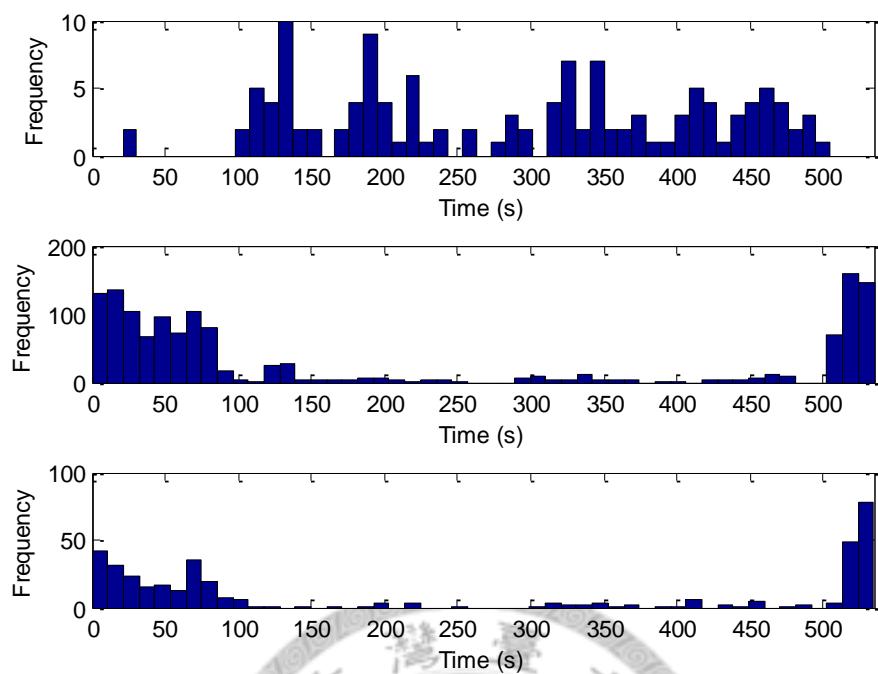


圖 4-107 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

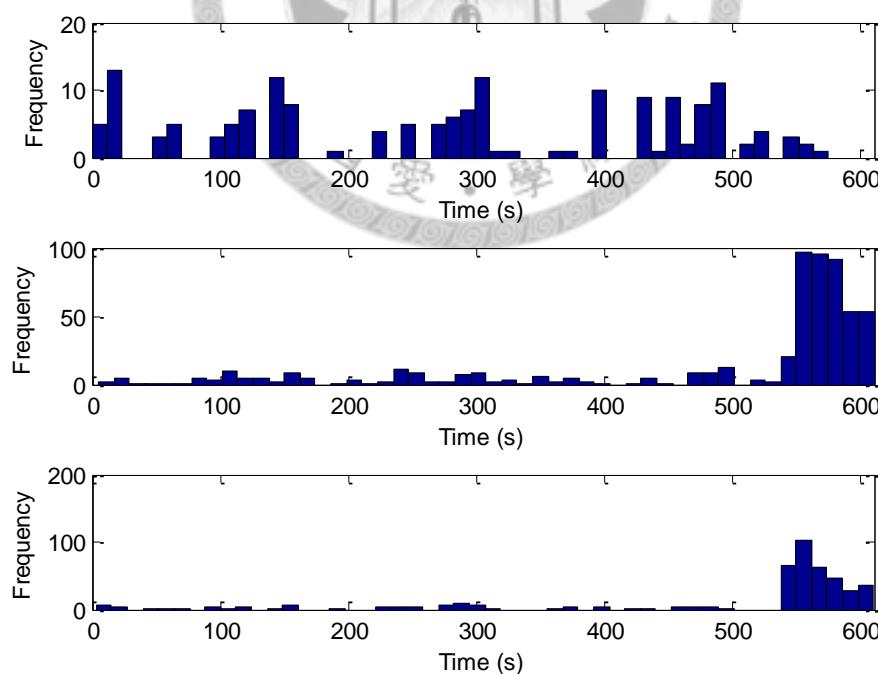


圖 4-108 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號發射時間點直方圖

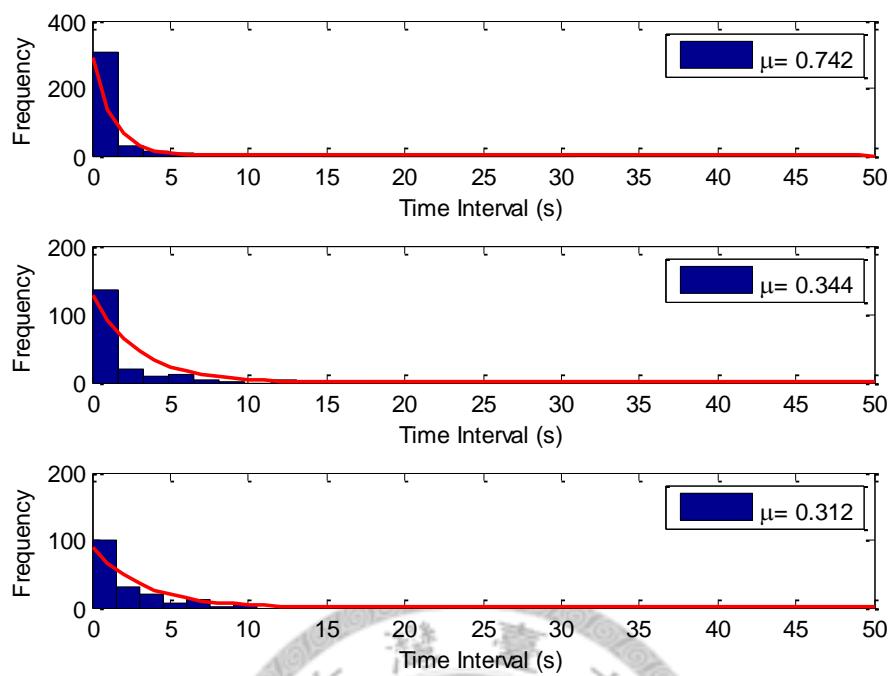


圖 4-109 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

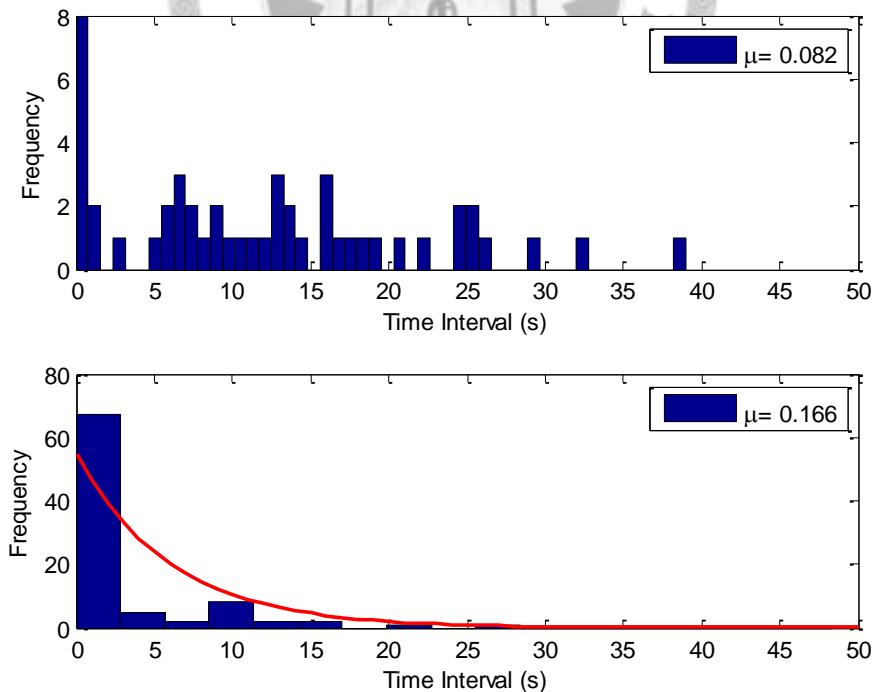


圖 4-110 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

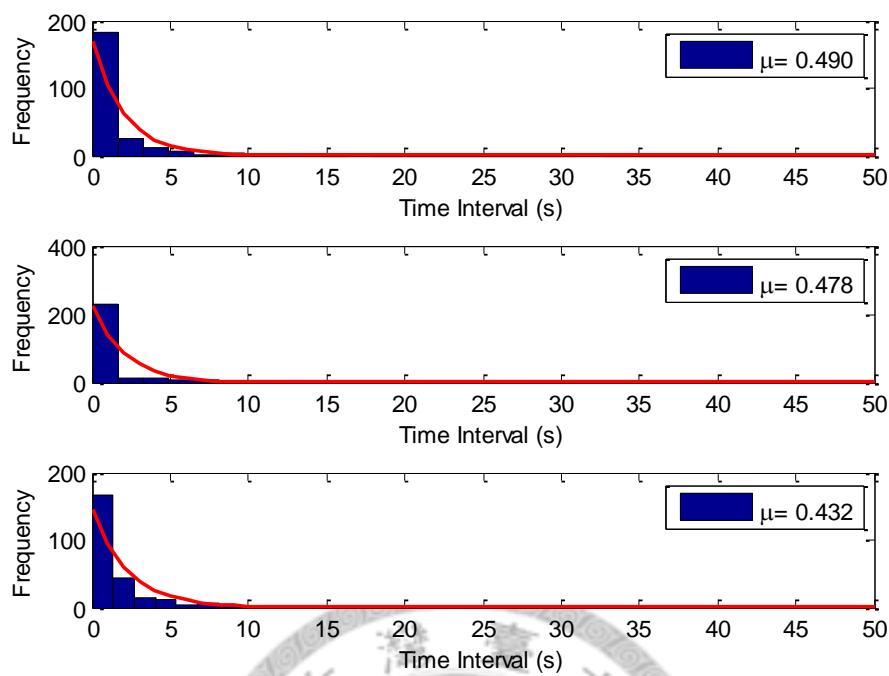


圖 4-111 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

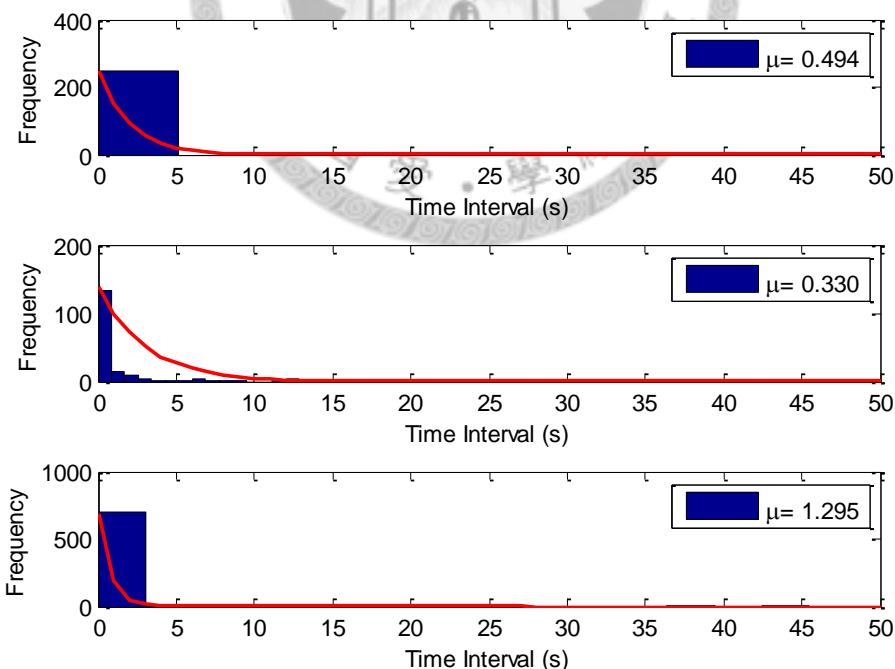


圖 4-112 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

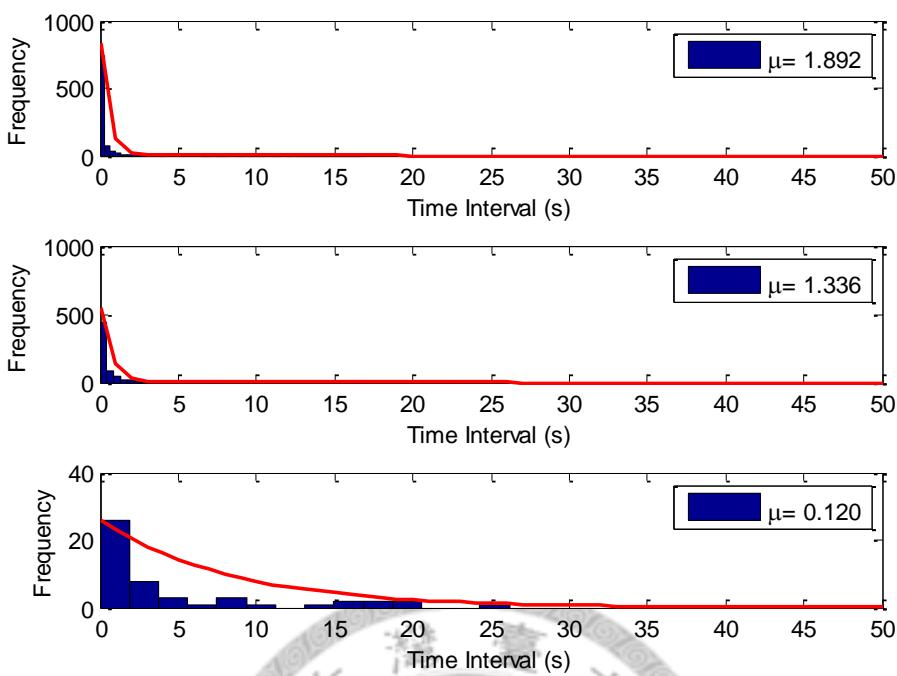


圖 4-113 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

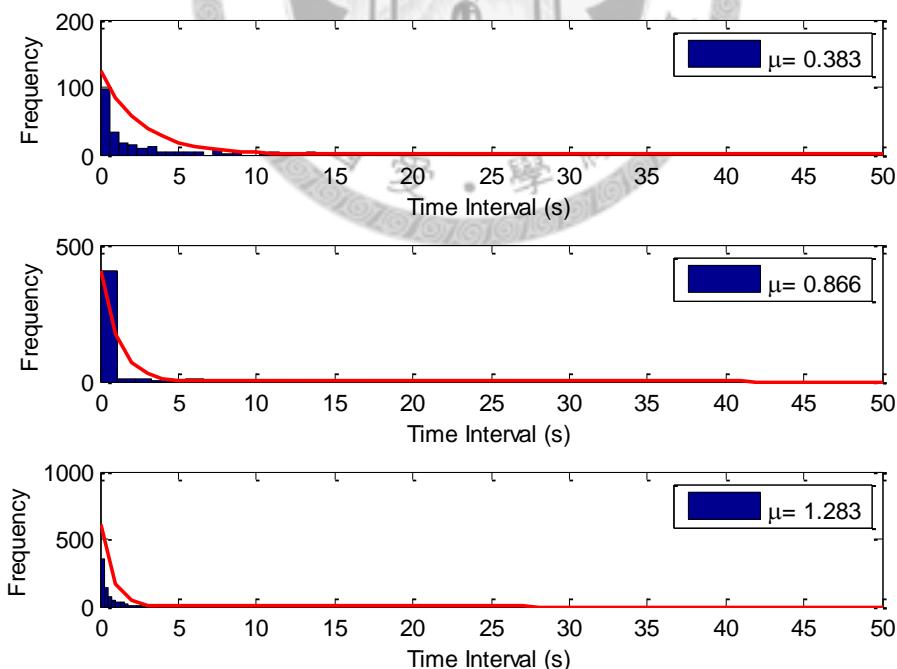


圖 4-114 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

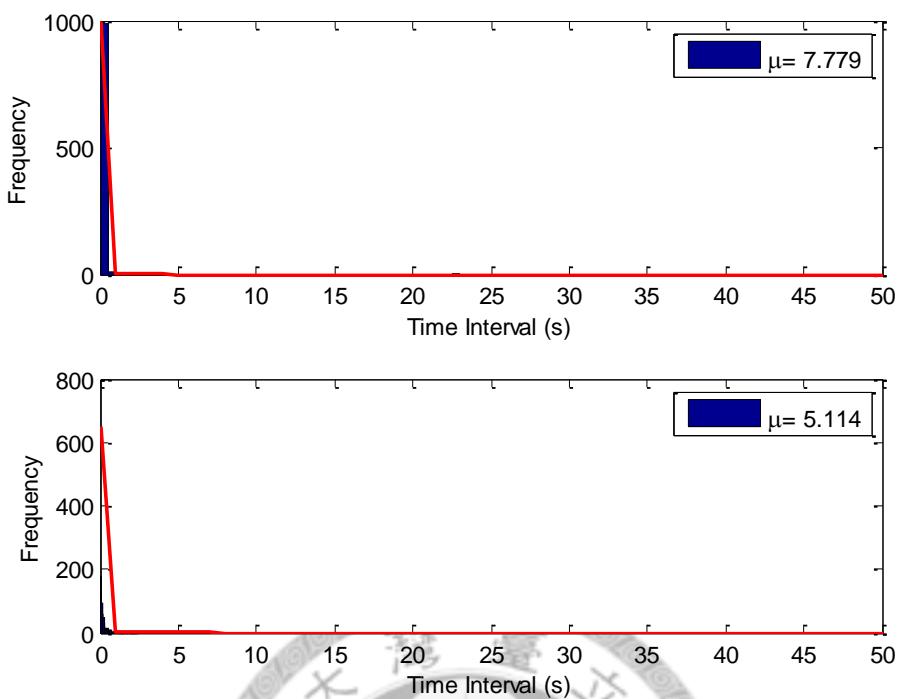


圖 4-115 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

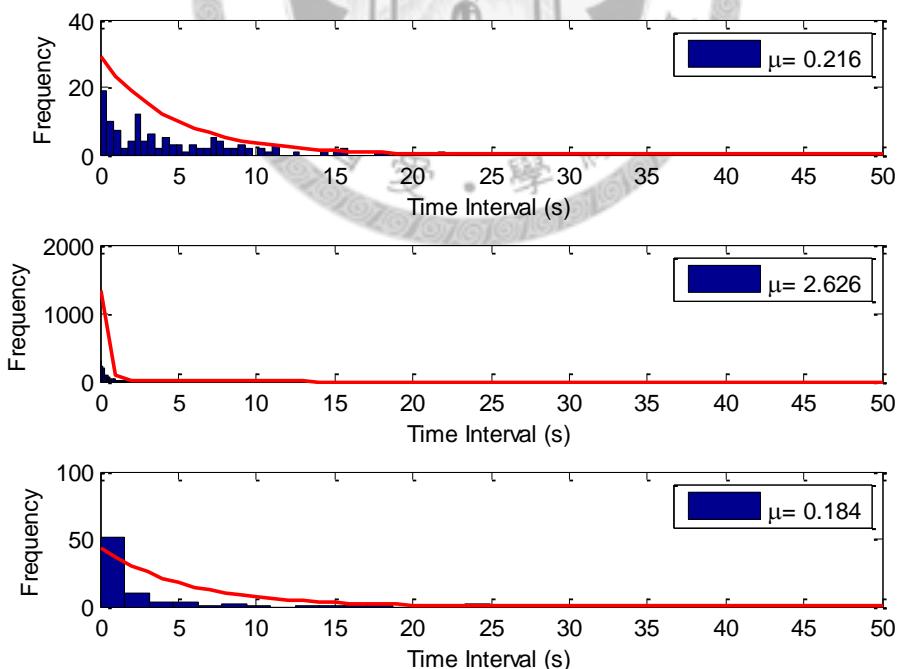


圖 4-116 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

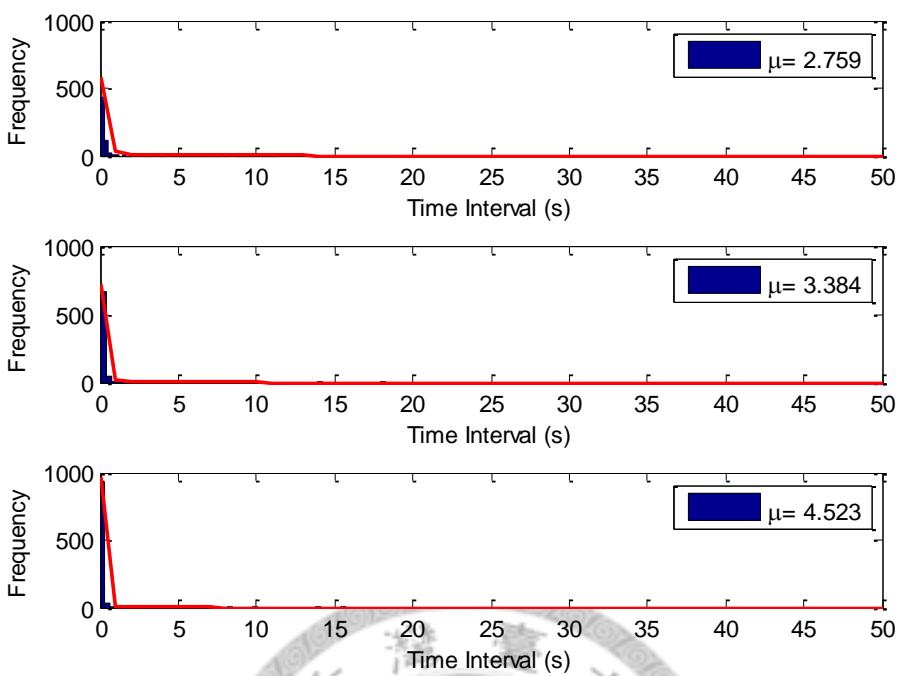


圖 4-117 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

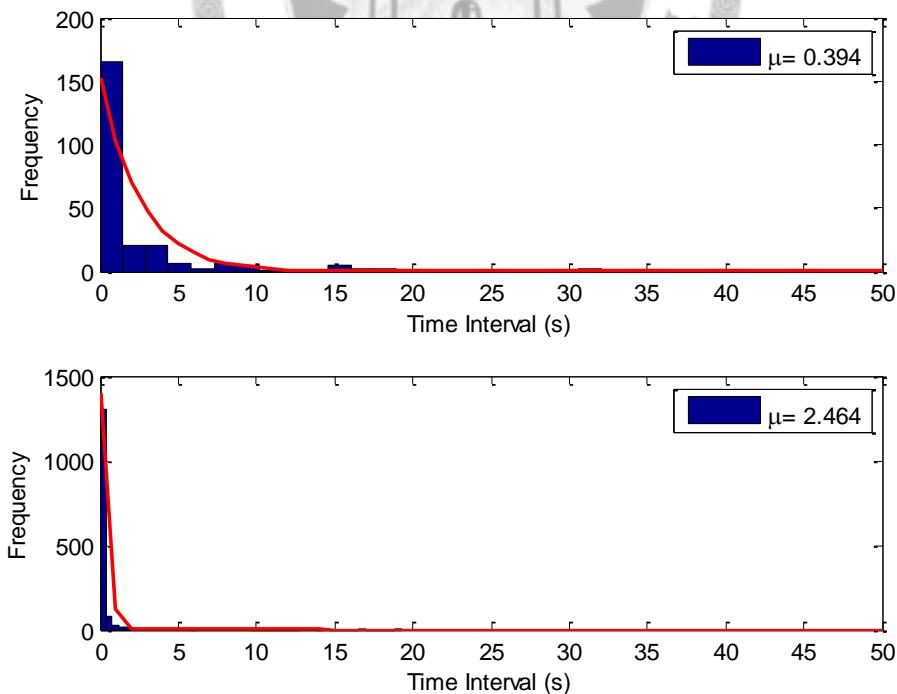


圖 4-118 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

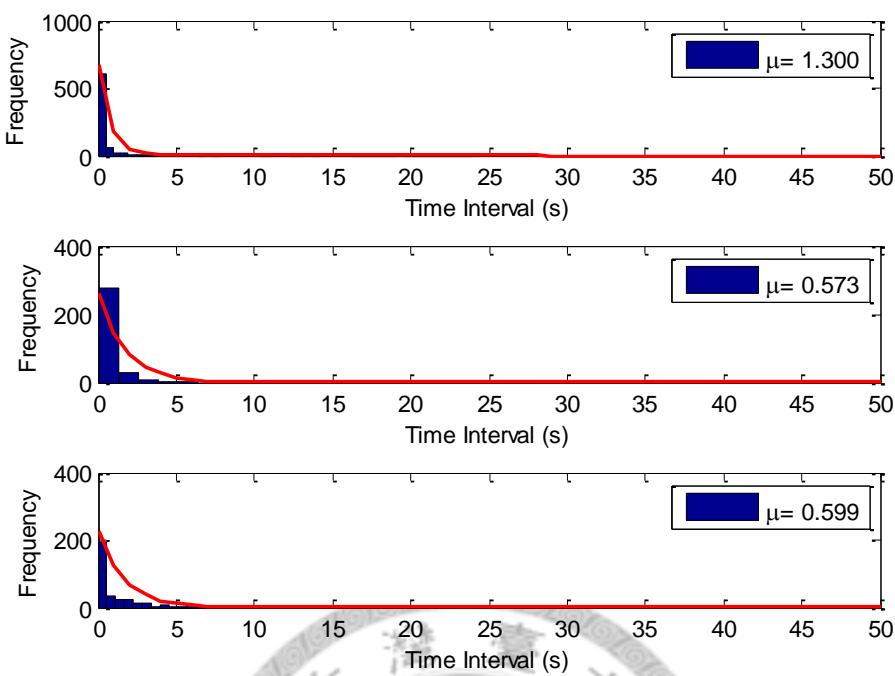


圖 4-119 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

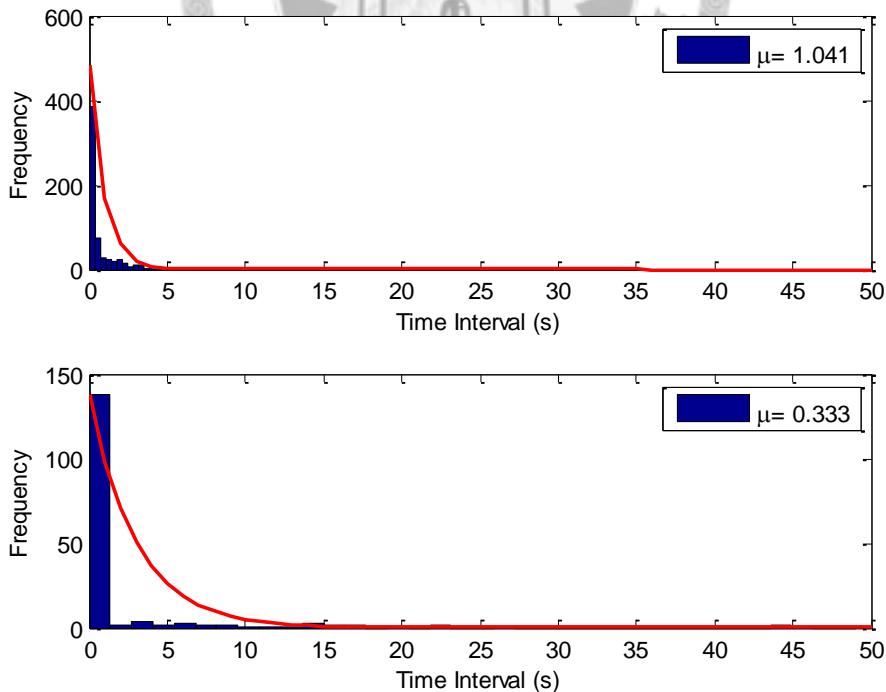


圖 4-120 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

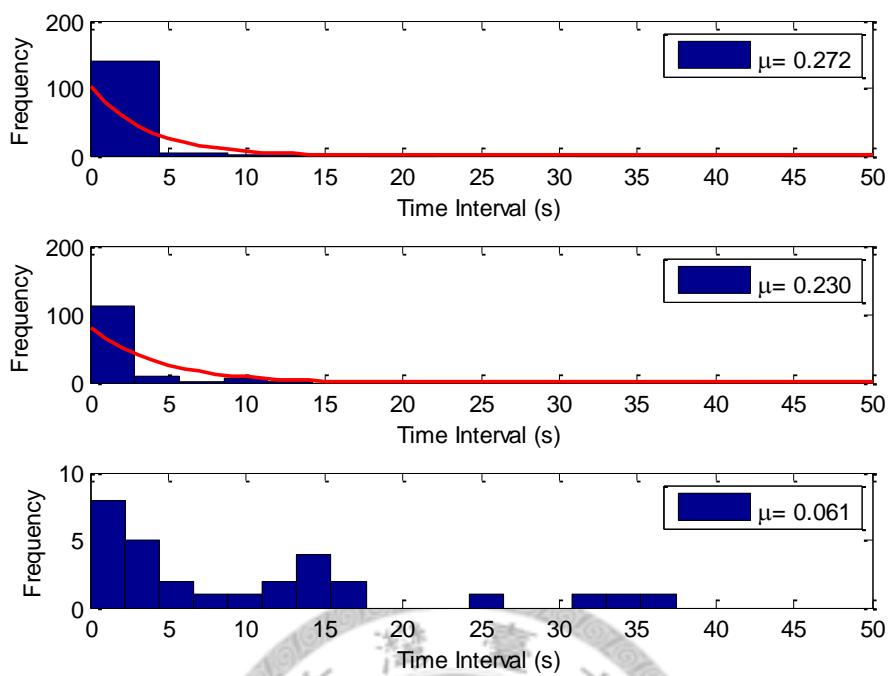


圖 4-121 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

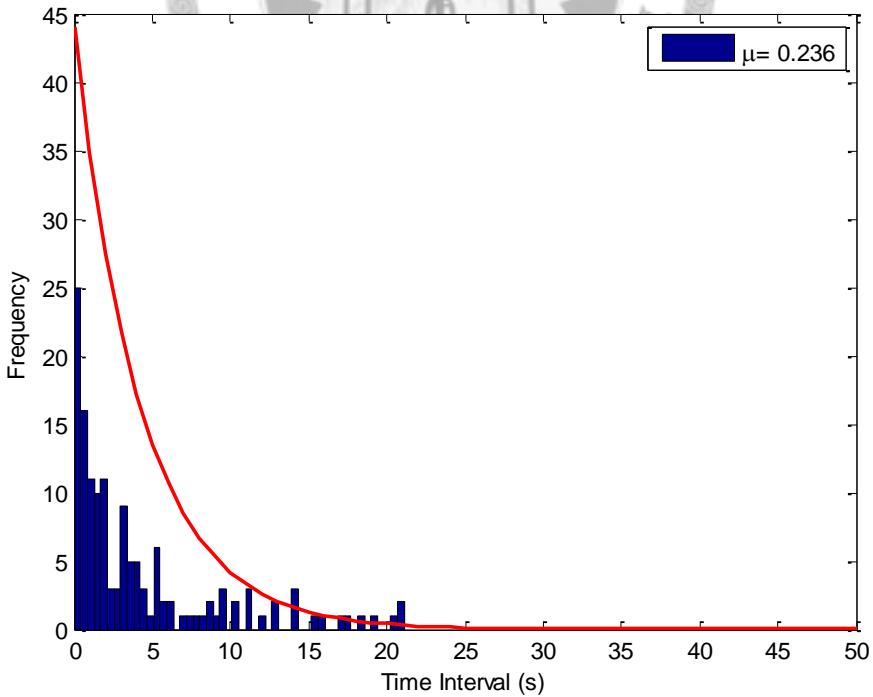


圖 4-122 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

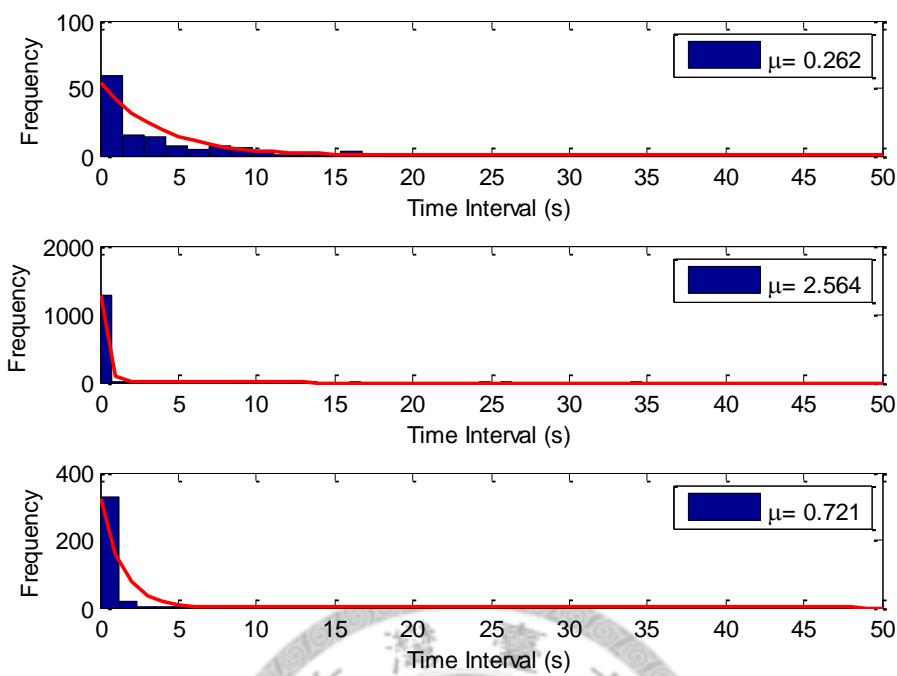


圖 4-123 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

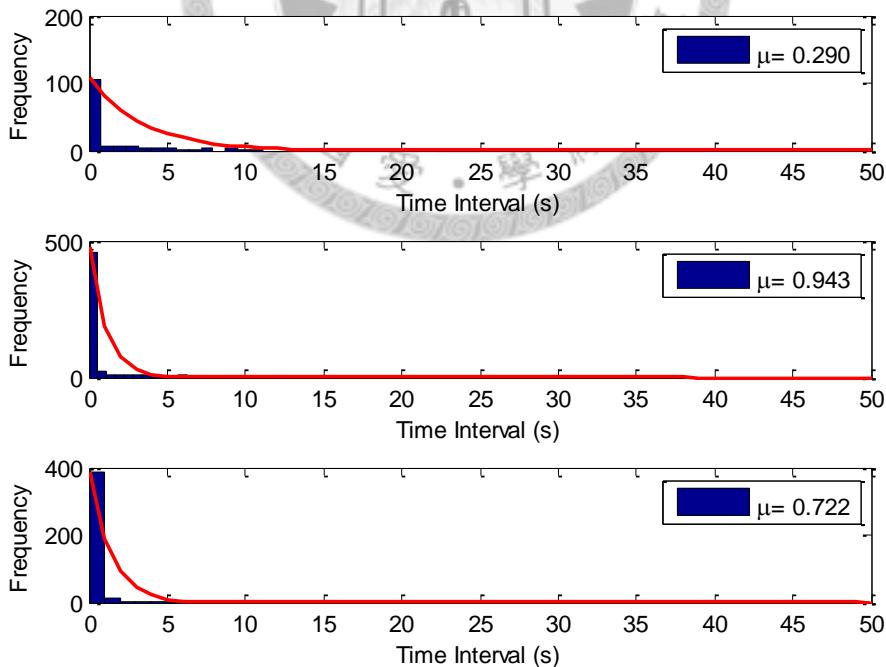


圖 4-124 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號發射時間間隔直方圖

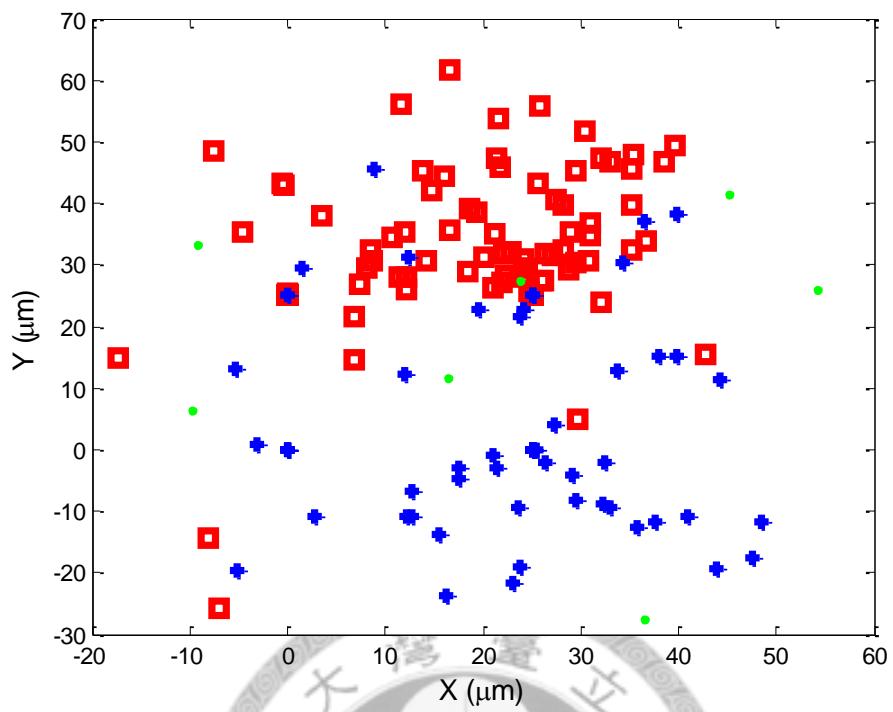


圖 4-125 第一對實驗之實驗組第 1 組四聯電極訊號定位圖

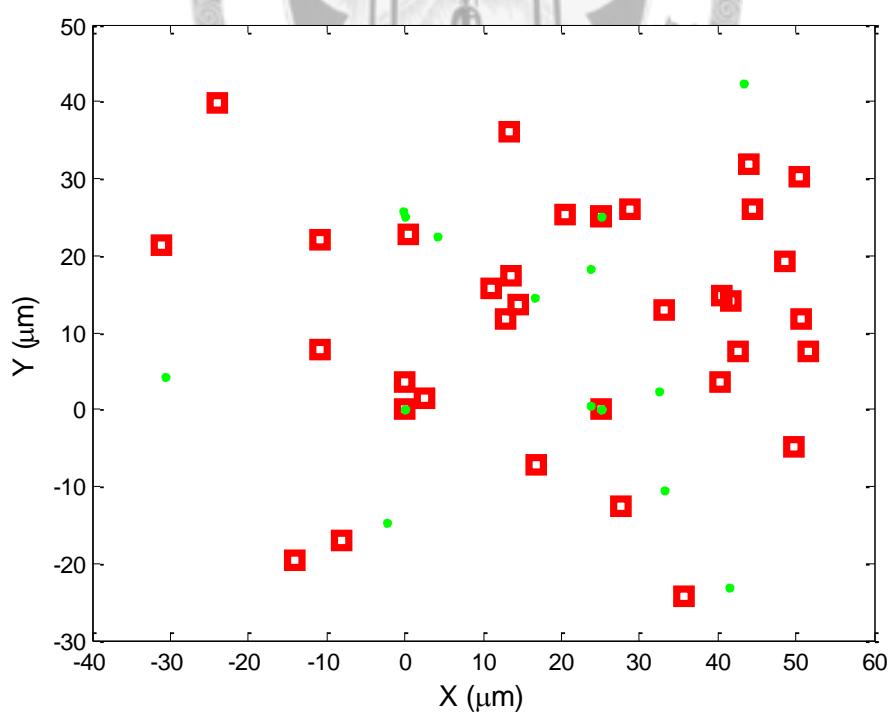


圖 4-126 第一對實驗之控制組第 1 組四聯電極訊號定位圖

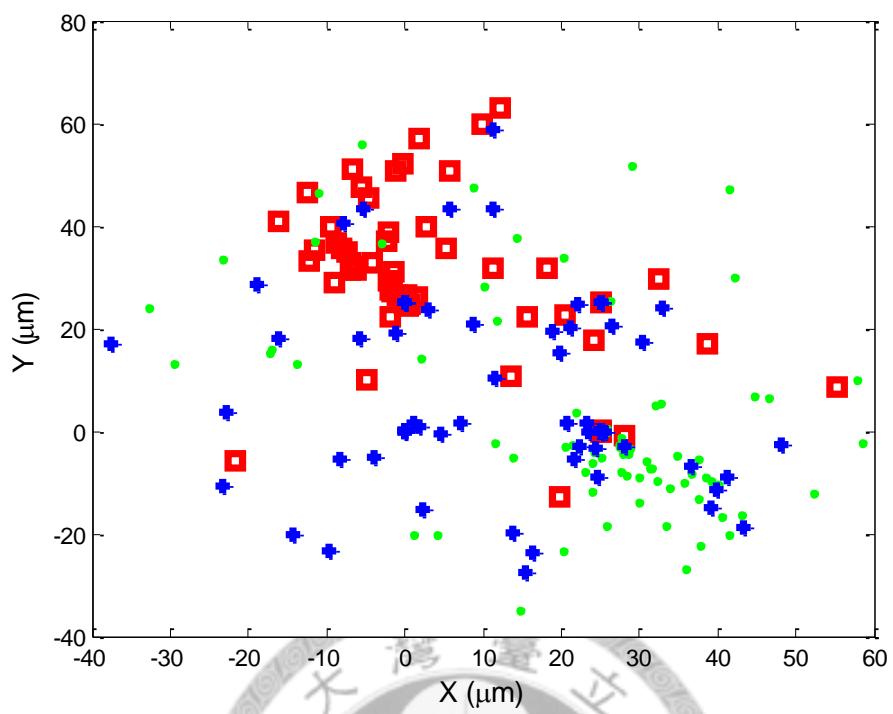


圖 4-127 第一對實驗之實驗組第 2 組四聯電極訊號定位圖

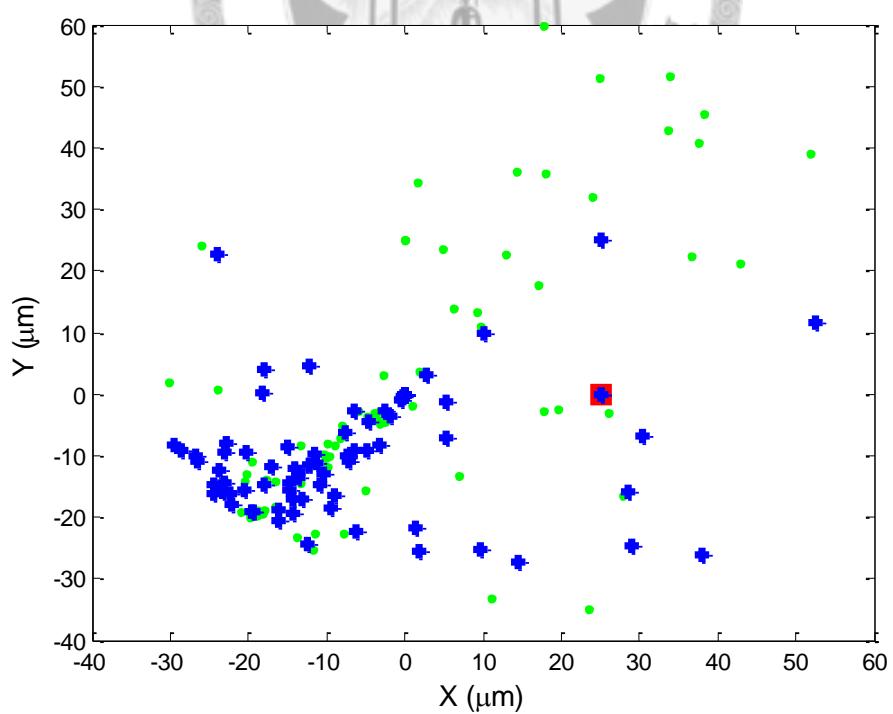


圖 4-128 第一對實驗之控制組第 2 組四聯電極訊號定位圖

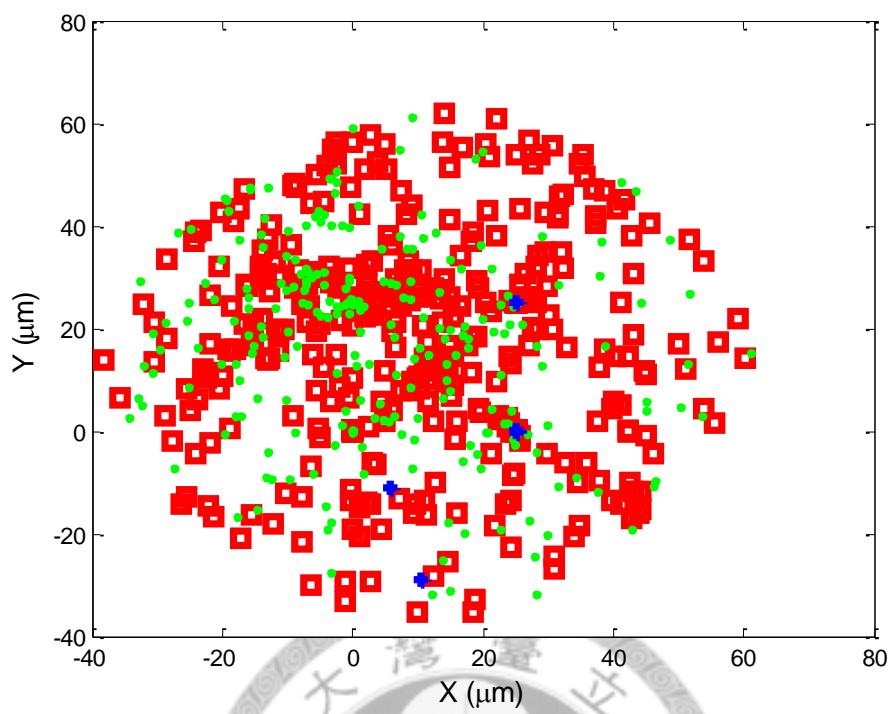


圖 4-129 第一對實驗之實驗組第 3 組四聯電極訊號定位圖

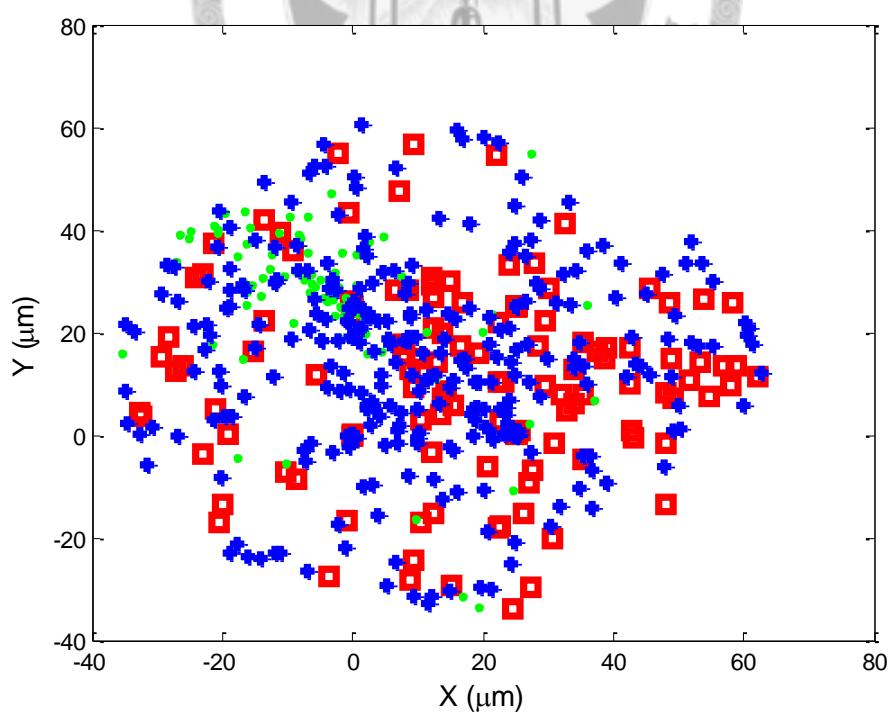


圖 4-130 第一對實驗之控制組第 3 組四聯電極訊號定位圖

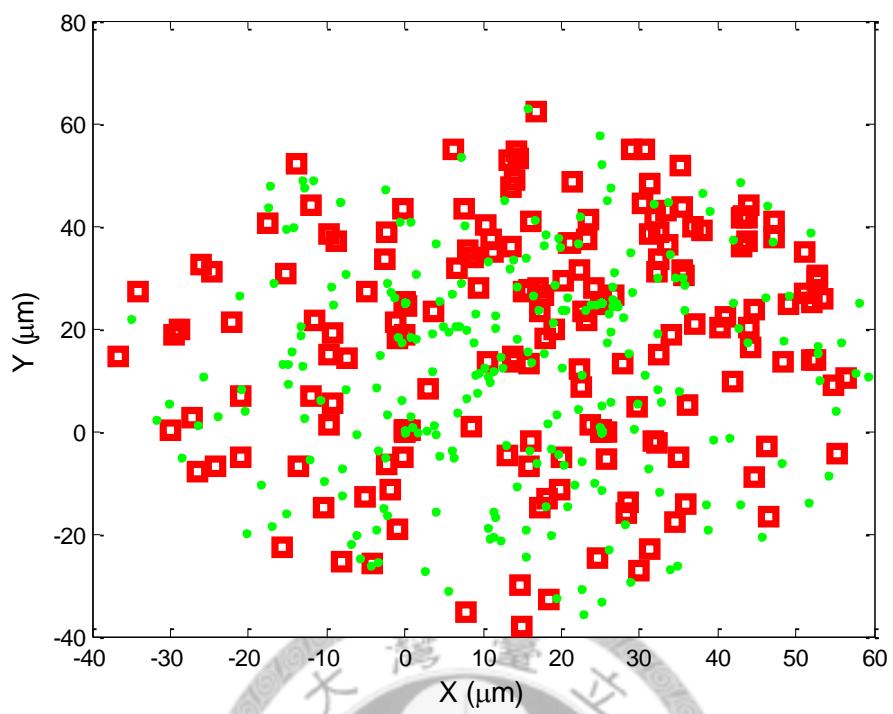


圖 4-131 第一對實驗之實驗組第 4 組四聯電極訊號定位圖

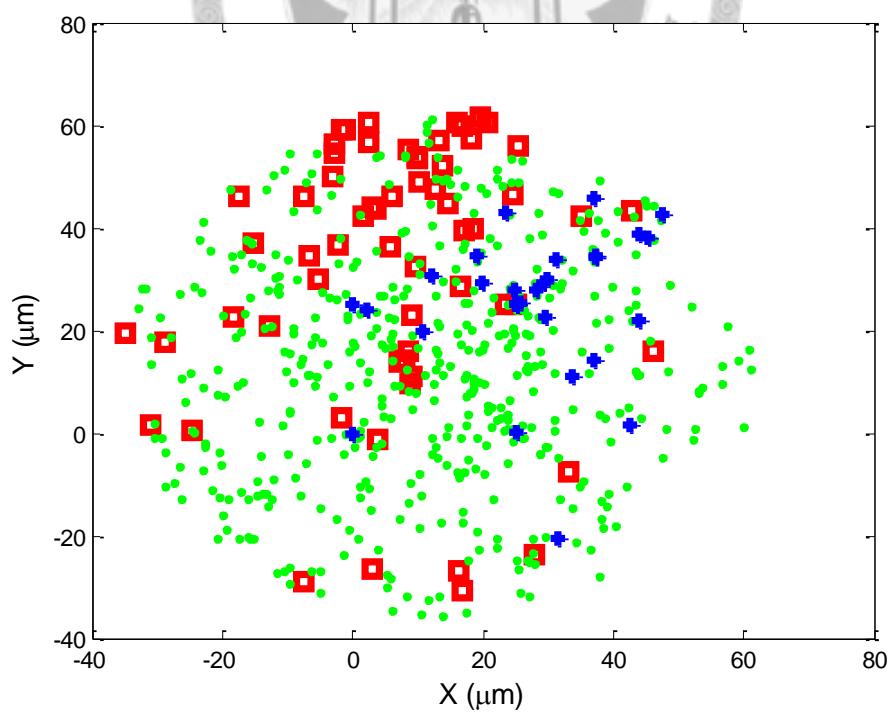


圖 4-132 第一對實驗之控制組第 4 組四聯電極訊號定位圖

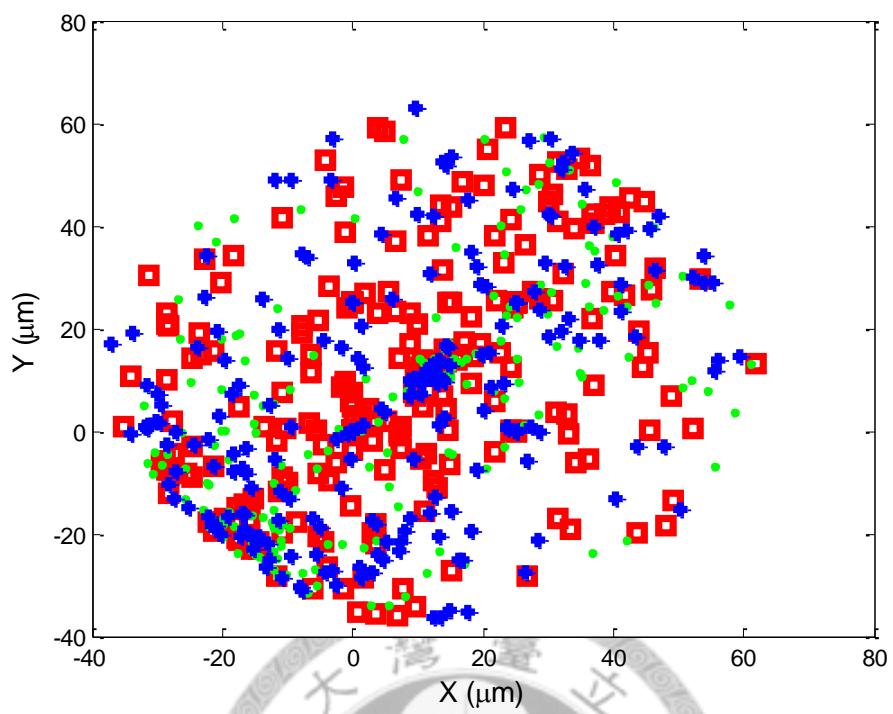


圖 4-133 第一對實驗之實驗組第 5 組四聯電極訊號定位圖

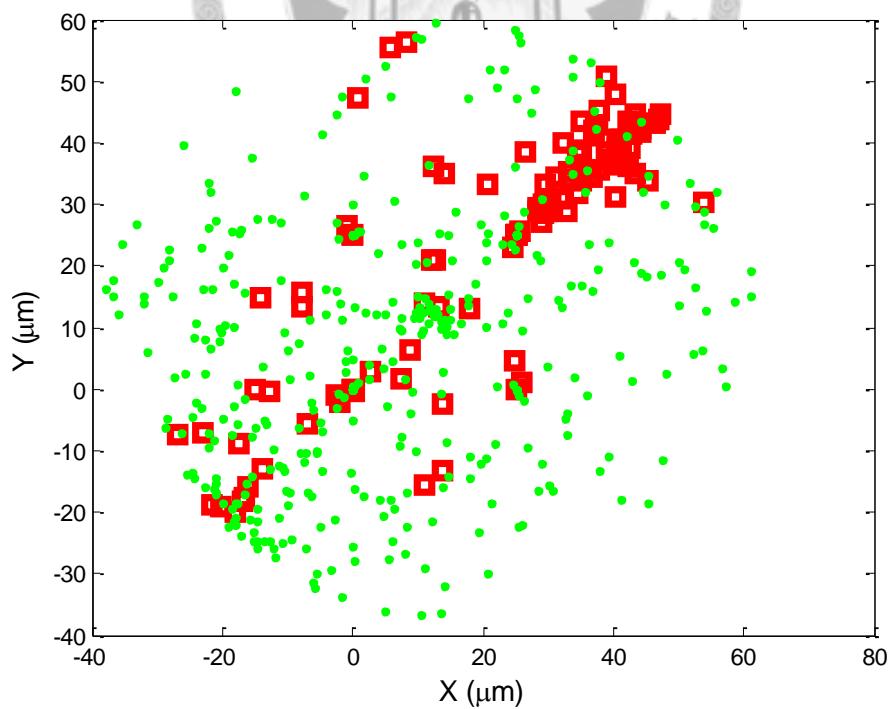


圖 4-134 第一對實驗之控制組第 5 組四聯電極訊號定位圖

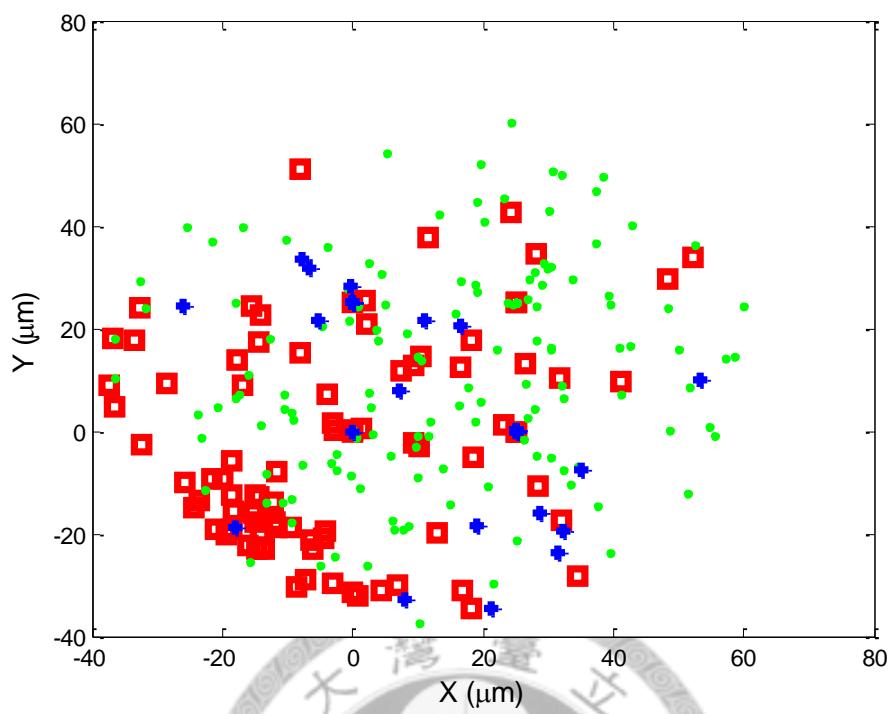


圖 4-135 第一對實驗之實驗組第 6 組四聯電極訊號定位圖

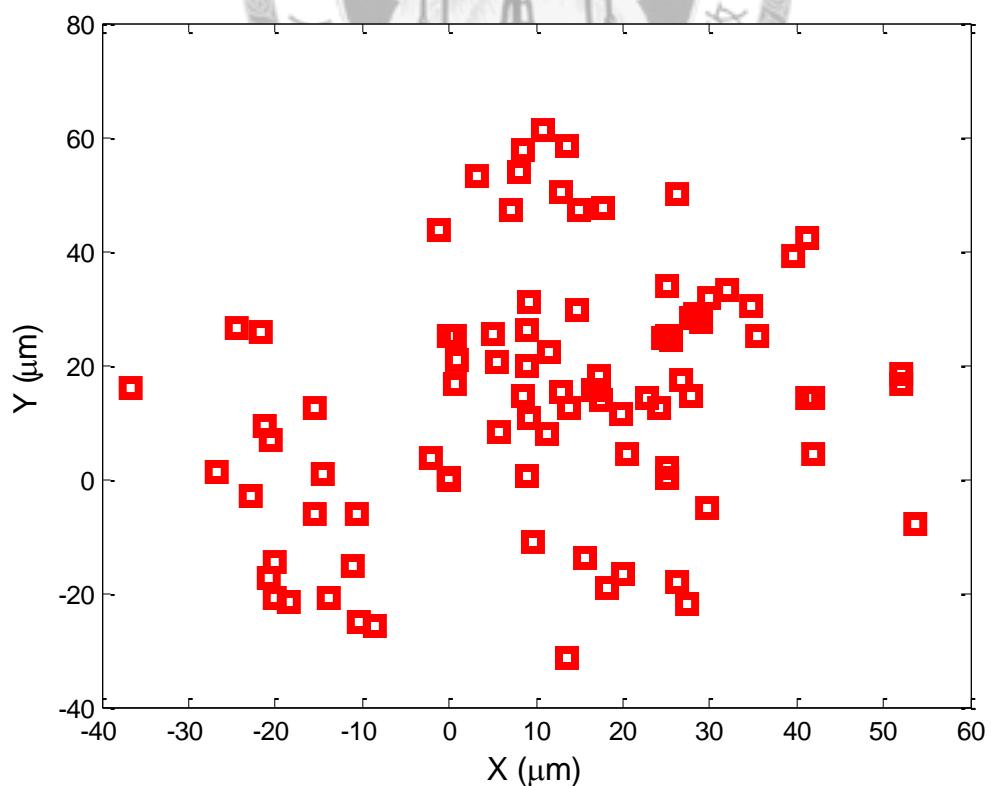


圖 4-136 第一對實驗之控制組第 6 組四聯電極訊號定位圖（只看得見一群）

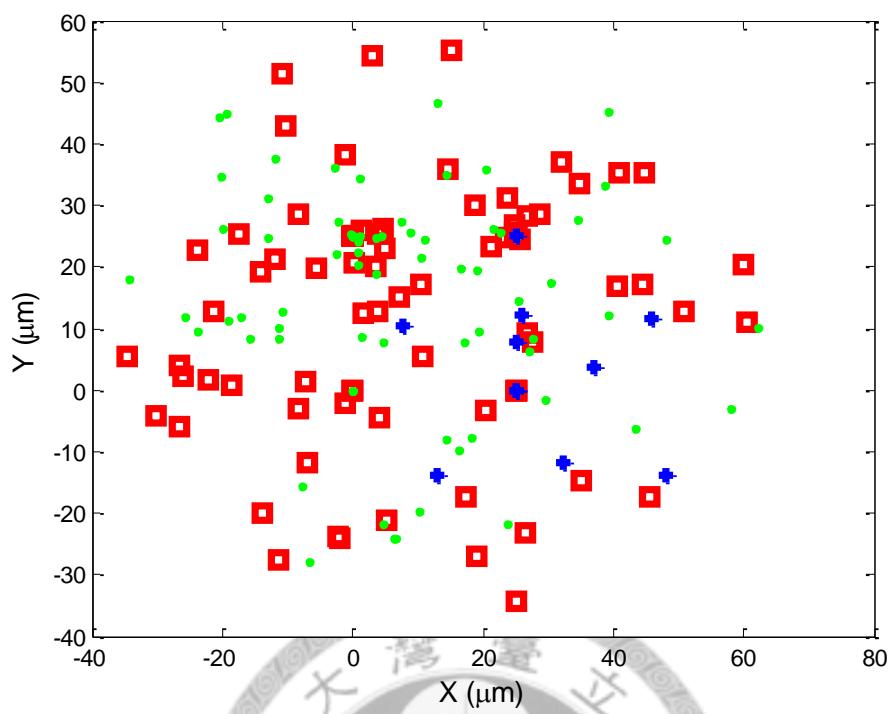


圖 4-137 第一對實驗之實驗組第 7 組四聯電極訊號定位圖

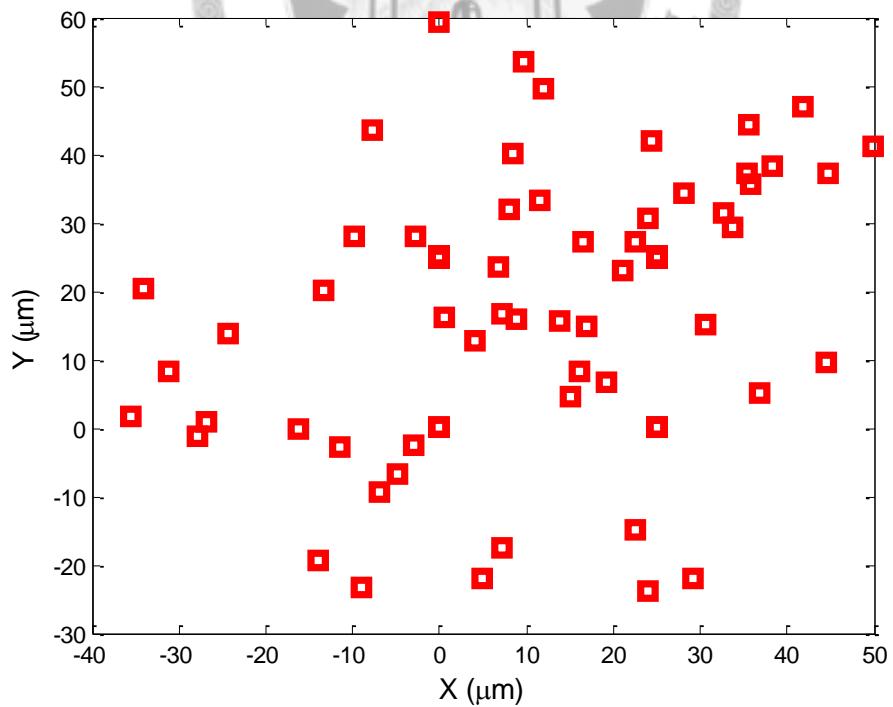


圖 4-138 第一對實驗之控制組第 7 組四聯電極訊號定位圖

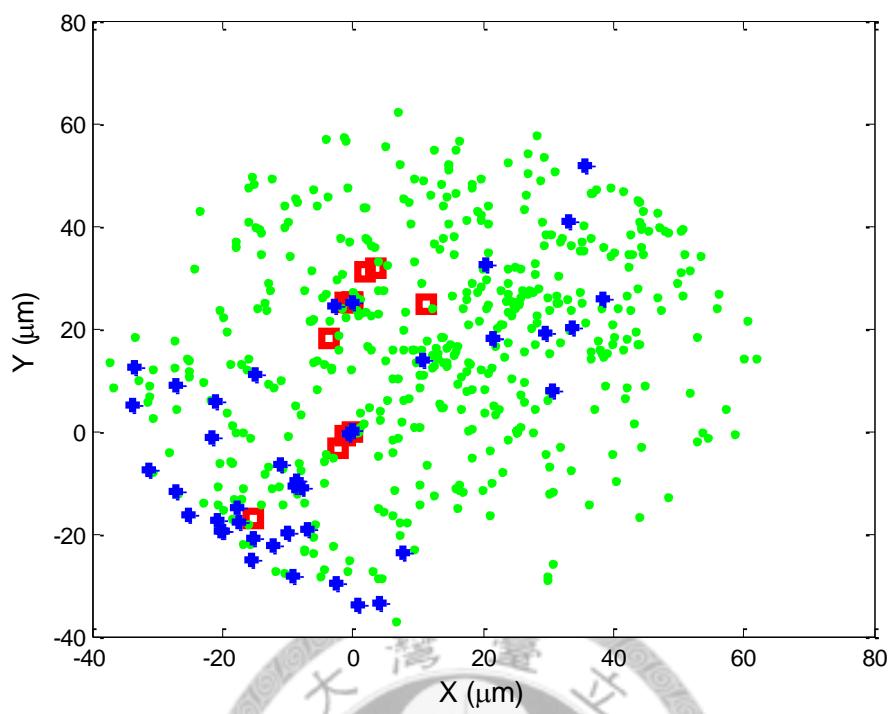


圖 4-139 第一對實驗之實驗組第 8 組四聯電極訊號定位圖

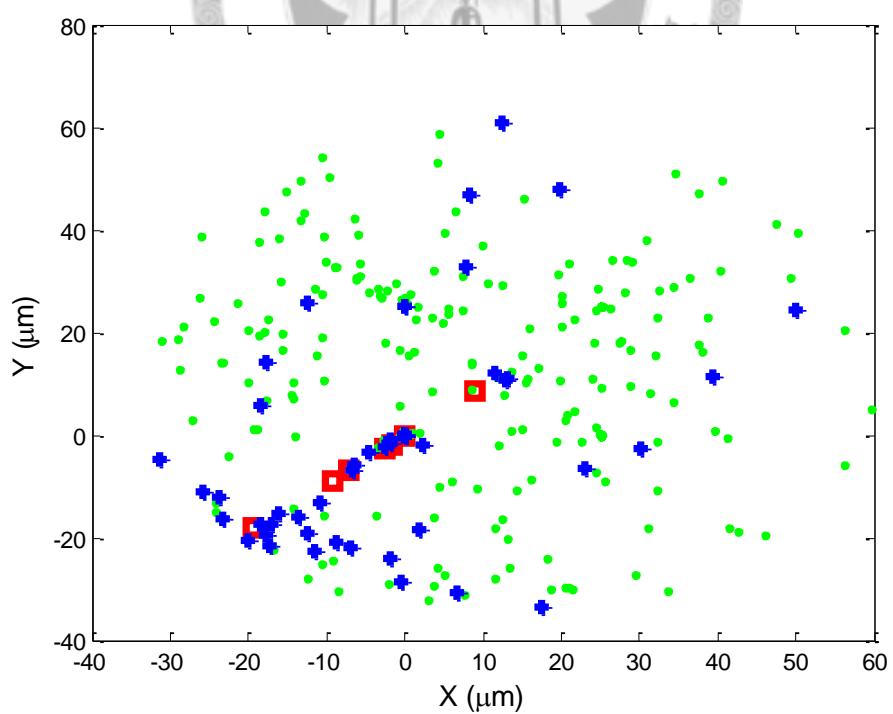


圖 4-140 第一對實驗之控制組第 8 組四聯電極訊號定位圖

第五章 結論與建議

5.1 結論

本論文的研究目的在於神經動作電位分群，解構一段時間序列上所有的神經動作電位，最後復歸同群神經動作電位，由動作電位序列（spike train）表現在時間域上的順序，有助於解析神經訊號傳遞所隱含的意義，換句話說，生物體的制動器官和外界感應，無不是由大腦所啟動和接收，而連結兩方的語言文字就由神經訊號來扮演。本研究主要有兩個區塊：分群演算法及神經元定位。分群演算法又可分成三個部分：前處理、特徵擷取以及分群演算。前處理基於四聯電極模型，4根電極間會有線性比例關係，同時需考量保留足夠的數量以做分群，模擬實驗發現線性度不可過於嚴格，中度低相關以上皆可被接受，而實際訊號中的分群實驗亦顯示線性係數-0.4 以上，可保留 60% 到 90% 的訊號數量，而線性度係數-0.4 以下的訊號則判定差異过大而刪除，以維持演算法的穩定。四聯電極保存了波形解析度和空間解析度，可做為兩種特徵，經過特徵的前處理，消去自然的高頻，突出人工高頻，觀察實驗訊號的高頻雜訊，刪去約 2000 Hz 之後的雜訊，可消去波形抖動，而人工高頻可從低頻處獲取，突出低頻轉折處，此由微分法後加權加入原本的波形中，由實驗的經驗所得，加權倍數為 10 倍可由人眼看出明顯差別，且在分群後準確率提升 3~10%。

做為特徵擷取最後步驟的 PCA，主要有兩個目的，第一，降低維度，為的是避免高維度低資料量帶來的分群樣本不足；第二，取得波形特徵和空間特徵，波形特徵做為分群演算依據的相似度矩陣，而空間特徵則做為相似度矩陣的加權之用，由模擬實驗可知 LDPCA 特徵的確較其它特徵穩定，而且隨 SNR 提升，LDPCA 特徵也使分群演算法達到高準確率的分群。

做為無人工全自動分群的研究，我們選擇 AP 演算法執行無監督式分群演算，AP 演算法有一項重要的參數需要調整，即使避免數值振蕩的 damping factor，由模擬實驗結果建議，選擇 0.6~0.8 之間的數值較佳。而 k-means 分群準確度有可能超越 AP，但 k-means 却無法自決真正的群數，得由分群指標給出建議，由實驗可知分群指標結果會令 k-means 的群數選擇偏低，而且分群準確性不隨 SNR 提升而穩定改善。相較之下，AP 演算法能給出高準確率，而且隨 SNR 上升而穩定提升，大約當 $\text{SNR} > 8 \text{ dB}$ 後，準確率維持在 90% 以上，而在較低的 SNR 下 ($3\text{--}6 \text{ dB}$)，也有將近七成多的準確率。故 AP 的優點在於全自動分群，分群準確率、穩定性高。而實際應用於小鼠腦內訊號，經過前處理和特徵擷取後，分群演算法給出了 1~6 群的建議，一般而言 n 個訊號數量最多有 \sqrt{n} 群，而且 6 群以內符合實驗人員的經驗法則。

而分群的結果可以提供各別神經元的時間序列，我們採用指數機率模型模擬發射訊號之時間間隔，並以真實訊號決定平均之發射頻率，頻率在 50 Hz 以上，參數推估錯誤率大約是在 20% 以內。若可以從分群的結果推估一顆神經元的發射頻率，那麼在未來將可以進一步做為描述控制動物行為的模型。

最後本論文提供了共平面電極訊號源探測法，並進一步使用目標函數修正定位法，使得定位座標所產生的群聚效應更明顯，但目標函數所修正的結果，會令更多座標點落出偵測極限範圍外，在低 SNR 的情況下，約莫丟失 40% 的訊號；在均方根差值的比較上，隨 SNR 上升更快減少其均方根差；而虛擬位移的偏移量在低 SNR ($\sim 10 \text{ dB}$) 時偏移量幾乎和均方根差無關，無論是何種偏移量，一般定位法及目標函數修正定位法都在 $30\text{--}35 \mu\text{m}$ 左右。目標函數修正定位法是一個較佳的定位法，但需要注意不宜分析數目較少的訊號。

5.2 建議

本研究期望發展一完整擷取高辨識度特徵並全自動分群的演算法流程，以及嘗試解決共平面電極無法定位訊號源的困難，其中各有需要改進及克服的目標：

- (1) 實際腦內環境十分複雜，而且神經元放電的相關性不高，訊號源和電極之間，有許多干擾，包括介質分布不一，介電係數不均，其它細胞的阻隔，因此本研究之腦內訊號傳輸模型並不十分真實，若能發展細部描繪腦內環境的模型，將會使得演算法更加可靠。
- (2) 前處理只依靠線性度並不足夠，而且在雜訊干擾下難以裁決係數閾值，以使得保留適合的訊號以及數量，而特徵前處理可以認識到頻域分析的優點，甚至可以在頻域尋找特徵，例如：小波分析，至少有 2 維的時間-頻率資訊，應更能改善目前的空間特徵。空間特徵雖說可做為波形相似度的加權因子，但並不十分有效，最主要就是對於腦內環境模型的假設過於簡易，以及雜訊干擾，空間特徵並不十分顯著。
- (3) PCA 雖然在降維和空間、波形特徵擷取方面有許多幫助，但 PCA 最多只有線性的描述，期望能找到非線性的數學方法，並兼顧 PCA 的優點。
- (4) AP 演算法主要決定群數的參數因子在於優先權因子，在空間特徵不夠準確的條件下，相似度矩陣只能提供距離此一維的解析度，故需要再強化優先權因子的選擇。

參考文獻

1. 左明雪。2003。細胞和分子神經生物學。初版。台北：藝軒。
2. 張恒維。2008。小鼠神經動作電位四聯電極訊號分群演算法之研究。碩士論文。台北：國立臺灣大學生物產業機電工程學研究所。
3. Bartlett M. S., H. M. Lades, and T. J. Sejnowski. 1998. Independent component representations for face recognition. In "Proc. of the SPIE: Conference on Human Vision and Electronic Imaging III". 528-539.
4. Bellman, R. E. 1961. Adaptive Control Processes. Princeton, New Jersey. Princeton University Press.
5. Bourke, P. 1998. Generating noise with different power spectra laws. Available at: <http://local.wasp.uwa.edu.au/~pbourke/fractals/noise/>. Accessed 10/10 2009.
6. Brock, L. G., J. S. Coombs, and J. C. Eccles. 1952. The recording of potentials from motoneurones with an intracellular electrode. Journal of Physiology. 117(4): 431-460.
7. Buzsáki, G. 2004. Large-scale recording of neuronal ensembles. Nature Neuroscience. 7(5): 446-51.
8. Campbell, N. A., J. B. Reece, L. G. Mitchell, and M. R. Taylor. 2003. Biology: Concepts and Connections. 4th ed. San Francisco: Benjamin Cummings.
9. Chandra, R., and L. M. Optican. 1997. Detection, classification, and superposition resolution of action potentials in multiunit single-channel recordings by an on-line real-time neural network. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 44(5): 403-412.
10. Chelaru, M. I., and M. S. Jog. 2005. Spike source localization with tetrodes. Journal of Neuroscience Methods. 142(2): 305-315.
11. Davies, D. L., and D. W. Bouldin. 1979. A cluster separation measure. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 1(2): 224-227.
12. Dayan, P., and L. F. Abbott. 2001. Theoretical Neuroscience. Massachusetts: The MIT Press.
13. Dinning, G. J., A. C. Sanderson. 1981. Real-time classification of multiunit neural signals using reduced feature sets. IEEE Trans Biomed Eng. 28: 804-812.
14. Duda, R. O., P. E. Hart, and D. G. Stork. 2001. Pattern Classification. New York: John Wiley & Sons.
15. Dunn, J. C. 1974. Well-separated clusters and optimal fuzzy partitions. Cybernetics and Systems. 4(1): 95-104.
16. Fee, M. S., P. P. Mitra, and D. Kleinfeld. 1996. Variability of extracellular spike waveforms of cortical neurons. Journal of Neurophysiology. 7(6): 3823-3833.

17. Fred, A. L., and A. K. Jain. 2002. Data clustering using evidence accumulations. In “Proc. of the 16th Int'l Conference on Pattern Recognition”. 4: 276-280.
18. Fred, A. L., and A. K. Jain. 2005. Combining multiple clusterings using evidence accumulation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 27(6): 835-850.
19. Frey, B. J., and D. Dueck. 2007. Clustering by passing messages between data points. *Science* 315(5814): 972-976.
20. Gabbiani, F., and C. Koch. 1998. Principles of spike train analysis. *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks: Chapter 9*. 2nd ed., 313-360. Massachusetts: The MIT Press.
21. Gray, C. M., P. E. Maldonado, M. Wilson, and B. McNaughton. 1995. Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *Neuroscience Methods*. 63(1-2): 43-54.
22. Halliday, D., R. Resnick, and J. Walker. 2000. *Fundamentals of Physics*. 6th ed. New York: John Wiley & Sons.
23. Hubert, L., and P. Arabie. 1985. Comparing partitions. *Journal of Classification*. 2 (1): 193–218.
24. Hulata, E., R. Segev, Y. Shapira, M. Benveniste, and E. Ben-Jacob. 2000. Detection and sorting of neural spikes using wavelet packets. *Physical Review Letters*. 85(21): 4637-4640.
25. Hyvärinen, A., and E. Oja. 2000. Independent component analysis: Algorithms and applications. *Neural Network*. 13(4-5): 411-430.
26. Jog, M. S., C. I. Connolly, Y. Kubota, D. R. Iyengar, L. Garrido, R. Harlan, and A. M. Graybiel. 2002. Tetrode technology: Advances in implantable hardware, neuroimaging, and data analysis techniques. *Neuroscience Methods*. 117(2): 141-152.
27. Jolliffe, I. T. 2002. *Principal Component Analysis*. Springer Series in Statistics, 2nd ed. New York: Springer.
28. Kim, K. H., and S. J. Kim. 2000. Neural spike sorting under nearly 0-dB signal-to-noise ratio using nonlinear energy operator and artificial neural-network classifier. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 47(10): 1406-1411.
29. Kohavi, R., and F. Provost. 1998. Glossary of terms. *Machine Learning*. 30(2-3): 271-274.
30. Kohonen, T. 1982. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics*. 43(1): 59-69.
31. Kohonen, T. 1988. *Self-Organization and Associative Memory*. Springer Series in Information Sciences. 2nd ed. New York: Springer.

32. Lee, C. W., H. Dang, and Z. Nenadic. 2007. An efficient algorithm for current source localization with tetrodes. In Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1282-1285.
33. Lemon, R. 1984. Methods for neuronal recording in conscious animals. IBRO Handbook Series: Methods in the Neurosciences, Vol. 4. New York: John Wiley & Sons.
34. Letelier, J. C., and P. P. Weber. 2000. Spike sorting based on discrete wavelet transform coefficients. *Neuroscience Methods*. 101(2): 93-106.
35. Lewicki, M. S. 1998. A review of methods for spike sorting: The detection and classification of neural action potentials. *Network*. 9(4): 53-78.
36. Lodish, H. F., D. Baltimore, A. Berk, L. Zipursky, P. Matsudaira, and J. E. Darnell. 1999. *Molecular Cell Biology*. 3rd ed. New York: W. H. Freeman Company.
37. MacQueen, J. B. 1967. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. *Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. Berkeley, University of California Press. 1: 281-297.
38. McNaughton, B. L., J. O'Keefe, and C. A. Barnes. 1983. The stereotrode: A new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit records. *Neuroscience Methods*. 8(4): 391-7.
39. Modenesi, M. V., M. C. A. Costa, A. G. Evsukoff, and N. F. F. Ebecken. 2006. Parallel Fuzzy c-Means Cluster Analysis. *Proceedings of the 7th VECPAR*. 4395: 52-65.
40. Mtetwa, N., and L.S. Smith. 2006. Smoothing and thresholding in neuronal spike detection. *Neurocomputing*. 69(10-12): 1366-1370.
41. Pakhira, M. K., S. Bandyopadhyay, and U. Maulik. 2004. Validity index for crisp and fuzzy clusters. *Pattern Recognition*. 37(3): 487-501.
42. Pearson, K. 1901. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philosophical Magazine*. 2(6): 559–572.
43. Rall, W. 1962. Electrophysiology of a dendritic Neuron Model. *Biophys. J.* 2: 145-167.
44. Rand, W. M. 1971. Objective criteria for the evaluation of clustering methods. *Journal of the American Statistical Association*. 66: 846-850.
45. Schuster, H. G., and W. Just. 2005. *Deterministic Chaos*. 5th ed. New York: John Wiley & Sons.
46. Smith, L. S., and N. Mtetwa. 2007. A tool for synthesizing spike trains with realistic interference. *Neuroscience Methods*. 159(1): 170-180.
47. Stone, J. V. 2004. *Independent Component Analysis*. Massachusetts: The MIT Press.

48. Takahashi S., Y. Anzai., and Y. Sakurai. 2003. A new approach to spike sorting for multi-neuronal activities recorded with a tetrode—how ICA can be practical. *Neuroscience Research.* 46(3): 265-272.
49. Vogelstein, R. J., K. Murari, P. H. Thakur, C. Diehl, S. Chakrabarty, and G. Cauwenberghs. 2004. Spike sorting with support vector machines. *Proceedings of 26th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* 1: 546-549.
50. Wang, K., J. Zhang, D. Li, X. Zhang, and T. Guo. 2007. Adaptive affinity propagation clustering. *Acta Automatica Sinica.* 33(12): 1242-1246.
51. Weiss, N. A. 2002. *Introductory Statistics.* 6th ed. Boston: Addison-Wesley.
52. Wu, S., A. W. -C. Liew, H. Yan, and M. Yang. 2004. Cluster analysis of gene expression data based on self-splitting and merging competitive learning. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine.* 8(1): 5-15.
53. Xu, R., and D. Wunsch II. 2005. Survey of clustering algorithms. *IEEE Transactions on Neural Networks,* 6(3): 645-678.
54. Yen, C. C., W. C. Shann, C. T. Yen, and M. L. Tsai. 2009. Spike sorting by a minimax reduced feature set based on finite differences. *The Journal of Physiological Sciences.* 59(2): 143-147.
55. Yow, K. C., and R. Cipolla. 1997. Feature-based human face detection. *Image and Vision Computing.* 15(9): 713-735.

