Historicamente, estudos de lesões com alvo preciso têm sido o padrão-ouro para

estabelecer relações causais entre regiões neurais e funções cognitivas, para

exemplo, estudos que mostram o envolvimento do hipocampo no reconhecimento e

memórias contextuais de medo [[1](https://translate.googleusercontent.com/translate_f), [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)] Ferramentas modernas, como opto- e quimio-genética permitem

essas perturbações têm efeitos reversíveis e são direcionados a geneticamente específicos

células especificadas

No entanto, para muitos circuitos neurais, as hipóteses emergentes ligam

funções para padrões específicos de atividade ou modos de representação de informações que

estão presentes em períodos distintos e limitados no tempo. Testes causais dessas hipóteses

requerem a capacidade de interagir com o cérebro em circuito fechado - detectando e perturbando

atividade neural apenas nos momentos desejados. Em alguns casos, os padrões de interesse são

breves ”eventos de conjunto” tendo apenas duração inferior a um segundo. Assim, a fim de modular

informações contidas nesses padrões, eles devem ser detectados não apenas com alta

precisão, mas também baixa latência.

Sistemas de loop fechado para detectar e perturbar padrões temporalmente distintos de

atividade neural, obrigatoriamente, combina algoritmo (ou seja, software) e computacional

Componentes de hardware.

Existem três desafios principais para análises em nível de sistema. Primeiro, aquisição de dados de código fechadoas plataformas limitam a capacidade de entender ou explorar todo o pipeline de processamento de dados.Em segundo lugar, as explorações de parâmetros durante os experimentos in vivo em andamento são limitadas pelonatureza finita dos implantes neurais e cooperação animal. Finalmente, as propriedades desinais neurais são resistentes às teorias clássicas de detecção que dependem de“Sinal” e “ruído”.

Apresentamos um sistema de código aberto que desenvolvemos para detectar ondulações de ondas agudas(SWRs) - breves períodos de oscilação elevada de 150-250 Hz no potencial de campo local(LFP) que são proeminentes na área CA1 do hipocampo - e desencadeiam perturbaçõesde atividade contínua (por exemplo, silenciando a atividade via estimulação optogenética do hipocampoárea CA3 ou estimulação elétrica das fibras comissurais do hipocampo ventral). Tal sistemas foram recentemente desenvolvidos e usados ​​para investigar a significância causal deatividade neural durante SWRs na aprendizagem, consolidação e memória de trabalho

Para a parte in vivo do nosso estudo, um rato Long Evans macho (Charles River

Laboratórios) foi implantado com uma matriz de micro-drive com ajuste independente

tetrodos (coordenadas do implante -3,66 mm AP e 2,4 mm ML em relação ao bregma)

a captação de atividade neural mínima foi usada como um dispositivo digital

referência e subtraído de todos os tetrodes.

Nossa arquitetura de sistema experimental, representada na Figura [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_f), é um sistema de circuito fechado

começando com a aquisição de dados e terminando com um pulso digital acionado em tempo real

Detecção SWR. Este pulso pode ser usado para desencadear um mecanismo de interrupção de ondulação (por exemplo,

fibra optogenética ou estimulador de corrente bifásica). Os dados são passados ​​através de um palco para

uma unidade de aquisição de dados Open Ephys ou SpikeGadgets, que faz interface com um software

suite, Trodes, para a qual desenvolvemos um módulo de detecção de SWR. Após a detecção de um

Evento SWR, o módulo dispara uma estimulação com um pulso digital via Ethernet-

microcontrolador BeagleBone Black conectado.

Os dados LFP de aquisição de dados são coletados por meio de tetrodos que se conectam a um

headstage que digitaliza o sinal LFP analógico bruto por meio de um analógico para digital integrado

conversor. Este sinal digitalizado é então transmitido a um computador para exibição e / ou

processamento de sinal posterior

Gatilhos de processamento e estimulação de dados - um modelo cruzado, de código aberto

pacote de software da plataforma disponível em SpikeGadgets ([spikegadgets.com/software/](https://translate.google.com/translate?hl=pt-BR&prev=_t&sl=en&tl=pt&u=http://spikegadgets.com/software/trodes.html)

[trodes.html](https://translate.google.com/translate?hl=pt-BR&prev=_t&sl=en&tl=pt&u=http://spikegadgets.com/software/trodes.html)) para aquisição de dados neurais e interação e controle experimental—

foi usado para coleta de dados e processamento de sinal. O software é escrito em QT / C ++

habilitando vários aplicativos em tempo real

Conforme ilustrado no lado esquerdo da Figura 2, Trodes é um processo multi-threaded com threads fazendo interface com a unidade de aquisição de dados eenvio de dados para exibição e registro em tempo real (Figura 1 etapa 3).

O thread do Stream Processor então envia os dados filtrados conforme solicitado pelos conectadosmódulos (via UDP no nosso caso). A comunicação e as transferências de dados são tratadas viaQthreads e sinais e slots QT. Esta estrutura modular facilita o tempo real personalizadoaplicações como várias formas de dados (sinais elétricos de banda larga, dados de pico, animaisposição, etc.) podem ser enviados para os processos do módulo usando Trodes

Assim que canais suficientes relatarem detecções de ondulação dentro de um certo tempo

requisito (15 ms para nossos experimentos) para o Stimulation Handler, um segmento separado

inicia a estimulação comunicando-se com um microcontrolador BeagleBone Black por

Ethernet. O microcontrolador emite um pulso digital de 3,3 Volt para uma quantidade especificada pelo usuário

de tempo (100 microssegundos neste estudo) para acionar um mecanismo de interrupção para

intervenção em loop.

Detecção canônica de ondulação Pós-gravação, eventos de ondulação foram definidos emtetrodes que exibiam características da área CA1 do hipocampo. Especificamente,o LFP gravado em um dos canais do tetrode selecionado (mesmo sujeito adetecção online para nossa análise em tempo real) primeiro teve uma referência digital subtraída.Este sinal foi então filtrado em banda LFP com um infinito passa-baixo de Bessel de 400 Hz de 2 torneirasfiltro de resposta ao impulso (IIR) (da Trodes).

Posteriormente, o sinal foi dizimado e

banda ondulada filtrada com um filtro de 25 torneiras (150–250 Hz, passagem de banda FIR usando Hamming

janela). A filtragem de banda ondulada foi feita usando um caminho de avanço e reverso no tempo,

resultando em um atraso de grupo líquido zero (mudança de tempo da filtragem) e uma duplicação do

o filtro efetivo muda para 50. A potência instantânea do sinal filtrado da banda ondulada

foi então calculado por meio de uma Transformada de Hilbert e ainda mais suavizado com um Gaussiano

kernel com um desvio padrão de 4 ms.

Sintético Antes dos testes in vivo, desenvolvemos um conjunto de dados ondulado sintético paravalidar a eficácia do nosso algoritmo e determinar as quantificações de latência da linha de base. Para eplicar a dinâmica de ruído neural CA1 dentro das bandas de frequência de ondulação (150-250 Hz),geramos um processo de ruído branco e, em seguida, o filtramos para a banda de ondulação. Este sinalfoi então ajustado para ter o mesmo desvio padrão que a banda ondulada CA1 filtradaGravação LFP. Os eventos de ondulação foram então injetados no sinal sintético. Sintéticoondulações foram geradas pela multiplicação de um sinuosoide de 200 Hz com um envelope gaussiano.O envelope foi escolhido para ter comprimento de desvio padrão de ≈100 ms (comprimento médiode eventos de ondulação de nossas gravações), com um valor de pico igual ao máximo médiopico das ondulações encontradas em nossa gravação. Este processo gerou uma ondulação sintéticaevento que foi então adicionado ao ruído neural sintético gerado anteriormente, dandonos um conjunto de dados de ondulações sintéticas. O conjunto de dados final usado em nosso teste foi de 15 minutoslongo com 500 ondulações injetadas. O conjunto de dados foi então convertido em um arquivo de áudio .wav e reproduzido em tempo realsistema via PCB customizada encurtando todos os canais do palco para um cabo auxiliarentrada.

In vivo Para o teste in vivo do nosso sistema, um rato foi colocado dentro de uma caixa de dormir

e, em seguida, conectado à unidade de controle principal do SpikeGadgets por meio de um SpikeGadgets HH128

headstage. Os dados foram registrados por meio de nosso módulo de detecção por ≈60-90 minutos em três

sessões separadas, a fim de testar duas modalidades diferentes de nosso algoritmo (discutido em

Subseção [Algoritmos de detecção](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)) e para geração de dados sintéticos. Como no sintético

caso, pulsos de detecção de ondulação, valores de parâmetro do algoritmo de detecção e banda larga

dados eletrofisiológicos em todos os canais, foram registrados durante cada coleta de dados

sessão. Por último, é importante notar que antes das sessões de gravação, o rato explorou

um campo aberto com novos objetos e recompensas ocultas para aumentar a prevalência

de SWRs

Nós caracterizamos o desempenho do sistema e algorítmico por meio de um total de cinco diferentesmétricas: taxa de verdadeiro positivo (TPR), taxa de descoberta falsa, taxa de estimulação falsa (FSR),latência de detecção e latência de detecção relativa. Todas as métricas, exceto descoberta falsa taxa, foram avaliados em dados sintéticos e in vivo.

Todas as análises foram feitas com scripts Python personalizados, um modificado

versão do pacote nelpy e programas C ++ 11 personalizados. Ambos os códigos de análise

e os dados das figuras estão disponíveis publicamente em [https://www.github.com/shayokdutta/](https://translate.google.com/translate?hl=pt-BR&prev=_t&sl=en&tl=pt&u=https://www.github.com/shayokdutta/RippleDetectionAnalysis)

[RippleDetectionAnalysis](https://translate.google.com/translate?hl=pt-BR&prev=_t&sl=en&tl=pt&u=https://www.github.com/shayokdutta/RippleDetectionAnalysis).

Como esperado, em tempo real

detecções de ondulações sintéticas individuais eram idênticas às nossas simulações, mas com

latência aumentada (desvio da linha de inclinação unitária, Figura [3](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)F e [3](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)G)

Para dados reais, como não sabemos

o número de eventos verdadeiros, calculamos uma taxa de estimulação falsa para nos dar um

caracterização informativa de quanto tempo estamos interrompendo a propagação de informações de

o hipocampo durante um período de tempo

Na última década, estudos de ruptura elétrica e optogenética têm

estabeleceu um papel fundamental para SWRs nos processos de aprendizagem e memória [[3](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)- [5](https://translate.googleusercontent.com/translate_f),

[19](https://translate.googleusercontent.com/translate_f)] No entanto, as caracterizações de desempenho dos sistemas de detecção de SWR em tempo real têm

não foi discutido. Aqui, apresentamos e avaliamos um código aberto, circuito fechado,

sistema em tempo real para detecção de SWR e potencial intervenção