
UFABC

Neurociências e Cognição
CMCC

PROJETO DE MESTRADO

**Caracterização da atividade eletrofisiológica
pré-frontal durante aprendizado temporal a
partir de técnicas de aprendizado de máquina**

Aluno Estevão Uyrá Pardillos Vieira
 e-mail: estevao.vieira@usp.br

Orientador Prof. Dr. Marcelo Bussoti Reyes

Subáreas Neurofisiologia, Análise de sinais biológicos, Análise de Dados

palavras-chave: *Aprendizado de máquina, eletrofisiologia.*

Resumo

Desde a sincronização de diferentes entradas sensoriais até a regulação de ciclos hormonais, a estruturação temporal de múltiplos processos tem um papel central na organização de sistemas biológicos, sendo essencial para adaptação e sobrevivência dos seres vivos. Diversos estudos têm investigado as bases neurais desses processos, encontrando diferentes tipos de neurônios e regiões cerebrais envolvidas, mas não há ainda consenso quanto à forma como se dá a representação do tempo e a utilização dessa representação no cérebro. O trabalho atual se aproveita de uma tarefa de intervalo temporal na qual todo o processo de aprendizagem ocorre em apenas uma sessão, e tem como objetivo estudar a evolução dos códigos temporais no córtex pré frontal (PFC) durante todo o processo de aprendizado e cumprimento da tarefa.

1 Introdução

Mecanismos de mensuração temporal são encontrados em diversos seres vivos, sejam humanos, pássaros, peixes ou plantas [4]. Formas rudimentares de estimação temporal, inicialmente atreladas a ritmos externos(ciclos circadianos) estão entre as primeiras competências surgidas evolutivamente em sistemas biológicos [19], e são teorizadas como constituintes de outras modalidades cognitivas como a tomada de decisão e a memória episódica [14].

Grande parte dos comportamentos humanos do cotidiano são indissociáveis de um componente temporal ou rítmico [3]. Seja na decisão de acelerar ou breicar em um semáforo amarelo, na organização motora simples de movimentos como andar ou correr, ou complexa do discurso falado e da performance musical, processamentos computacionais operam temporalmente estruturados para uma execução correta[2].

O estudo experimental da percepção temporal remonta décadas.[5, 21, 22]. Desde então, uma série de resultados mostra que animais são capazes de medir períodos de tempo, de forma que os intervalos estimados seguem a propriedade escalar, manifestando a lei de Weber para o tempo[7]. Apesar da aplicação de técnicas eletrofisiológicas ser recente, diversos correlatos neurais já figuram como áreas de interesse nesses processos, entre elas o Tálamo[12] , Córtex Pré Frontal (PFC) [10], Estriado [16], Hipocampo (HPC) [15] e Córtex Entorrinal[13].

Não há consenso quanto à forma de codificação do tempo no cérebro, o que ainda é uma questão em aberto. Alguns padrões de atividade neural já foram entretanto estabelecidos como correlatos de intervalos temporais, tanto a nível de neurônios únicos, como células de tempo (*time cells*) e células rampa (*ramp cells*), quanto a nível de populações, como trajetórias no espaço de fase. Dentro de um intervalo, cada célula de tempo possui seu pico de ativação em um momento específico, como um campo receptivo no tempo, de forma que o intervalo como um todo é coberto pelo conjunto, de maneira semelhante a como as células de lugar mapeiam um espaço[6]. As células rampa, por outro lado, têm atividade crescente durante todo o intervalo, gerando um grafico de taxa de ativação por tempo em formato de rampa[23]. As codificações do tempo em células rampa e células de tempo se encai-

xam ambas como casos particulares da noção mais geral de trajetória no espaço de fases da população[8], que pode ter como variáveis de estado as taxas de spike para cada neurônio. Essa representação possibilita capturar, além das dinâmicas citadas acima, outras que sejam covariantes por natureza. Para tanto, são necessárias técnicas que se aproveitem da múltipla dimensionalidade dos dados, em contraste às técnicas univariáveis. Para o animal, é portanto possível extrair informações temporais utilizando a atividade de um único neurônio rampa, de forma a guiar seus comportamentos sensíveis ao tempo. Através de um código distribuído, dependente de atividade coletiva, populações de células de tempo (e outras populações com trajetórias temporalmente regulares) podem cumprir a mesma finalidade.

Técnicas de aprendizado de máquina vêm sendo aplicadas recentemente para detecção de características e padrões em dados neurais tanto de EEG[18] e fMRI[9] quanto de Single Unit Recording[1]. Em estudos de aprendizado temporal o tempo é decodificado a partir de medidas de populações neuronais, coletadas somente em animais já treinados, como por exemplo em Bakhurin et al.[1]. Até onde vai nosso conhecimentos, não existem trabalhos que meçam a regularidade temporal ao longo do aprendizado, o que é possível no paradigma experimental DRRD, elaborado pelo grupo[17].

A evolução do código temporal durante o aprendizado de tarefas de intervalos temporais ainda não é bem conhecida, e sua melhor compreensão configura um importante passo na direção do entendimento dos mecanismos de estruturação temporal dos processos cognitivos.

2 Objetivos

Avaliar a atividade neural no córtex pré frontal de ratos durante a execução da tarefa comportamental DRRD, com a finalidade de compreender os mecanismos da codificação do tempo e como a atividade neural se altera durante o aprendizado. De maneira específica, os objetivos são:

- Analisar as correlações entre o desempenho do animal na tarefa e a performance da decodificação dos sinais captados do animal.

1. Treinar modelos preditivos em subconjuntos dos dados coletados.
2. Decodificar os instantes da tarefa a partir das taxas de disparo neuronais, usando os modelos preditivos.
3. Medir a qualidade da decodificação (i.e. quão bem representado é o tempo pela atividade neural do PFC).

3 Materiais e Métodos

3.1 Conjunto de dados

O conjunto de dados foi coletado durante uma tarefa de DRRD modificada, conforme descrito por Miranda[17], e além dos dados eletrofisiológicos foram registrados os instantes de entrada e saída do animal no nosepoke. As medidas foram separadas em épocas de duração entre 100 e 2000ms, correspondentes ao tempo entre a entrada e a saída do animal no Nose Poke.

- 4 Ratos Wistar machos
 - Potencial de campo local de 32 eletrodos
 - * Taxa de amostragem 25kHz
 - * Implantados no cortex pré-frontal
 - Dados processados via Spike-sorting
 - * Média de 40 neurônios por animal
 - * Mesmos neurônios medidos ao longo de todo o experimento

Além dos dados citados acima, um novo conjunto será coletado no qual os animais estarão sujeitos a manipulação farmacológica, pela administração local (no cortex pré frontal) de agonistas e antagonistas do receptor dopaminérgico D1. Esse novo conjunto de dados passará pelas mesmas análises, propostas a seguir.

3.2 Métodos de análise

Os métodos de análise do presente trabalho serão desenvolvidos na linguagem Python e no software MATLAB, a partir de rotinas prontas e algoritmos desen-

volvidos pelo aluno. Sempre que se fizer necessário, iremos atualizar ou propor novos métodos de análise.

3.2.1 Decodificação de tempo

Para a avaliação do código temporal a partir dos dados de spike, será seguido o framework a seguir, proposto por Bakhurin et al.[1], e os métodos adiante. Sempre que se fizer necessário, iremos atualizar ou propor novos métodos de análise.

1. Pré-processamento

- (a) Seleção das trials com duração maior que um segundo.
- (b) Separação do subconjunto de trials de interesse (Inicio: 100 primeiras, Fim:100 ultimas)
- (c) Convolução dos dados de spike com uma gaussiana de desvio padrão 50ms. (Transformação spike medido \rightarrow densidade de probabilidade)
- (d) Fracionamento dos primeiros 1s de cada trial em 10 bins de 100ms. (Transformação spikes \rightarrow taxa de disparo)

2. Busca em grid (*Grid Search*) pelos parâmetros C e γ do modelo Support Vector Machine (SVM) que possuem melhor desempenho nos dados (total de $17 \times 20 \times 5 = 1700$ testes).

- Parâmetro C com alcance entre 1 e 17 (passo de 1, 17 valores).
- Parâmetro γ com alcance entre 0.005 e 0.1 (passo de 0.005, 20 valores).
- Para cada combinação de parâmetros, determinar o desempenho via 5-fold cross validation usando a medida de acurácia.
- Os modelos de SVM multiclasse são ajustados usando método um-contra-um.

3. Geração e ajuste(*fit*) dos modelos.

- (a) Para cada trial de interesse, geração de 30 conjuntos de treino que não a contenham, cada um com 80 trials escolhidas aleatoriamente sem reposição (validação cruzada de markov).
- (b) Para cada trial de interesse, criação de 30 modelos SVM, com os parâmetros escolhidos via busca em grid, e ajuste de cada modelo com um dos conjuntos de treino gerados acima.

4. Decodificação e medida de performance

- (a) Classificação das trials utilizando os respectivos modelos
- (b) Cálculo da correlação entre classificações reais e previstas

Para comparar a representação do tempo entre as trials iniciais e as finais, serão executadas três medidas de performance: as últimas e as primeiras trials serão analisadas seguindo o formato acima, e uma análise de modelos contrários (i.e. classificar trials do início usando modelos ajustados às trials finais e vice versa). Essas medidas permitirão comparar não só a qualidade da representação do tempo, mas também a semelhança entre as formas de codificação iniciais e finais.

Uma análise mais da evolução do código temporal será feita pela comparação trial a trial da performance do decodificador ajustado às trials finais.

Em segunda investigação, o passo 1d (geração de taxas de disparo) será substituído pelo fracionamento de cada trial i de duração t_i completa em 10 bins de tamanho $\frac{t_i}{10}$, para avaliação da existência de efeitos de dilatação e compressão nos códigos neurais de tempo.

3.3 Cronograma

O cronograma abaixo segue os códigos a seguir:

I - Revisão da literatura

II - Disciplinas

III- Decodificação e performance

IV - Elaboração de novas análises

V - Programação e aplicação das análises criadas

VI - Redação de manuscritos para publicação e relatórios

	Bimestre											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I	X	X			X	X			X	X	X	
II	X	X	X	X								
III		X	X						X	X		
IV			X	X			X	X				
V				X	X		X	X	X			
VI	X				X	X					X	X

Referências

- [1] Bakhurin, Konstantin I., et al. "Differential encoding of time by prefrontal and striatal network dynamics." *Journal of Neuroscience* 37.4 (2017): 854-870.
- [2] Buetti, Domenica, and Dean V. Buonomano. "Temporal perceptual learning." *Timing & Time Perception* 2.3 (2014): 261-289.
- [3] Buhusi, Catalin V., and Warren H. Meck. "What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing." *Nature Reviews Neuroscience* 6.10 (2005): 755-765.
- [4] Cashmore, Anthony R. "Cryptochromes: enabling plants and animals to determine circadian time." *Cell* 114.5 (2003): 537-543.
- [5] Catania, A.C. Reinforcement schedules and psychophysical judgments: a study of some temporal properties of behavior. In: Schoenfeld, W.N. (Ed.), *The Theory of Reinforcement Schedules*. Appleton Century Crofts, New York (1970), pp. 1-42.
- [6] Eichenbaum, Howard. "Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories." *Nature reviews. Neuroscience* 15.11 (2014): 732.
- [7] Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological review*, 84(3), 279.
- [8] Hass, Joachim, and Daniel Durstewitz. "Time at the center, or time at the side? Assessing current models of time perception." *Current Opinion in Behavioral Sciences* 8 (2016): 238-244.
- [9] Haynes, John-Dylan, and Geraint Rees. "Decoding mental states from brain activity in humans." *Nature reviews. Neuroscience* 7.7 (2006): 523.
- [10] Kim, J., Jung, A. H., Byun, J., Jo, S., & Jung, M. W. . Inactivation of medial prefrontal cortex impairs time interval discrimination in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (2009), 3, 38.
- [11] King, J. R., and S. Dehaene. "Characterizing the dynamics of mental representations: the temporal generalization method." *Trends in cognitive sciences* 18.4 (2014): 203-210.
- [12] Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., & Ono, T. . Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature*, 412(6846) (2001), 546-9.
- [13] Kraus, B. J., Brandon, M. P., Robinson, R. J., Connerney, M. A., Hasselmo, M. E., & Eichenbaum, H. During Running in Place, Grid Cells Integrate Elapsed Time and Distance Run. *Neuron* (2015), 88(3), 578-589.

- [14] Maniadakis, Michail, and Panos Trahanias. "Time models and cognitive processes: a review." *Frontiers in neurorobotics* 8 (2014).
- [15] Meck, W. H., Church, R. M., & Olton, D. S. Hippocampus, time, and memory. *Behavioral Neuroscience* (1984), 98(1), 3–22.
- [16] Mello, G. B. M., Soares, S., & Paton, J. J. A Scalable Population Code for Time in the Striatum. *Current Biology* (2015), 25(9), 1113–22.
- [17] Miranda, D.H., Efeitos da Manipulação de Receptores Dopaminergicos na Percepção Temporal em Ratos. 2014. 65. Dissertação Universidade Federal do ABC.
- [18] Müller, Klaus-Robert, et al. "Machine learning for real-time single-trial EEG-analysis: from brain-computer interfacing to mental state monitoring." *Journal of neuroscience methods* 167.1 (2008): 82-90.
- [19] Paranjpe, Dhanashree A., and Vijay Sharma. "Evolution of temporal order in living organisms." *Journal of Circadian Rhythms* 3.1 (2005): 7.
- [20] Pedregosa, Fabian, et al. "Scikit-learn: Machine learning in Python." *Journal of Machine Learning Research* 12.Oct (2011): 2825-2830.
- [21] Roberts, S., Church, R. M. Control of an internal clock. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* (1978), 4(4), 318–337.
- [22] Roberts, S. Isolation of an internal clock. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes* (1981), 7(3), 242–68.
- [23] Tiganj, Zoran, et al. "Sequential Firing Codes for Time in Rodent Medial Prefrontal Cortex." *Cerebral Cortex* (2016).