

國立中央大學

數學系

碩士論文

以自迴歸模型分析神經元訊號間之因果關係

A Study on the Causality between the Signals of
Neurons by the Autoregressive Model

研究生：邵培強

指導教授：單維彰 博士

中華民國 100 年 6 月

摘要

本研究以麻醉狀況下大鼠前扣帶迴腦皮質 (ACC) 及紋狀體 (STR) 兩腦區於注射「多巴胺第 II 與第 III 類受體高專一性的作用劑」(quinpirole) 的實驗數據為例，利用時間序列的因果分析對神經元之間的連結關係作推論。

分析結果顯示，(1) ACC 內部神經元之間於注射藥物前已有連結，且此連結於注射藥物後穩定地增強。(2) STR 內部神經元之間於注射藥物前後皆無顯著因果關係。(3) ACC 與 STR 之間的神經元於注射藥物前無顯著因果關係，但在注射藥物後產生了由 ACC 至 STR 的資訊流。由於此資訊流的強度較低，我們推測 ACC 與 STR 神經元之連結是間接的，其中透過一些實驗中未探測到的神經元。

最後我們依照資訊傳遞的順序將神經元分為「源頭」、「中間」與「目標」三類，並且於注射藥物前後各建構一個神經元子網路圖。

Abstract

In this study, we take the neural data which recorded signals from anterior cingulate cortex (ACC) and striatum (STR) during the period of acute quinpirole administration in anesthetized rats as an example, to make inferences on the connections between neurons by determining causality in time series.

The results show that, (1) The neurons in ACC were linked before quinpirole administration, and there was a steady increase in the intensity of these linkage after quinpirole administration. (2) There were no significant causal relationships between STR neurons before nor after quinpirole administration. (3) There were no significant causal relationships between ACC and STR neurons before quinpirole administration, but information flows from ACC to STR arose after quinpirole administration. Because of the low intensity of these information flows, we conjecture that the connections between ACC and STR neurons are mediated by some undetected neurons.

Finally, neurons were classified into "source", "middle" and "target" three groups according to the order of information delivery. And we construct individually a neural subnetwork before and after quinpirole administration.

目錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
目錄.....	iii
圖目錄.....	v
表目錄.....	viii
1 研究動機.....	1
2 背景資料.....	2
2.1 神經電訊號的產生與傳遞.....	2
2.1.1 神經元.....	2
2.1.2 細胞膜的擴散.....	3
2.1.3 軸突的電性活動.....	4
2.2 取得訊號資料的實驗過程.....	6
2.3 實驗數據說明.....	7
3 時間序列-時間域的分析方法.....	8
3.1 Granger因果性.....	8
3.1.1 時不變自迴歸模型.....	9
3.1.2 時變自迴歸模型.....	12
3.2 遞迴式最小平方法.....	14

3.3	數值模擬.....	15
3.3.1	時不變模型模擬結果.....	15
3.3.2	時變模型模擬結果.....	20
4	時間序列—頻率域的分析方法	32
4.1	Partial Directed Coherence	32
4.2	數值模擬.....	35
5	實驗數據分析	40
5.1	從點過程到時間序列.....	40
5.2	面積指標.....	43
5.3	Cross Correlation 直方圖	48
5.4	條件 Granger causality	53
5.5	頻率域分析.....	56
6	結論與未來展望	58
6.1	結論與探討.....	58
6.2	Bin 的穩定性.....	59
	參考文獻	63

圖目錄

1	實驗程序示意圖.....	7
2	時間序列交互影響示意圖 (模擬 I).....	15
3	訊號 x_1 到 x_5 (模擬 I).....	16
4	訊號間兩兩的因果性 (模擬 I).....	16
5	檢定後的因果性 (模擬 I).....	16
6	時間序列交互影響示意圖 (模擬 II).....	18
7	訊號 x_1 到 x_5 (模擬 II).....	19
8	訊號間兩兩的因果性 (模擬 II).....	19
9	檢定後的因果性 (模擬 II).....	19
10	X 與 Y 交互影響示意圖.....	20
11	X 至 Y 的因果性 (模擬 I).....	21
12	Y 至 X 的因果性 (模擬 I).....	21
13	訊號 x 與訊號 y (模擬 II 第一部分).....	24
14	X 至 Y 的因果性 (模擬 II 第一部分).....	24
15	Y 至 X 的因果性 (模擬 II 第一部分).....	25
16	雙向的因果性.....	25
17	訊號 x 與訊號 y (模擬 II 第二部分).....	27
18	係數減半後的因果性.....	27

19	預測誤差放大 100 倍後的因果性.....	29
20	增加訊號長度後的因果性.....	29
21	雙向 GCI 估計值與其門檻值.....	30
22	X 至 Y 的 GCI 估計值與其門檻值.....	31
23	Y 至 X 的 GCI 估計值與其門檻值.....	31
24	時間序列交互影響示意圖 (模擬 I).....	35
25	訊號 x1 到 x5 (模擬 I).....	36
26	訊號間兩兩的 PDC (模擬 I).....	36
27	時間序列交互影響示意圖 (模擬 II).....	38
28	訊號 x1 到 x5 (模擬 II).....	39
29	訊號間兩兩的 PDC (模擬 II).....	39
30	M6 (A1,S9) 與 M4 (A2,S5) 之 GCI 變化折線圖.....	41
31	M6 (A1,S9) 神經對於時變模型下的動態 GCI.....	42
32	不同大鼠共 3812 神經對的 AI 值分布情況.....	43
33	AI = 0.020968.....	44
34	AI = -0.04197.....	44
35	M6 大鼠隨機重排 3600 神經對的 AI 值分布情況.....	44
36	RAI 值矩陣的視覺化結果.....	45
37	M6 (A1,A6) 神經對 GCI 變化折線圖.....	47
38	M6 (S3,S10) 神經對 GCI 變化折線圖.....	47

39	M6 (A1,S9) 、 (A6,S9) 與 (A1,A6) 三神經對之 GCI 變化折線圖與 cross correlation 直方圖	49
40	M6 (A1,A6) quin3 cross correlation 直方圖之局部放大	49
41	M6 注射藥物前之神經元子網絡	50
42	M6 注射藥物後之神經元子網絡	50
43	M6 (A2,S9) GCI 變化折線與其於 quin3 之 cross correlation 直方圖.....	51
44	M6 (S1,S2) 之 cross correlation 直方圖	52
45	——配對無法區分的兩種關係.....	53
46	FA6→S9 與 FA6→S9 A1 之變化情形	55
47	M6 (A6,A1) quin3 之 PDC.....	56
48	M6 (A1,S9) quin3 之 PDC	57
49	M6 (A6,S9) quin3 之 PDC	57
50	隨機模擬的點過程訊號 ρ_x	60
51	模擬訊號的穩定性試驗一	61
52	真實訊號的穩定性試驗一	61
53	模擬訊號的穩定性試驗二.....	62
54	真實訊號的穩定性試驗二.....	62

表目錄

1 實驗資料說明.....	7
2 X 與 Y 交互影響之變化.....	23

第 1 章 研究動機

人類之所以能夠聽、看、感覺、控制身體各部運動甚至記憶、學習與思考，最主要的原因就是大腦內難以計數的神經細胞元間能夠相互協調進行訊息傳遞。對於腦神經訊號分析來說，一個重要的問題是：與某特定行為、意識或經過某種實驗程序後相對應之腦部各腦區之間的連結關係為何？這些各式問題的背後有一個共同的來源，就是人類對於自身高度複雜之行為意識該如何追朔到大腦特定區域的連結運作所產生的好奇與需求。因此科學家們透過實驗企圖釐清這些連結關係，希望能夠藉此闡明大腦各部位之功能與治療與腦部相關的各式疾病。

生物學家利用多通道記錄法，可同時記錄大鼠多個腦區中神經元的放電情形。藉由建構神經元之間的網絡可以進一步推敲腦區與腦區的連結關係。除此之外，即便在同一個腦區內，神經元的功能也不盡相同。有些屬於訊息傳遞的源頭 (source) 神經元，而有些則屬於中間或目標 (target) 神經元。所以除了了解腦區與腦區之間的連結關係外，還必須將一腦區再劃分子區域，找出最核心的源頭部分。

本研究以麻醉狀況下大鼠前扣帶迴腦皮質 (ACC) 及紋狀體 (STR) 兩個腦區於注射「多巴胺第 II 與第 III 類受體高專一性的作用劑」(quinpirole) 的實驗數據為例，利用時間序列的因果分析對兩腦區神經元之間的連結關係作推論。希望以此做為日後多腦區網絡的建構基礎。

本論文的結構如下。第 2 章介紹腦神經訊號的背景知識並做實驗數據說明。第 3 章介紹兩種時間序列於時間域上的分析方法。第 4 章介紹一種時間序列於頻率域上的分析方法。第 5 章以 3、4 章的方法為基礎，對實驗數據進行分析。我們在第 6 章做結論並給出一些建議。

第 2 章 背景資料

本章介紹腦神經訊號的背景知識：神經電訊號的產生與傳遞，取得訊號資料的實驗過程。了解這些生物學上的背景知識，有助於增加判斷的正確性，以避免錯誤的發生。

2.1 神經電訊號的產生與傳遞

生物對於外界的反應或刺激，總是能夠適當的反應，或是基於保護機制而做出迅速的防衛動作。通常在接受刺激後，身體幾乎是同時就做出回應。是什麼樣的方法與路徑，使得身體對於刺激的訊號傳遞如此迅速，足夠處理身體接收到的所有訊息，並適當做出回應？研究生物功能的科學稱為生理學，探討生物個體如何運作以完成維持生命所需的特殊功能。其中的一門分支稱為神經生理學，就是專門研究神經系統的功能機理。而由不同的研究對象可以在分子、細胞、網絡、系統等幾個不同的層次上討論。對於生物訊號傳遞的功能，能從分子層次中建立的生物化學來詳細說明。以下我們用三個小節，扼要說明神經系統的構造與作用。

2.1.1 神經元

神經系統是由產生及傳遞電化學衝動的神經元(neurons)，以及幫助神經元功能的支持細胞(supporting cells) 所組成。所以認識神經元的作用，就是神經訊號研究的基本問題。神經元又稱為神經細胞，是構成動物神經系統的基本單位。從外觀來看神經元長的像是擁有很多分支的大樹。而這些大樹的附近還有許多像觸手一樣分支，連接神經元與其他細胞，稱作支持細胞。神經元與支持細胞是組成神經系統的兩種主要細胞。神經元特殊的細胞分化使它可以對於物理及化學刺激產生反應，傳導電化學衝動並釋放化學調節因子。經過這樣的動作，神經元就能接受感覺刺激和學習記憶，或是控制肌肉及腺體。支持細胞分為很多種，且數量約為神經元的五倍之多，但作用皆為幫助神經元。

神經元依照構造和功能而分類。將衝動由感覺受器傳至中樞神經系統的稱為

感覺神經元，將衝動由中樞神經系統傳至動作器的稱為運動神經元；而連絡神經元則是負責連絡或整合神經系統的功能。運動神經元還細分為體運動神經元與自主運動神經元，這裡就不詳加說明。雖然各種神經元的大小形狀不盡相同，但通常有三個主要的構成部份：一個細胞體、樹突與一條軸突。樹突(dendrites) 與軸突(axon) 是細胞體上的突起或是像樹枝一般的延伸物。細胞體(cell body) 是神經元中膨大的部份，內含細胞核和尼氏小體(Nissl bodies)，是神經元的營養中心，可以合成多種的巨大分子。

樹突是從細胞體的細胞質向外延伸的細小分支突起。相對於樹突，軸突是一個較長的突起。樹突是電衝動的接受區，並將接受到的電衝動傳至細胞體，而軸突則是將細胞體的電衝動傳出來。特別的是，所有周邊神經軸突皆被支持細胞－許旺氏細胞(Schwann cells)－形成的髓鞘所環繞，形成神經膜。髓鞘(myelin sheath) 是由許旺氏細胞，像片扁平的薄膜一層層捲繞包圍軸突而形成，外觀看起來就像一節一節的香腸。髓鞘間露出的軸突則稱為蘭氏結(node of Ranvier)。因為軸突被許旺氏細胞包裹的部份如同一層絕緣物，僅剩蘭氏節的部分能夠產生神經衝動，髓鞘軸突中的神經衝動屬於跳躍式的傳遞。因此髓鞘軸突的訊號傳遞速度比無髓鞘軸突快。

2.1.2 細胞膜的擴散

在認識了神經系統主要傳遞訊號的基本細胞－神經元的組成與構造後。更進一步要了解電衝動在軸突、樹突與細胞體之間的運作。訊號的傳遞關鍵在於電衝動的產生，我們先介紹細胞膜的擴散和滲透作用，進而了解體內離子和分子如何引起動作電位的運動。

體內的所有細胞內外皆有電位差，也就是在細胞膜的兩側存在一個靜止膜電位(resting membrane potential)；此電位差是由於細胞膜的通透性所造成。雖然分子或離子通過細胞膜的淨擴散，永遠是朝低濃度的方向進行，但因為細胞膜主要由雙層磷脂質組成，所以非極性的脂溶性分子可以輕易的通過。較大的極性分子，就必須依賴特殊的載體蛋白(carrier proteins) 運輸進入細胞內；這部份就不在本節的討論範圍。我們需要了解的，是同樣無法穿越磷脂質，帶電荷的無機鈉離子(Na^+) 與鉀離子(K^+)。這些離子的通透可以由細胞膜上的離子通道

(ion channels) 來達成。這些通道極為細小，是由某些橫跨細胞膜的蛋白質所形成。有些離子通道一直保持開啟的狀態，如此離子就能持續擴散的運動。但大部份的通道都不是如此，具有限制其開啟與關閉的閘門(gate) 設置，如此一來，特定的生理刺激控制閘門的開關，進而改變離子通道的狀態。軸突細胞膜對於鈉離子(Na^+) 與鉀離子(K^+) 的通透性是由閘門所控制，此閘門會因為受到刺激而打開。而離子的淨擴散分為兩個階段進行，首先是鈉離子進入軸突，接著鉀離子移出，這樣的離子流動造成膜電位的改變，稱之為動作電位。

前面說過，離子通過細胞膜的淨擴散永遠是朝低濃度的方向進行，那麼如果逆濃度梯度—也就是從低濃度到高濃度—來移動分子和離子，就需要消耗細胞能量；這種運輸稱為主動運輸(active transport)。鈉鉀幫浦(Na^+/K^+ pumps) 即為其中一種很重要的主動運輸載體，可以運送兩個鉀離子進入細胞，同時將三個鈉離子趕出細胞。膜電位是代表細胞模內外的電位差，定義細胞模外的電位為0mV，則通常細胞內的負電位比細胞外多。神經元的靜止膜電位為-70mV，略高於鉀離子的平衡電位-90mV (指防止鉀離子擴散到細胞外所需的模電位)，於是有些鉀離子會漏出細胞膜。細胞的鈉鉀離子濃度並非在平衡狀態下，於是細胞藉由鈉鉀幫浦的主動運輸，來維持鈉離子與鉀離子濃度差的穩定。也就是說，鈉鉀幫浦可以平衡鈉離子和鉀離子的擴散來維持膜電位。

2.1.3 軸突的電性活動

特定離子通透性的改變，能夠造成部分細胞的膜電位變化。神經元的生理特色能夠產生並且傳導這些膜電位的變化，此種能力稱為神經元的興奮性或刺激性。當細胞膜對於特定的離子通透性增加，會使得離子順著濃度梯度移動，這些離子流只在擁有離子通道的特定區域進行。離子流所造成的微量電荷變化，可以藉由放置在細胞膜兩側的電極及示波器的轉換加以測量。假如適當的刺激使得帶正電荷的離子進入細胞中，造成細胞內外電位差減少，使得示波器顯示的電子線向下偏移，此電位的改變稱為去極化(depolarization)。膜電位由去極化回復至靜止膜電位，則稱為再極化(repolarization)，若刺激使得細胞內的膜電位比靜止膜電位的負電荷還要大，稱為過極化(hyperpolarization)。

這些去極化、再極化和過極化的膜電位改變，都是因為細胞膜的淨離子流擴

散而造成。電位的改變可能影響了離子閘門通道的開啟條件，稱為閾值。細胞的靜止膜電位為-70mV，當去極化達到閾值而引起鈉離子通道的開啟，細胞膜對鈉離子的通透性上升而順著濃度梯度進入軸突。帶正電的鈉離子大量進入細胞內，造成更明顯的去極化，使得更多的鈉離子通道開啟。於是造成鈉離子在細胞內增加的量與去極化的程度呈現正比的正迴饋路線(positive feedback loop)。大量的正電進入細胞內，導致膜電位及從-70mV 激增為+30mV，過高的膜電位使鈉離子通道陸續不活化而關閉。此時細胞的去極化仍持續著，引起了鉀離子閘門的開啟，使帶正電的鉀離子便順著濃度梯度擴散至細胞外，逐漸使再極化回復到靜止膜電位的狀態，稱為負迴饋迴路線(negative feedback loop)。這一連串鈉鉀離子的擴散與電位改變，就稱為動作電位或神經衝動(nerve impulse)。膜電位由去極化到再極化，示波器中電子線所產生的一個尖峰也稱為尖峰電位或鋒值電位(spike)。

想像軸突是一條走道，走道的兩側有代表鈉鉀離子通道的門，當走道起始處受到去極化的影響，使得鈉離子通道的門達到閾值而開啟，湧入許多帶正電的鈉離子進入通道，連帶影響隔壁或是附近的鈉離子門達到閾值而開啟。於是，走道此處的正電濃度就會上升，並開始向前不斷開啟鈉離子門以及增加走道的正電濃度。而每一處的鈉離子門在走道的電荷達到+30mV 時逐漸開始關閉，這時走道內過高的電位促使鉀離子門開始開啟，使得帶正電的鉀離子離開走道，直到回復到正常的膜電位狀態。所以從一開始的去極化刺激處，走道內的電位會因為上述的連鎖反應，使得動作電位向前傳遞了出去。當然這裡的傳遞，並不是訊號真的用傳的出去，而是指沿著走道產生了相同的去極化和再極化動作，使得動作電位好像被傳出去一樣，所以動作電位在傳遞過程中不會衰減，第一個動作電位和最後一個動作電位的大小相同。

而前面所說髓鞘軸突傳遞動作電位較快，是因為髓鞘軸突中髓鞘包圍造成軸突絕緣的效果，變成只有在髓鞘與髓鞘間的蘭氏結部分有離子通道。帶正電的鈉離子進入細胞內產生的去極化，只要足夠影響下一個蘭氏結中的鈉離子閘門，就能跳過髓鞘的部份進行動作電位的傳遞。這樣跳躍式的傳導，因為相同的長度只需產生較少的動作電位，所以訊號的傳遞會比無髓鞘軸突要來的快速。

2.2 取得訊號資料的實驗過程

前一小節中說明動作電位的產生與傳遞原理，本節說明如何透過電極來紀錄神經動作電位的發生，並討論訊號發生的過程樣式。因為知道了動作電位的傳遞原理，神經科學家結合電子工程，設計探針深入老鼠的腦部，對照腦部功能的區域，探測特定的神經放電活動。

實驗的對象是體重 350 至 450 公克之雄性 Wistar 大鼠，多探針電極固定在 ACC 與 STR 兩腦區。多探針電極是目前神經科學研究的標準工具，可以探測多個同區域的神經元同時產生的動作電位。原始的訊號透過儀器的數位化，以及濾波與門檻探測法篩除雜訊，再根據實驗需求作出神經元的分類，才紀錄為訊號資料。經過分類後的訊號資料，以神經元為單位，每一筆訊號資料的發生都來自單一的神經元。假設同一筆資料中不會有兩個神經元的動作電位，那麼只紀錄發生動作電位的時間，就將訊號資料就轉為點過程的型式。最後每一隻老鼠所含有的訊號資料，就是每個神經元的鋒值電位發生時間點－動作電位點過程。

2.3 實驗數據說明

本研究的實驗數據型式為神經元的動作電位點過程，來自國立宜蘭大學生物機電學系蔡孟利教授提供。實驗記錄了麻醉後大鼠於 ACC 與 STR 兩腦區的神經元動作電位，總共分為三段記錄。第一段為預記錄，此時大鼠未受到任何刺激，記錄時間 10 分鐘。第二段為注射食鹽水 (saline) 後的記錄，記錄時間同樣為 10 分鐘。第三段為注射藥物 (quinpirole) 後的記錄，記錄時間 50 分鐘。依照上述的

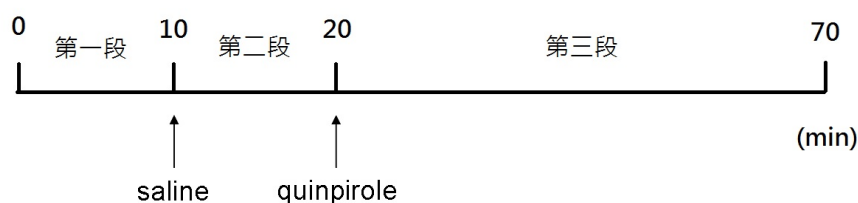


圖 1: 實驗程序示意圖

程序，一共對 6 隻相同條件的大鼠進行實驗，得到了 6 筆 ACC 與 STR 兩腦區的點過程數據。每隻大鼠被檢測到的神經元數量皆不盡相同。例如實驗在 1 號大鼠 (代號 M1) 之 ACC 中檢測到 8 個神經元的放電情形，在 STR 中檢測到 9 個神經元的放電情形。故一共得到 17 個不同神經元的動作電位點過程數據。下表列出了實驗的 6 隻大鼠於 ACC 與 STR 兩腦區中被檢測到的神經元數量。

大鼠代號	於 ACC 中檢測到的神經元數量	於 STR 中檢測到的神經元數量
M1	8	9
M2	17	15
M3	12	11
M4	4	11
M5	16	5
M6	18	10

表 1: 實驗資料說明

第 3 章 時間序列-時間域的分析方法

第 5 章將利用取 bin 的方式將兩腦區的動作電位點過程轉換成時間序列，然後藉由時間序列因果性的統計分析對兩腦區的資訊流 (information flow) 做推論。本章先介紹欲使用的分析方法之理論基礎。

3.1 Granger 因果性

Granger 因果性 (causality, 參[11]) 是用來描述兩個時間序列(訊號)交互影響之因果關係的一個基礎且重要的想法。Granger 的想法如下：若一時間序列過去的資訊能夠提升對另一時間序列預測的準確度，則我們稱前者 Granger 引起後者。為了落實這個想法，單變量 (univariate) 與雙變量 (bivariate) 之向量型式線性自迴歸模型 (vector autoregressive models, VAR models) 分別套用到時間序列上。

關於時間序列的性質又可分為穩定 (stationary) 與非穩定 (nonstationary)。

定義

若一時間序列 $X = \{x(n)\}$ 滿足下列兩個條件，則稱作穩定的。

$$E[X(n)] = \mu \quad \forall n \quad (1)$$

$$Cov[X(n), X(n-k)] = E[(X(n) - \mu)(X(n-k) - \mu)] = \gamma_k \quad \forall n, k \quad (2)$$

(1) 式表示 $X(n)$ 的期望值不隨時間參數 n 改變。(2) 式表示 $X(n)$ 與 $X(n-k)$ 的共變異數不隨時間參數 n 改變且為 k 的函數，其中 k 稱作延遲數 (lag)。將 $k = 0$ 代入 (2) 式可以發現

$$Cov(X(n), X(n)) = E[(X(n) - \mu)^2] = Var[X(n)] = \gamma_0 \quad \forall n \quad (3)$$

也就是說，一穩定的時間序列擁有不隨時間改變的期望值與變異數。反之，若一時間序列不滿足 (1) 或 (2) 則稱作非穩定的。

接下來分成兩小節來闡述此想法如何對因果性做統計分析。

3.1.1 時不變自迴歸模型

令 $X = \{x(n)\}$ 與 $Y = \{y(n)\}$ 為兩穩定且期望值為零的時間序列，並考慮以下時不變 VAR 模型。

* 單變量模型

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{1k}x(n-k) + \epsilon_1(n) \quad (4)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{1k}y(n-k) + \eta_1(n) \quad (5)$$

其中 p 稱作此自迴歸模型的次數 (order)， a_{1k} 與 b_{1k} 稱作自迴歸係數且不依賴時間參數 n ，也就是所謂的時不變 (time-invariant)。 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 與 $W_1 = \{\eta_1(n)\}$ 稱作此模型的預測誤差 (prediction error)，一般來說皆假設為穩定且期望值為零的白雜訊 (white noise)。

定義

若一時間序列 $W = \{w(n)\}$ 滿足下列三個條件，則稱作白雜訊：

$$E[W(n)] = \mu \quad \forall n \quad (6)$$

$$Var[W(n)] = \sigma^2 \quad \forall n \quad (7)$$

$$Cov[W(n-i), W(n-j)] = 0 \quad \forall i \neq j \quad (8)$$

(6) 與 (7) 即為穩定時間序列的定義。(8) 表示自我共變異數 (autocovariance) 為零，也就是無自我相關情形。

在迴歸分析中有一點必須注意的是，被描繪的時間序列必須是穩定的，其接下來的任何統計檢定結果才會具備有效性。若對非穩定的時間序列進行迴歸分析，則會發生假性迴歸的情況 (Granger 1974 參[12])，造成錯誤的檢定結果。然而時間序列穩定與否可利用單根檢定來判斷，必要時可透過差分將非穩定的時間序列轉換成穩定的時間序列。

因為 $E_1(n)$ 與 $W_1(n)$ 的變異數不會隨著時間參數 n 改變，定義兩個常數如下。

$$\Sigma_1 = Var[E_1(n)] \quad \& \quad \Gamma_1 = Var[W_1(n)] \quad (9)$$

我們可利用 Σ_1 與 Γ_1 做為此單變量歸模型預測準確度的一個度量。例如， Σ_1 的大小度量了使用 X 過去資訊 (i.e. $X(n-k), k = 1, 2, \dots, p$) 來預測 X 目前狀態 (i.e. $X(n)$) 之預測準確度， Σ_1 越小表示預測的準確度越高。同理 Γ_1 的大小度量了 Y 對自己預測的準確度。

* 雙變量模型

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{2k}x(n-k) + \sum_{k=1}^p c_{2k}y(n-k) + \epsilon_2(n) \quad (10)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{2k}y(n-k) + \sum_{k=1}^p d_{2k}x(n-k) + \eta_2(n) \quad (11)$$

同樣的， p 為次數， a_{2k} 、 b_{2k} 、 c_{2k} 與 d_{2k} 為迴歸係數，預測誤差 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 與 $W_2 = \{\eta_2(n)\}$ 為零期望值且互不相關的白雜訊。

因為 $E_2(n)$ 與 $W_2(n)$ 的變異數不會隨著時間參數 n 改變，定義兩個常數如下。

$$\Sigma_2 = Var[E_2(n)] \quad \& \quad \Gamma_2 = Var[W_2(n)] \quad (12)$$

同樣的， Σ_2 與 Γ_2 的大小度量了除了使用自己過去的資訊也加入了對方過去的資訊來預測自己目前狀態之預測準確度。

綜合單變量與雙變量自迴歸模型，若 $\Sigma_2 < \Sigma_1$ ，則我們說時間序列 Y Granger 引起時間序列 X 。也就是說加入了 Y 過去的資訊提升了預測 X 目前狀態的準確度。同理，若 $\Gamma_2 < \Gamma_1$ 則 X Granger 引起 Y

再給出幾個 Granger 因果性指標 (Granger causality index, GCI) 的定義如下。

- Y 至 X 的 GCI 定義為 $F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2}$
- X 至 Y 的 GCI 定義為 $F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{\Gamma_1}{\Gamma_2}$
- 雙向 GCI 定義為 $F_{XY} = \max\{F_{Y \rightarrow X}, F_{X \rightarrow Y}\}$

$$(13)$$

由以上的定義可得幾點觀察如下。

- 若 Y Granger 引起 X 則 $\Sigma_2 < \Sigma_1$ ，所以 $F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2} > 0$ 。
- 若 X Granger 引起 Y 則 $\Gamma_2 < \Gamma_1$ ，所以 $F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{\Gamma_1}{\Gamma_2} > 0$ 。
- 若 X 與 Y 獨立則 $c_{2k} \equiv d_{2k} \equiv 0$ ，所以 $\Sigma_1 = \Sigma_2$ 且 $\Gamma_1 = \Gamma_2$ ，故 $F_{Y \rightarrow X} = 0 = F_{X \rightarrow Y}$ 。

由於時不變模型的 GCI 為一常數，假若在一觀察時間範圍內時間序列的因果性發生了變化，則此變化將無法被偵測出來。我們在下一小節介紹時變自迴歸模型來解決這個問題。

3.1.2 時變自迴歸模型

令 $X = \{x(n)\}$ 與 $Y = \{y(n)\}$ 為兩穩定且期望值為零的時間序列，並考慮以下時變 VAR 模型。

* 單變量模型

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{1k}(n)x(n-k) + \epsilon_1(n) \quad (14)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{1k}(n)y(n-k) + \eta_1(n) \quad (15)$$

此時的自迴歸係數 $a_{1k}(n)$ 與 $b_{1k}(n)$ 皆依賴時間參數 n ，也就是所謂的時變 (time-variant)。而時變的迴歸係數造成了時變的預測誤差 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 與 $W_1 = \{\eta_1(n)\}$ 。

所以定義兩個時間參數 n 的函數如下。

$$\Sigma_1(n) = Var[E_1(n)] \quad \& \quad \Gamma_1(n) = Var[W_1(n)] \quad (16)$$

上式很自然地形成一種對於預測準確度的動態度量。

* 雙變量模型

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{2k}(n)x(n-k) + \sum_{k=1}^p c_{2k}(n)y(n-k) + \epsilon_2(n) \quad (17)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{2k}(n)y(n-k) + \sum_{k=1}^p d_{2k}(n)x(n-k) + \eta_2(n) \quad (18)$$

同樣的， $a_{2k}(n)$ 、 $b_{2k}(n)$ 、 $c_{2k}(n)$ 、 $d_{2k}(n)$ 、 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 與 $W_2 = \{\eta_2(n)\}$ 皆依賴時間參數 n 。

同理，定義兩個時間參數 n 的函數如下。

$$\Sigma_2(n) = Var[E_2(n)] \quad \& \quad \Gamma_2(n) = Var[W_2(n)] \quad (19)$$

上式同樣形成一種動態度量。

接著與時不變模型一樣，給出幾個 Granger 因果性指標 (GCI) 的定義如下。

$$\begin{aligned}
 &\bullet Y \text{ 至 } X \text{ GCI 定義為 } F_{Y \rightarrow X}(n) = \ln \frac{\Sigma_1(n)}{\Sigma_2(n)} \\
 &\bullet X \text{ 至 } Y \text{ GCI 定義為 } F_{X \rightarrow Y}(n) = \ln \frac{\Gamma_1(n)}{\Gamma_2(n)} \\
 &\bullet \text{ 雙向 GCI 定義為 } F_{XY}(n) = \max\{F_{Y \rightarrow X}(n), F_{X \rightarrow Y}(n)\}
 \end{aligned} \tag{20}$$

與時不變模型不同的是，這些 GCI 皆為動態的，也就是隨時間改變的，故可偵測出時間序列間因果性的變化，進而得到所謂的動態資訊流。

關於模型次數的選取可利用 Akaike Information Criterion (AIC) 來決定：

$$\text{最小化 } AIC(p) = N \ln[\det(\Sigma_N(p))] + 2pM^2 \tag{21}$$

其中 N 表示時間序列的長度， M 表示模型的維度， $\Sigma_N(p)$ 表示當時間等於 N 時的共變異數方陣。例如，

當 $M = 1$ 時， $\Sigma_N(p) = \text{Var}[\epsilon_1(N)]$ 。

$$\text{當 } M = 2 \text{ 時，} \Sigma_N(p) = \begin{bmatrix} \text{Var}[\epsilon_2(N)] & \text{Cov}(\epsilon_2(N), \eta_2(N)) \\ \text{Cov}(\epsilon_2(N), \eta_2(N)) & \text{Var}[\eta_2(N)] \end{bmatrix}。$$

當然，上述提到的共變異數方陣或是迴歸係數都必須使用估計值來取代，一般使用最小平方方法來估計迴歸係數與共變異數方陣。我們在下一節簡單介紹時變模型的 RLS 演算法。

3.2 遞迴式最小平方方法

本論文使用遞迴式最小平方方法 (Recursive Least Square algorithm) 來估計迴歸參數。簡單介紹雙變量情況的演算法如下，詳細的內容可參考 [2]。

令 $Y_n = [x(n) \quad y(n)] \in \mathbb{R}^{1 \times 2}$ ，其中 $x(n)$ 與 $y(n)$ 分別為 $X(n)$ 與 $Y(n)$ 之觀

察值。令 $W_n = [Y_{n-1} \quad Y_{n-2} \cdots Y_{n-p}] \in \mathbb{R}^{1 \times 2p}$ 收集了時間 n 之前的 p 個觀察

值。令時間為 n 時的迴歸係數矩陣 $\Theta_n = [A_1(n) \quad A_2(n) \cdots A_p(n)] \in \mathbb{R}^{2 \times 2p}$ ，

其中 $A_k(n) = \begin{bmatrix} a_{2k}(n) & c_{2k}(n) \\ b_{2k}(n) & d_{2k}(n) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ 為 (16) 與 (17) 式中延遲數等於 k 的係數方陣。令時間為 n 時的共變異數方陣

$$\Sigma_n = \begin{bmatrix} \text{Var}[\epsilon_2(n)] & \text{Cov}(\epsilon_2(n), \eta_2(n)) \\ \text{Cov}(\epsilon_2(n), \eta_2(n)) & \text{Var}[\eta_2(n)] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Sigma_2(n) & \gamma_2(n) \\ \gamma_2(n) & \Gamma_2(n) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}。$$

關於 Θ_n 與 Σ_n 的調適性估計可利用下面的遞迴式計算公式：

```

 $\hat{\Theta}_0 = 0$            % 起始值
 $\hat{\Sigma}_0 = 0$        % 起始值
 $C_0^{(1)} = I_{2p}$     %  $I_{2p}$  表示  $2p \times 2p$  的單位方陣
for n = 1 to N do
 $C_n^{(0)} = \frac{1}{1-c} C_{n-1}^{(1)}$    %  $0 \leq c < 1$  為調適性因子
 $C_n^{(1)} = C_n^{(0)} \left( I_{2p} - \frac{W_n^T W_n C_n^{(0)}}{W_n C_n^{(0)} W_n^T + 1} \right)$ 
 $K_n = W_n C_n^{(1)}$ 
 $Z_n = Y_n - W_n \hat{\Theta}_{n-1}^T$ 
 $\hat{\Theta}_n = \hat{\Theta}_{n-1} + Z_n^T K_n$ 
 $\hat{\Sigma}_n = (1-c) \hat{\Sigma}_{n-1} + c Z_n^T Z_n$    % 若  $0 < c < 1$ 
 $\hat{\Sigma}_n = \frac{n}{n+1} \hat{\Sigma}_{n-1} + \frac{1}{n+1} Z_n^T Z_n$    % 若  $c = 0$ 
end for

```

3.3 數值模擬

本節參考了 Baccala 與 Sameshiam [4] 的模擬例子，希望透過模擬來驗證 3.1 節的方法，並且更進一步探討 VAR 模型的性質。接下來分成兩小節報告時不變與時變模型的模擬結果。

3.3.1 時不變模型模擬結果

模擬 I

首先依照下列 5 個變量的三次自迴歸模型生成時間序列 $X_1 = \{x_1(n)\}$ 、 $X_2 = \{x_2(n)\}$ 、 $X_3 = \{x_3(n)\}$ 、 $X_4 = \{x_4(n)\}$ 與 $X_5 = \{x_5(n)\}$ 之觀察值：

$$\begin{cases} x_1(n) = 0.95\sqrt{2}x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + \epsilon_1(n) \\ x_2(n) = 0.5x_1(n-2) + \epsilon_2(n) \\ x_3(n) = -0.4x_1(n-3) + \epsilon_3(n) \\ x_4(n) = -0.5x_1(n-2) + 0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_4(n) \\ x_5(n) = -0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_5(n) \end{cases} \quad (22)$$

其中 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 、 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 、 $E_3 = \{\epsilon_3(n)\}$ 、 $E_4 = \{\epsilon_4(n)\}$ 與 $E_5 = \{\epsilon_5(n)\}$ 為零期望值、同變異數且互不相關的白雜訊。

此五時間序列交互影響的關連性如圖 2 所示，可由觀察迴歸係數得知。

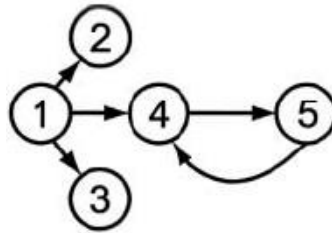


圖 2: 時間序列交互影響示意圖

接著，利用模擬出來的五時間序列觀察值 x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 與 x_5 來估計迴歸參數與 GCI，結果如圖 3-5 所示。

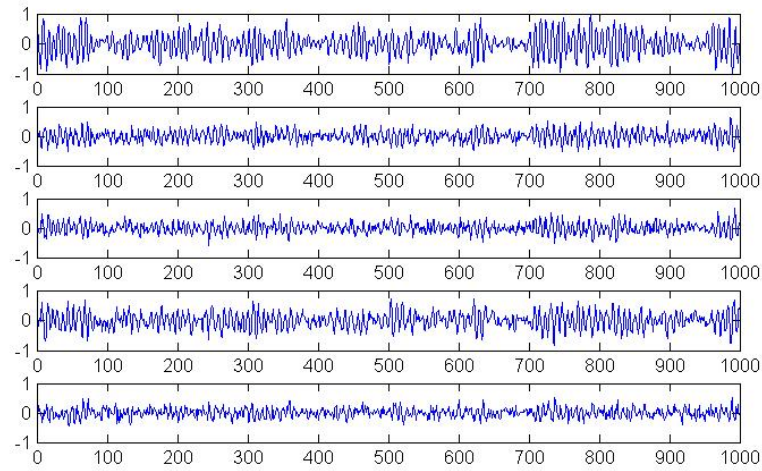


圖 3: 訊號 x_1 到 x_5

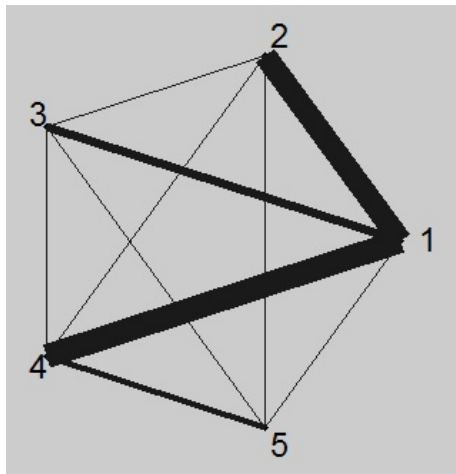


圖 4: 訊號間兩兩的因果性

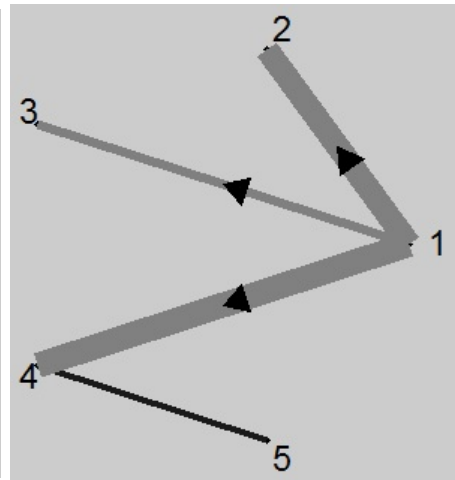


圖 5: 檢定後的因果性

此 5 訊號兩兩間的 GCI 經估計後一共有 20 個數值，可由以下 5×5 的方陣來表示：

$$\begin{pmatrix} \text{NaN} & 0.0022 & 0.0002 & 0.0123 & 0.0012 \\ 0.5155 & \text{NaN} & 0.0043 & 0.0018 & 0.0041 \\ 0.1963 & 0.0066 & \text{NaN} & 0.0037 & 0.0034 \\ 0.5507 & 0.0010 & 0.0050 & \text{NaN} & 0.1225 \\ 0.0043 & 0.0039 & 0.0014 & 0.1418 & \text{NaN} \end{pmatrix}$$

其中第 i 列表示由訊號 j ($j \neq i$) 至訊號 i 的 GCI 估計值， $i = 1, 2, \dots, 5$ 。

隨著訊號數量的增加，此方陣也將跟著變大，顯得越來越不友善，此時可考如圖 4 的視覺化方法。顯而易見的，直線的粗細對應了 GCI 估計值的大小。

接下來必須面對的問題是理論上沒有關係的兩時間序列卻有接近零但不等於零的 GCI 估計值，此時勢必要做一番假設檢定。可考慮以下 F -檢定 (關於此檢定的細節可參考 [10])。

$$H_0 : \text{GCI} = 0 \quad \text{v.s.} \quad H_a : \text{GCI} > 0 \text{ (右尾檢定)}$$

$$\text{檢定統計量} \quad F = \frac{\hat{\Sigma}_1}{\hat{\Sigma}_2} \left(\text{or } \frac{\hat{\Gamma}_1}{\hat{\Gamma}_2} \right) \quad (\text{當 } H_0 \text{ 真時，為一 } F \text{ 分布})$$

$$\text{拒絕域 } \text{RR} = \{f | f > F_\alpha\}$$

圖 4 為顯著水準 $\alpha = 0.1$ 的檢定結果，也就是 $p\text{-value} < 0.1$ 時才拒絕 H_0 ， $p\text{-value}$ 越小 GCI 越顯著異於零。一般來說 α 的選取可依需求來做調整。

模擬 II

考慮不同樣式 (pattern) 的因果關連。依照下列 5 個變量的四次自迴歸模型生成時間序列 $X_1 = \{x_1(n)\}$ 、 $X_2 = \{x_2(n)\}$ 、 $X_3 = \{x_3(n)\}$ 、 $X_4 = \{x_4(n)\}$ 與 $X_5 = \{x_5(n)\}$ 之觀察值。

$$\begin{cases} x_1(n) = 0.95\sqrt{2}x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + \epsilon_1(n) \\ x_2(n) = -0.5x_1(n-1) + \epsilon_2(n) \\ x_3(n) = 0.1x_1(n-4) - 0.4x_2(n-2) + \epsilon_3(n) \\ x_4(n) = -0.5x_3(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_4(n) \\ x_5(n) = -0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_5(n) \end{cases} \quad (23)$$

其中 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 、 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 、 $E_3 = \{\epsilon_3(n)\}$ 、 $E_4 = \{\epsilon_4(n)\}$ 與 $E_5 = \{\epsilon_5(n)\}$ 為零期望值、同變異數且互不相關的白雜訊。

此五時間序列交互影響的關連性如圖 6 所示，可由觀察迴歸係數得知。

利用模擬出來的五時間序列觀察值 x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 與 x_5 來估計迴歸參數與

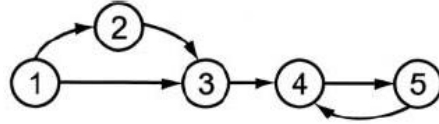


圖 6: 時間序列交互影響示意圖

GCI，結果如圖 7 – 9 所示。GCI 估計值方陣為：

$$\begin{pmatrix} \text{NaN} & 0.0024 & 0.0007 & 0.0008 & 0.0062 \\ 0.6713 & \text{NaN} & 0.0015 & 0.0033 & 0.0010 \\ 0.0177 & 0.1442 & \text{NaN} & 0.0033 & 0.0008 \\ 0.0019 & 0.0044 & 0.2240 & \text{NaN} & 0.1788 \\ 0.0014 & 0.0003 & 0.0031 & 0.1572 & \text{NaN} \end{pmatrix}$$

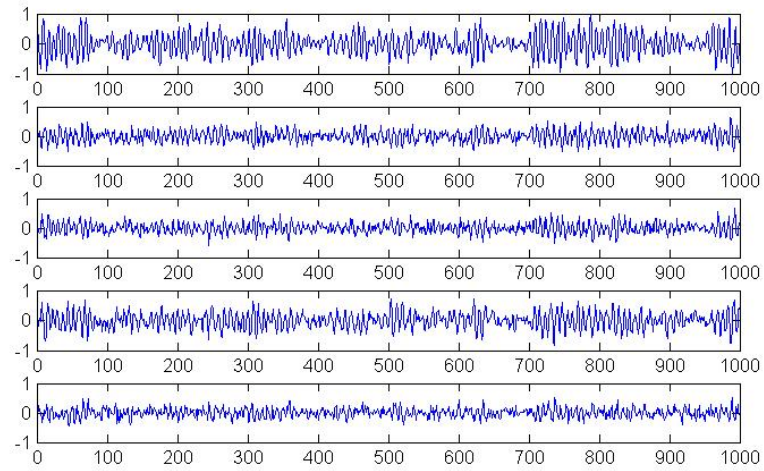


圖 7: 訊號 x_1 到 x_5

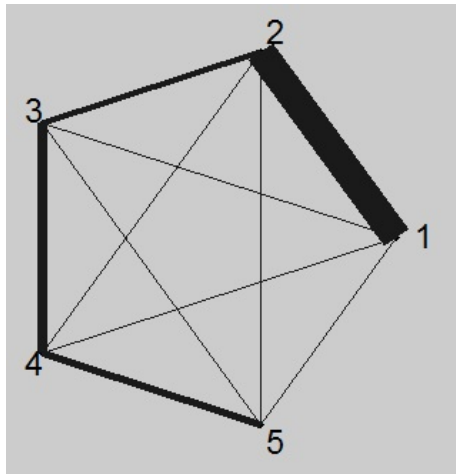


圖 8: 訊號間兩兩的因果性

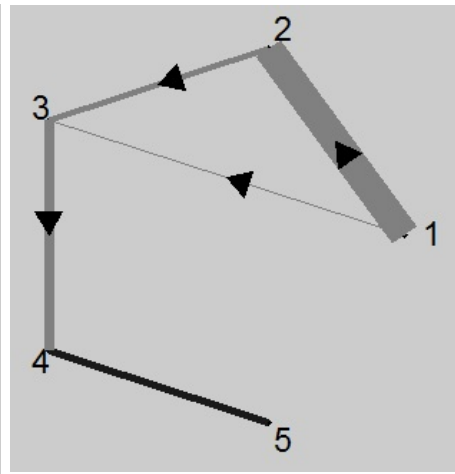


圖 9: 檢定後的因果性

3.3.2 時變模型模擬結果

模擬 I

考慮兩時間序列 $X = \{x(n)\}$ 與 $Y = \{y(n)\}$ 如下。

$$\begin{cases} x(n) = 0.95\sqrt{2}x(n-1) - 0.9025x(n-2) + \epsilon_1(n) \\ y(n) = -0.5x(n-1) + \epsilon_2(n) \end{cases} \quad (24)$$

其中 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 與 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 為零期望值、同變異數且互不相關的白雜訊。

由迴歸係數我們知道 X 引起 Y 但 Y 不引起 X ，並且套上時不變 VAR 模型後可得 X 至 Y 的 GCI 估計值約為 0.7023， Y 至 X 的 GCI 估計值約為 0.0041，不過經檢定後判定為零。

利用時變 RLS 演算法來估計迴歸參數與動態的 GCI 結果如圖 11 - 12 所示。圖 11 為時間序列 X 至 Y 的因果性，圖 12 為 Y 至 X 的因果性。黑色曲線為時變模型的 GCI 估計值，灰色曲線為重複模擬 30 次所得的平均值。

圖 11 顯示了平均值 (灰色曲線) 在 0.7 附近震盪而圖 12 顯示了平均值在小於零處震盪。這樣的結果展現了時變與時不變模型的一致性。

最後還有一點必須說明，理論上 GCI 為一個非負實數，但由於 RLS 估計會在理論值附近震盪，故負的估計值是可能發生的，不過一般將它當作零看待即可。

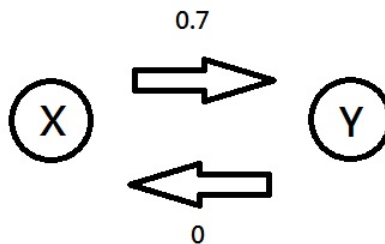


圖 10: X 與 Y 交互影響示意圖

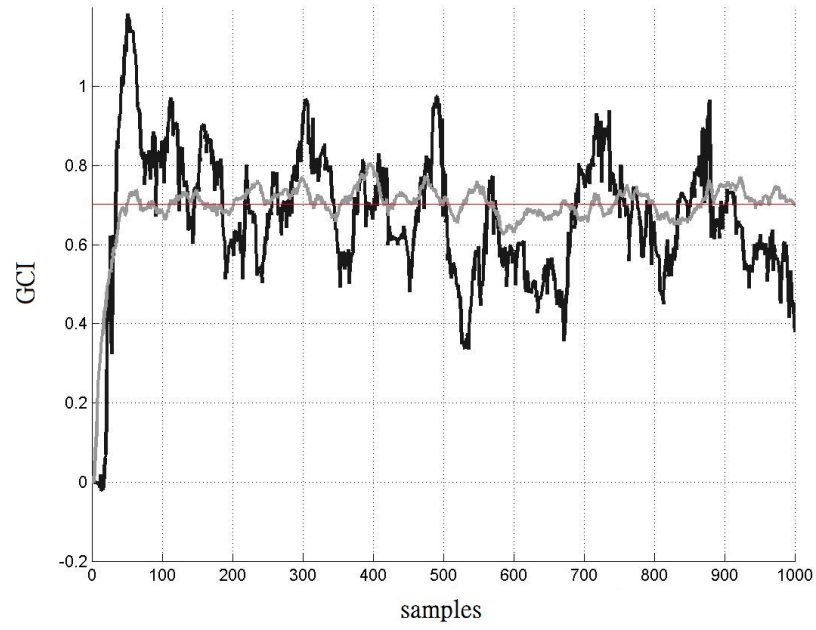


圖 11: X 至 Y 的因果性

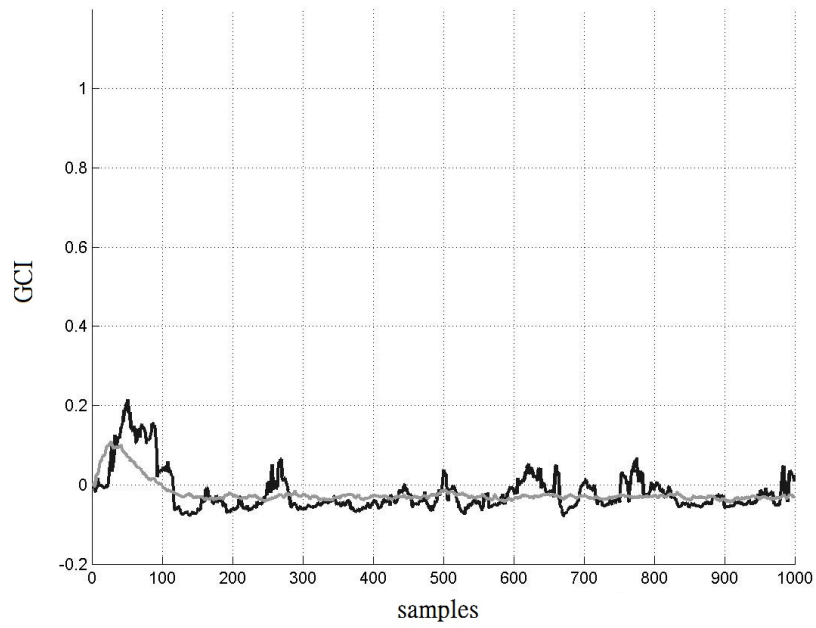


圖 12: Y 至 X 的因果性

模擬 II (第一部分)

模擬 II 參考了 Moller et al.2003 [1] 的模擬例子，並且藉由參數的改變做進一步的觀察。

首先依造下列的雙變量二次自迴歸模型生成兩時間序列 $X = \{x(n)\}$ 與 $Y = \{y(n)\}$ 之觀察值：

$$\begin{cases} x(n) = a_{21}(n)x(n-1) + a_{22}(n)x(n-2) + c_{21}(n)y(n-1) + c_{22}(n)y(n-2) + \epsilon_2(n) \\ y(n) = b_{21}(n)y(n-1) + b_{22}(n)y(n-2) + d_{21}(n)x(n-1) + d_{22}(n)x(n-2) + \eta_2(n) \end{cases} \quad (25)$$

$$a_{21}(n) = \begin{cases} -0.5, & 1 \leq n < 400 \\ 0.25, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases} \quad b_{21}(n) = \begin{cases} 0.25, & 1 \leq n < 400 \\ -0.5, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$a_{22}(n) = b_{22}(n) = 0.3, \quad 1 \leq n \leq 800$$

$$c_{21}(n) = \begin{cases} 0.6, & 1 \leq n \leq 200 \\ 0.0, & 200 < n \leq 800 \end{cases} \quad d_{21}(n) = \begin{cases} 0.0, & 1 \leq n < 400 \\ 0.6, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$c_{22}(n) = \begin{cases} 0.3, & 1 \leq n \leq 200 \\ 0.0, & 200 < n \leq 800 \end{cases} \quad d_{22}(n) = \begin{cases} 0.0, & 1 \leq n < 400 \\ 0.3, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$E_2 = \{\epsilon_2(n)\} \sim \begin{cases} WN(0, 0.9), & 1 \leq n < 400 \\ WN(0, 1.5), & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$W_2 = \{\eta_2(n)\} \sim \begin{cases} WN(0, 1.5), & 1 \leq n < 400 \\ WN(0, 0.9), & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

其中 $WN(\mu, \sigma)$ 表示期望值為 μ ，標準差為 σ 的白雜訊。由此迴歸係數可知在時間點 1 到 200， Y 引起 X 。在時間點 200 到 400， X 與 Y 無交互影響。在時間點 400 到 800， X 引起 Y 。如表 2 所示。

時間點 1 ~ 200	時間點 200 ~ 400	時間點 400 ~ 800
Y 引起 X	無交互影響	X 引起 Y

表 2: X 與 Y 交互影響之變化

接著，利用模擬出來的兩時間序列觀察值 x 與 y 透過 RLS 演算法來估計迴歸參數與 GCI，結果如圖 13 – 16 所示。

圖 14 黑色曲線為 X 至 Y 的動態 GCI 估計值，時間點 1 至 400 在 0 的附近震盪，時間點 400 至 800 在 0.75 附近震盪，而時間點 400 至 500 急速的變化為 RLS 演算法的調適期 (adaptation period)。事實上時間點 1 至 100 同樣為調適期，這是因為演算法迭代需要一段時間才能穩定的關係。灰色曲線為重複模擬 30 次所得的平均值，比單一次模擬 (黑色曲線) 來得穩定，這無疑是樣本數較大因此較能展現母體性質的緣故。故此方法對於重複試驗的實驗數據有更佳的解釋力。

圖 14 的結果與表 1 是一致的，也就是在時間點 400 至 800， X 對 Y 有影響，其餘時間點 X 對 Y 沒有任何影響。圖 15 為 Y 至 X 的因果性，影響的程度 (GCI 的大小) 與 X 至 Y 是一樣的，這是因為迴歸參數對稱設計的原因。圖 16 為雙向的因果性，也就是圖 14 與圖 15 中數值較大者。在時間點 1 至 200 與 400 至 800， X 與 Y 有交互影響。在時間點 200 至 400， X 與 Y 無交互影響。

若使用時不變模型來描繪此兩時間序列 X 與 Y ，則可得 X 至 Y 的 GCI 估計值約為 0.1335 且 Y 至 X 的 GCI 估計值約為 0.0154。前者數值大於後者的原因顯然是因為 X 影響 Y 的時間較 Y 影響 X 長 (前者為後者的兩倍)。由此可知，雖然時不變模型無法確切描繪此兩時間序列間的交互作用，但某種程度上仍可被視為時變模型結果的一種資料壓縮或摘要。

此模擬展現了時變模型與 RLS 演算法對於訊號間交互影響之變化的偵測能力。

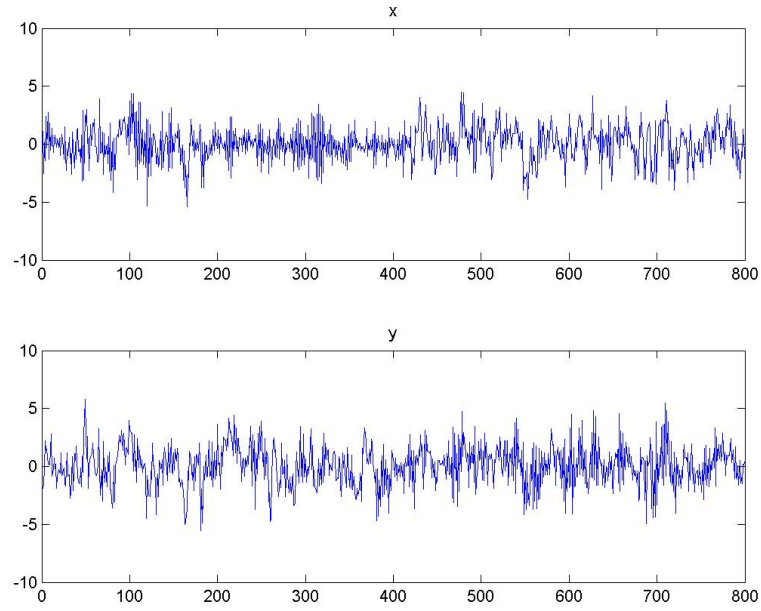


圖 13: 訊號 x 與訊號 y

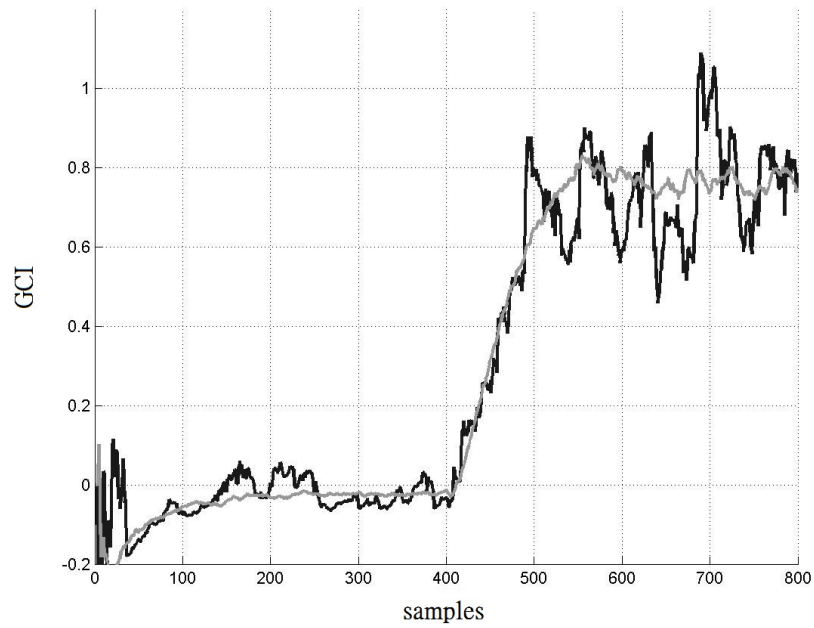


圖 14: X 至 Y 的因果性

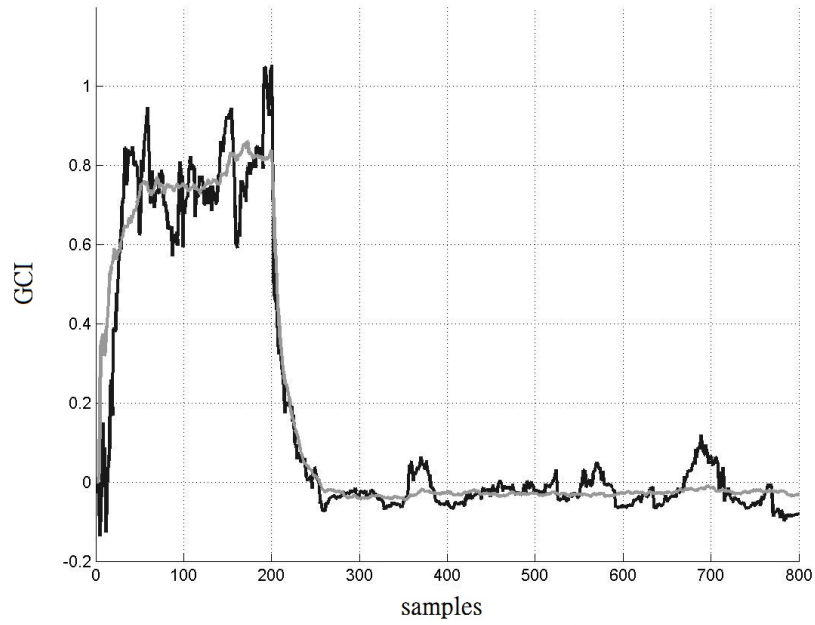


圖 15: Y 至 X 的因果性

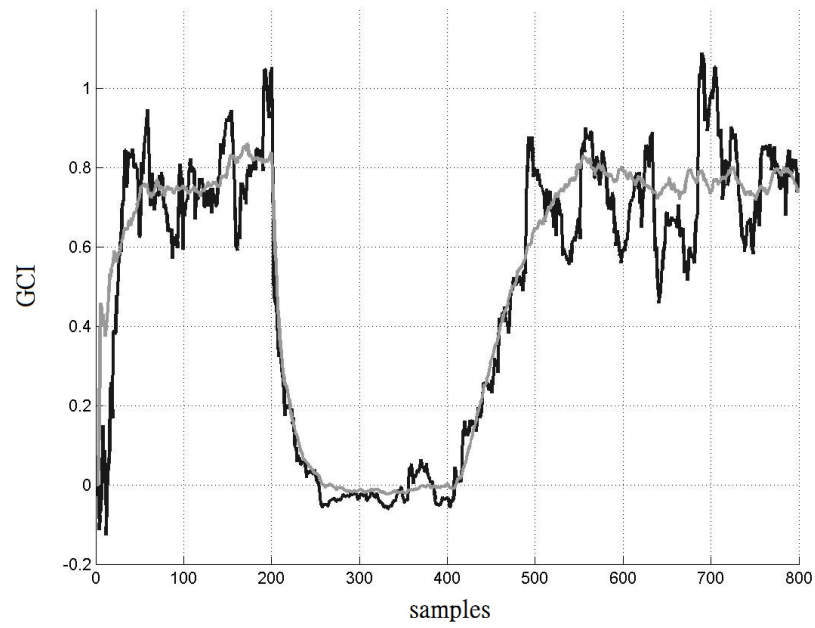


圖 16: 雙向的因果性

模擬 II (第二部分)

改變迴歸係數並做進一步觀察。延續第一部分的參數設定，不過將 $c_{21}(n), c_{22}(n), d_{21}(n)$ 與 $d_{22}(n)$ 的大小減半。

$$c_{21}(n) = \begin{cases} 0.3, & 1 \leq n \leq 200 \\ 0.0, & 200 < n \leq 800 \end{cases} \quad d_{21}(n) = \begin{cases} 0.0, & 1 \leq n < 400 \\ 0.3, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$c_{22}(n) = \begin{cases} 0.15, & 1 \leq n \leq 200 \\ 0.0, & 200 < n \leq 800 \end{cases} \quad d_{22}(n) = \begin{cases} 0.0, & 1 \leq n < 400 \\ 0.15, & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

接著利用新的係數重新生成 X 與 Y 的觀察值 x 與 y 並估計 GCI，結果如圖 15-16 所示。

圖 18 黑色曲線為雙向動態 GCI 的估計值，灰色曲線同樣為重複模擬 30 次所得的平均值。與第一部分的模擬結果比較後可以觀察到迴歸係數 c 與 d 的減半造成了動態 GCI 估計值 (有交互影響的部分) 的平均值由原先 0.75 左右下降到 0.3 左右。

接下來我們利用以下兩個式子說明此象的理論依據。

$$x(n) = a_{21}(n)x(n-1) + a_{22}(n)x(n-2) + c_{21}(n)y(n-1) + c_{22}(n)y(n-2) + \epsilon_2(n) \quad (26)$$

$$x(n) = a'_{11}(n)x(n-1) + a'_{12}(n)x(n-2) + \epsilon_1(n) \quad (27)$$

給定預測誤差 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 的變異， $c_{21}(n)$ 與 $c_{22}(n)$ 大小的調降將提升 X 自我預測的能力，也就是降低 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 的變異。其中 E_1 為使用 X 來預測自己的預測誤差。所以在 $\Sigma_2 = Var[E_2(n)]$ 固定之下， $\Sigma_1 = Var[E_1(n)]$ 下降將造成 Y 至 X 的 GCI $(\ln \frac{\Sigma_1}{\Sigma_2})$ 下降。同理可知 X 至 Y 的 GCI $(\ln \frac{\Gamma_1}{\Gamma_2})$ 也會下降。

故結論是，迴歸係數 c 與 d 的調降將造成 GCI 下降，反過來說，調升迴歸係數 c 與 d 將造成 GCI 上升。

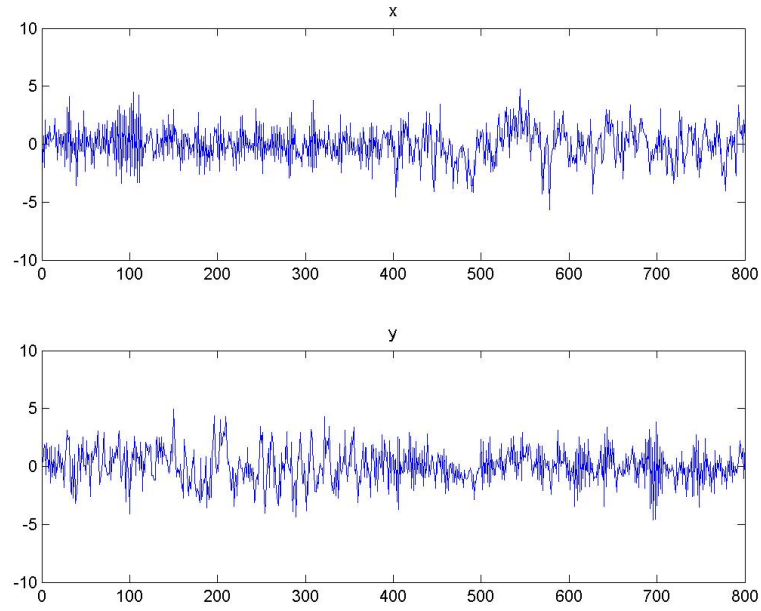


圖 17: 訊號 x 與訊號 y

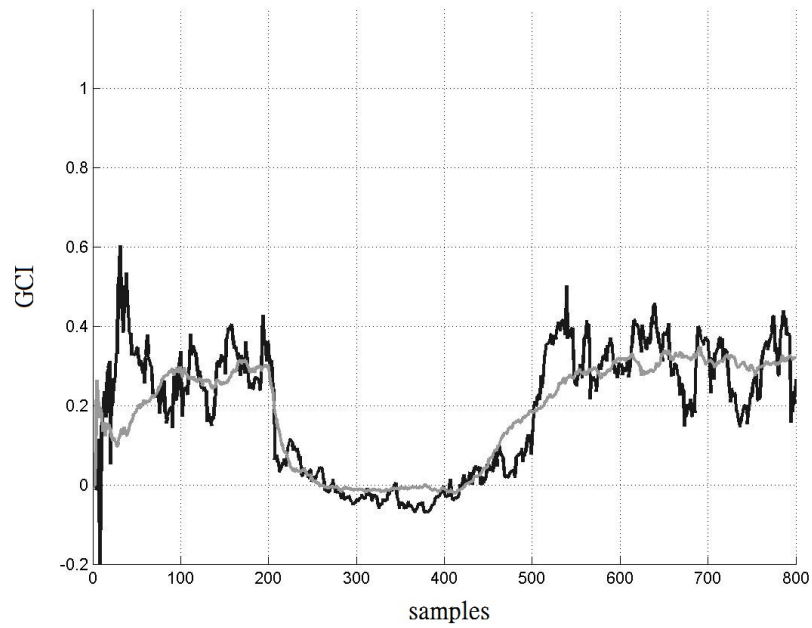


圖 18: 係數減半後的因果性

模擬 II (第三部分)

改變預測誤差並做進一步觀察。延續第一部分的參數設定，不過將預測誤差放大 100 倍，也就是降低預測準確度。

$$E_2 = \{\epsilon_2(n)\} \sim \begin{cases} WN(0, 90), & 1 \leq n < 400 \\ WN(0, 150), & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

$$W_2 = \{\eta_2(n)\} \sim \begin{cases} WN(0, 150), & 1 \leq n < 400 \\ WN(0, 90), & 400 \leq n \leq 800 \end{cases}$$

接著利用新的預測誤差重新生成 X 與 Y 的觀察值 x 與 y 並估計 GCI，結果如圖 19 所示。

此模擬的目的是想要探討當模型的解釋能力變差，也就是預測誤差很大的時候，估計出的 GCI 是否仍舊可靠？以重複試驗的平均值來看（灰色曲線），等比例放大預測誤差對 GCI 估計值幾乎沒有影響（比較圖 19 與圖 16）。所以一個合理的推論是，大的預測誤差並不影響最小平方法對 GCI 的估計。

然而以單一試驗值來看（黑色曲線），預測誤差過大還是要付出代價的，其代價就是 RLS 演算法估計會比較不穩定。比較圖 19 與圖 16 可觀察出前者的調適期約為後者的 3 倍，也就是趨近穩定所需的時間更長了。對此我們的基本建議是增加訊號長度，因為訊號的長度一旦增加，那麼相對來說調適期就顯得微不足道，甚至可以完全忽略，如圖 20 所示

故我們的結論是，大的預測誤差並不影響 GCI 的估計，但會增長迭代演算的調適期，不過能夠以增加訊號長度來降低其影響。

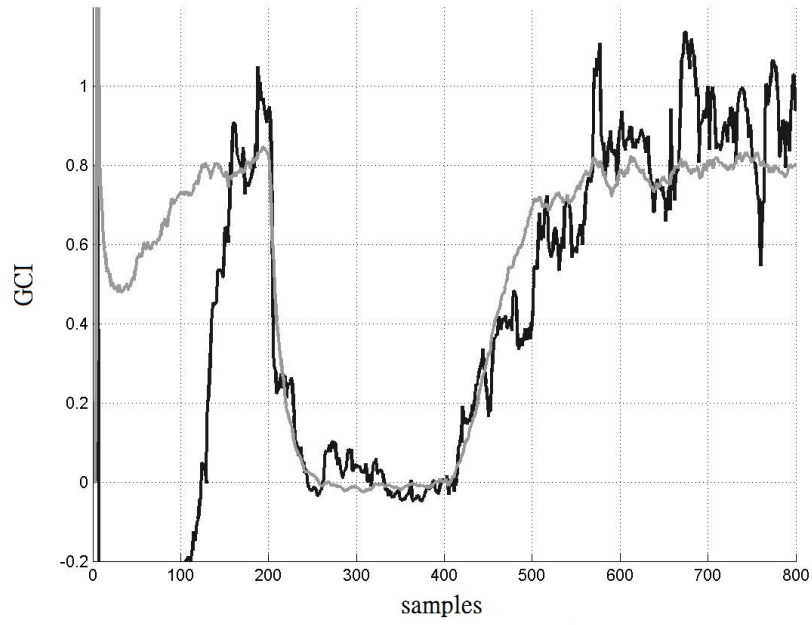


圖 19: 預測誤差放大 100 倍後的因果性

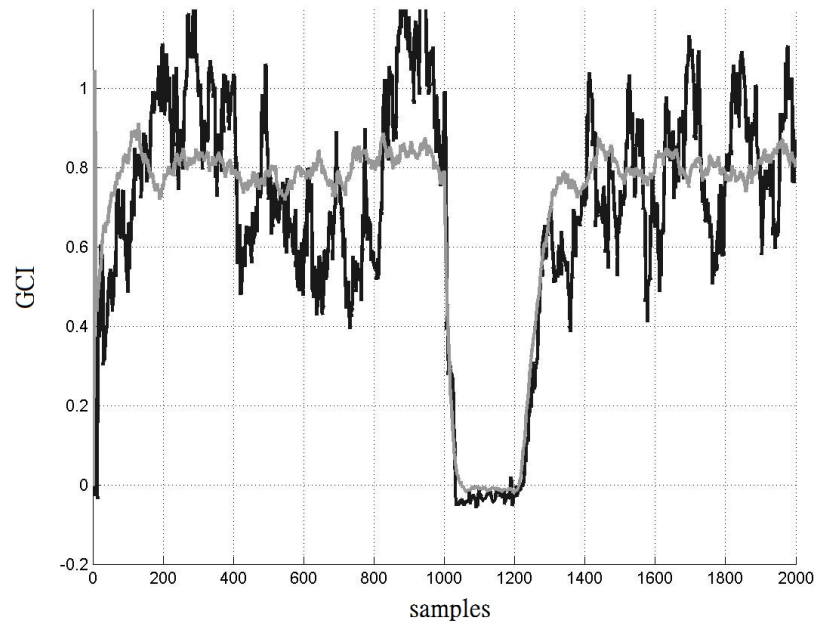


圖 20: 增加訊號長度後的因果性

模擬 II (第四部分)

同樣維持第一部分的參數設定，一個問題是多大的 GCI 估計值才算是與零有顯著差異？也就是說該如何建構一隨時間變化的門檻值 (threshold)？

因為時變 GCI 的估計式在統計上並不服從任何標準分布，故其統計性質不可得，也就是無法與時不變模型一樣做假設檢定。為了解決這個問題，可考慮 surrogate data approach，也就是將兩時間序列重複做隨機重排 m 次 (通常 m 取 100) 得 m 個時變 GCI 估計值，然後在每個時間點選取第 $m \times 95\%$ quantile 當作門檻值，超過此 95% quantile 即認定為顯著異於零。結果如圖 21 – 23 所示。

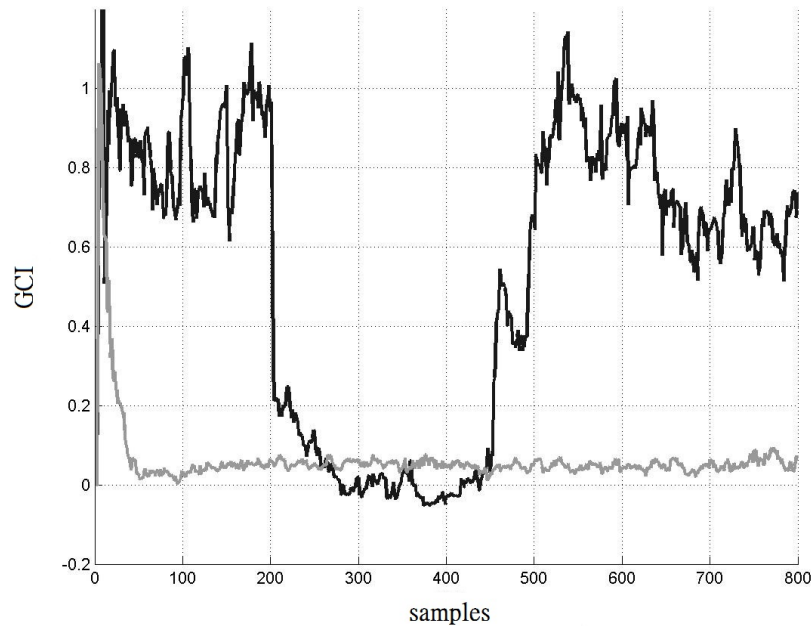


圖 21: 雙向 GCI 估計值與其門檻值

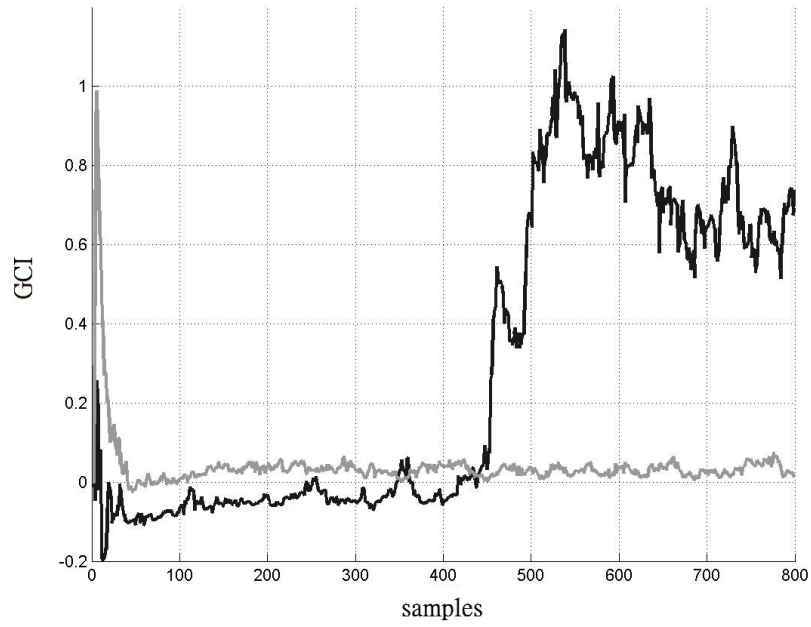


圖 22: X 至 Y 的 GCI 估計值與其門檻值

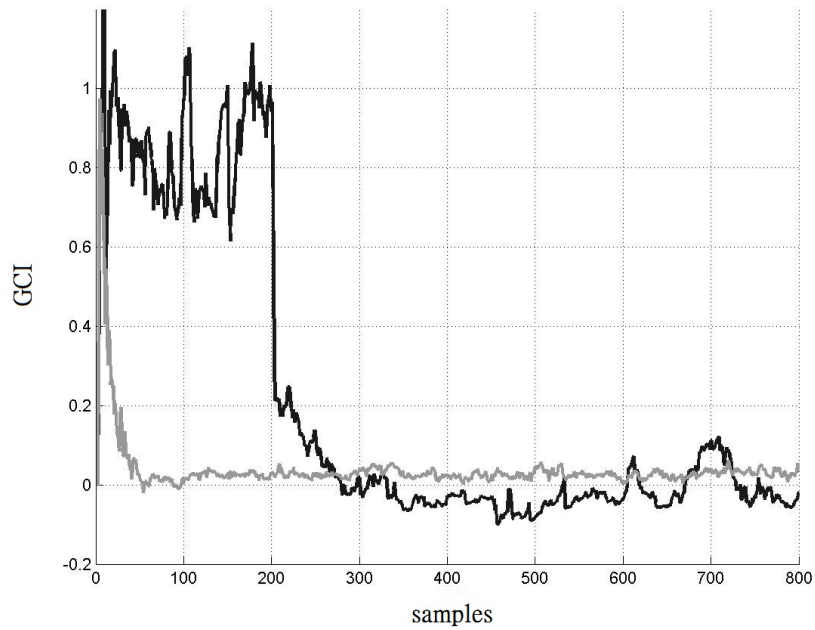


圖 23: Y 至 X 的 GCI 估計值與其門檻值

第 4 章 時間序列-頻率域的分析方法

由於 Granger causality 屬於時間域的分析方法，故無法提供任何於頻率域上的資訊。本章將介紹一頻率域的分析方法：Partial Directed Coherence (PDC)，此方法為 Granger causality 於頻率域上的推廣。

4.1 Partial Directed Coherence

考慮一 m 維 VAR 過程

$$\mathbf{X}(n) = \sum_{k=1}^p A_k \mathbf{X}(n-k) + \mathbf{E}(n) \quad (28)$$

其中 $\mathbf{X}(n) = [x_1(n) \ x_2(n) \ \dots \ x_m(n)]^T$ 為 m 個同步測量訊號， p 為模型次數，

$$A_k = \begin{pmatrix} a_{11}(k) & a_{12}(k) & \cdots & \cdots & a_{1m}(k) \\ \vdots & \vdots & & & \vdots \\ \vdots & \vdots & & & \vdots \\ \vdots & \vdots & & & \vdots \\ a_{m1}(k) & a_{m2}(k) & \cdots & \cdots & a_{mm}(k) \end{pmatrix}$$

為迴歸係數方陣，其中係數 $a_{ij}(k)$ ， $i, j = 1, \dots, m$ ，表示由 $x_j(n-k)$ 至 $x_i(n)$ 的線性影響(作用)。 $\mathbf{E}(n) = [\epsilon_1(n) \ \epsilon_2(n) \ \dots \ \epsilon_m(n)]^T$ 為 m 維的白雜訊。

對 (28) 式等號兩邊同時做傅立葉轉換，可重新改寫 VAR 模型為

$$\mathbf{X}(f) = \bar{A}^{-1}(f) \mathbf{E}(f) \quad (29)$$

其中 $A(f) = \sum_{k=1}^p A_k e^{-i2\pi kf}$ 且 $\bar{A}(f) = I - A(f) = [\bar{\mathbf{a}}_1(f) \ \bar{\mathbf{a}}_2(f) \ \dots \ \bar{\mathbf{a}}_m(f)]$ 稱作轉移方陣， $\bar{\mathbf{a}}_i(f)$ ， $i = 1, 2, \dots, m$ 為 $\bar{A}(f)$ 的行向量，也就是說

$$\bar{A}_{ij}(f) = \begin{cases} 1 - \sum_{k=1}^p a_{ij}(k) e^{-i2\pi kf}, & i = j \\ - \sum_{k=1}^p a_{ij}(k) e^{-i2\pi kf}, & i \neq j \end{cases} \quad (30)$$

定義

由訊號 j 至訊號 i 的 partial directed coherence (PDC) 定義為

$$\pi_{ij}(f) = \frac{|\bar{a}_{ij}(f)|}{\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^H(f)\bar{\mathbf{a}}_j(f)}} \quad (31)$$

其中 $\bar{a}_{ij}(f)$ 為 $\bar{A}(f)$ 的第 (i, j) 元素， $\bar{\mathbf{a}}_j$ 為 $\bar{A}(f)$ 的第 j 個行向量， H 表示共軛轉置。

關於 PDC 的幾點說明如下。

- 對於 $i \neq j$, $|\bar{a}_{ij}(f)| = 0, \forall f$ 若且唯若 $a_{ij}(k) = 0, \forall k$ 又等價於訊號 j 不 Granger 引起訊號 i 。故 $\pi_{ij}(f)$ 提供了由訊號 j 至訊號 i 於頻率 f 之直接線性影響的一個度量。
- 對於 $i = j$, $\pi_{ii}(f)$ 表示了訊號 i 過去的資訊對自己演化的貢獻，也就是其它訊號未解釋的部分。
- $|\bar{a}_{ij}(f)|$ 除以 $\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^H(f)\bar{\mathbf{a}}_j(f)}$ 的動作稱作正規化(normalization)，其中 $\sqrt{\bar{\mathbf{a}}_j^H(f)\bar{\mathbf{a}}_j(f)} = \sqrt{\sum_{k=1}^m |\bar{a}_{kj}(f)|^2}$ 為向量 $\bar{\mathbf{a}}_j(f)$ 的長度(norm)，也表示由訊號 j 至其它所有訊號影響強度的平方和。故正規化後， $\pi_{ij}(f)$ 表示了由訊號 j 至訊號 i 與由訊號 j 至其它所有訊號影響強度的比值。
- $0 \leq \pi_{ij}(f)^2 \leq 1$ 且 $\sum_{i=1}^m \pi_{ij}(f)^2 = 1, \forall 1 \leq j \leq m$ 。
- 因為 PDC 的估計式在統計上並不服從任何標準分布，故其統計性質不可得，必須使用近似的統計量與分布做假設檢定。可考慮以下卡方檢定(關於此檢定的細節可參考 [8])。

$H_0 : \pi_{ij}(f) = 0$ v.s. $H_a : \pi_{ij}(f) > 0$ (右尾檢定)

檢定統計量 $\mathcal{X} = \frac{N}{c_{ij}(f)} |\hat{a}_{ij}(f)|^2$ (當 H_0 真時，近似一自由度為 1 的卡方分布)

拒絕域 $RR = \{x | x > \chi_{1,\alpha}^2\}$

由上述檢定可進一步得到 $\pi_{ij}(f)$ 一近似的 $100 \times (1 - \alpha)\%$ 顯著水準為

$$\left(\frac{\hat{c}_{ij}(f) \chi_{1,\alpha}^2}{N \sum_{k=1}^m |\hat{a}_{kj}(f)|^2} \right)^{\frac{1}{2}}$$

4.2 數值模擬

本節參考了 Baccala 與 Sameshiam [4] 的模擬例子，希望透過模擬來驗證 4.1 節的方法，並且更進一步探討 PDC 的性質。

模擬 I

首先依照下列 5 個變量的二次自迴歸模型生成時間序列 $X_1 = \{x_1(n)\}$ 、 $X_2 = \{x_2(n)\}$ 、 $X_3 = \{x_3(n)\}$ 、 $X_4 = \{x_4(n)\}$ 與 $X_5 = \{x_5(n)\}$ 之觀察值：

$$\begin{cases} x_1(n) = 0.95\sqrt{2}x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + 0.5x_5(n-2) + \epsilon_1(n) \\ x_2(n) = -0.5x_1(n-1) + \epsilon_2(n) \\ x_3(n) = -0.4x_2(n-2) + \epsilon_3(n) \\ x_4(n) = -0.5x_3(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_4(n) \\ x_5(n) = -0.25\sqrt{2}x_4(n-1) + 0.25\sqrt{2}x_5(n-1) + \epsilon_5(n) \end{cases} \quad (32)$$

其中 $E_1 = \{\epsilon_1(n)\}$ 、 $E_2 = \{\epsilon_2(n)\}$ 、 $E_3 = \{\epsilon_3(n)\}$ 、 $E_4 = \{\epsilon_4(n)\}$ 與 $E_5 = \{\epsilon_5(n)\}$ 為零期望值、同變異數且互不相關的白雜訊。

此五時間序列交互影響的關連性如圖 24 所示，可由觀察迴歸係數得知。

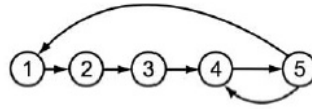


圖 24: 時間序列交互影響示意圖

接著，利用模擬出來的五時間序列觀察值 x_1 、 x_2 、 x_3 、 x_4 與 x_5 來估計 PDC，結果如圖 25 – 26 所示。

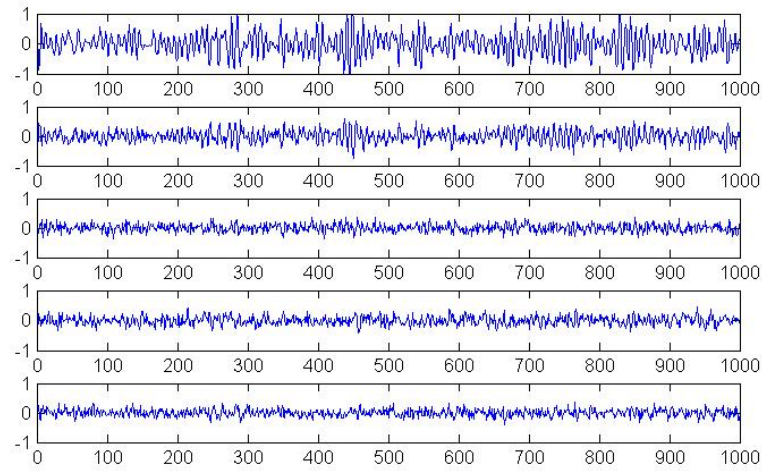


圖 25: 訊號 x_1 到 x_5

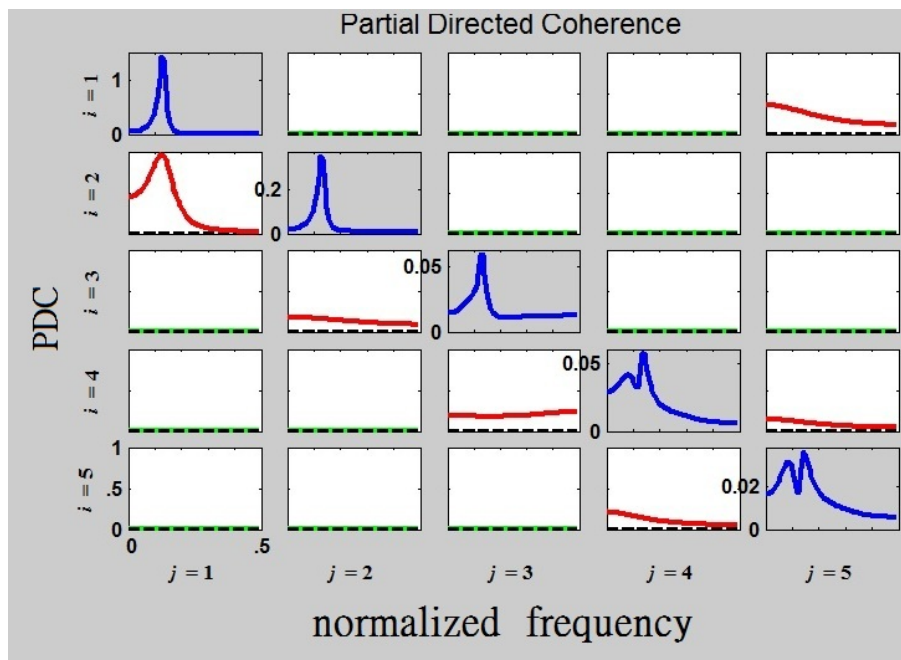


圖 26: 訊號間兩兩的 PDC

有關圖 26 的幾點說明如下。

- 因為 $\pi_{ii}(f)$ 並不具太大意義，故主對角線以各訊號的頻譜(power spectrum) 取了對數(log)的圖形來取代。
- 因為取樣頻率 $f_s = 1$ 所以橫軸為正規化頻率(normalized frequency)，範圍由 0 至 0.5 ($\frac{f_s}{2}$)。縱軸的部分除了主對角線的範圍由 0 至峰值(peak value)外，其它 coherence 的範圍皆由 0 至 1。
- $j = 1, 2, \dots, 5$ 表示作用訊號的編號(source) 而 $i = 1, 2, \dots, 5$ 表示被作用訊號的編號(target)。例如第 2 列第 1 行為 $\pi_{21}(f)$ 的圖形，也就是訊號 1 對訊號 2 的影響結果。
- 黑色虛線為 99% 顯著水準，超過此顯著水準以紅色實線表示，反之以綠色虛線表示
- 結果顯示訊號 1 影響訊號 2、訊號 2 影響訊號 3、訊號 3 影響訊號 4、訊號 4 影響訊號 5、且訊號 5 影響訊號 1 和 4，與實際的因果關連一致。
- *PDC* 偵測出訊號間的直接線性作用。

模擬 II

考慮不同樣式 (pattern) 的因果關連。依照下列 6 個變量的四次自迴歸模型生成時間序列 $X_k = \{x_k(n)\}, k = 1, 2, \dots, 6$ 之觀察值。

$$\begin{cases} x_1(n) = 1.8982x_1(n-1) - 0.9025x_1(n-2) + \epsilon_1(n) \\ x_2(n) = 0.9x_1(n-2) + \epsilon_2(n) \\ x_3(n) = 0.85x_2(n-2) + \epsilon_3(n) \\ x_4(n) = 0.82x_1(n-2) + 0.6x_6(n-3) + \epsilon_4(n) \\ x_5(n) = -0.9x_6(n-2) + 0.4x_2(n-4) + \epsilon_5(n) \\ x_6(n) = 0.9x_5(n-2) + \epsilon_6(n) \end{cases} \quad (33)$$

其中 $E_k = \{\epsilon_k(n)\}, k = 1, 2, \dots, 6$ 為零期望值、同變異數且互不相關的白雜訊。

觀察迴歸係數可得此六時間序列交互影響的關連性，如圖 27 所示。利用模擬出來的六時間序列觀察值 $x_1、x_2、x_3、x_4、x_5$ 與 x_6 估計 PDC ，結果如圖 28 - 29 所示。結果與實際因果關連一致。

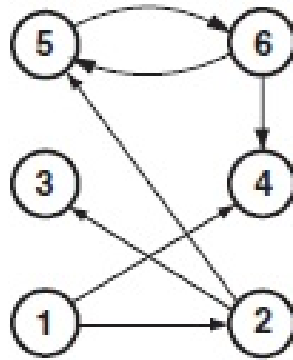


圖 27: 時間序列交互影響示意圖

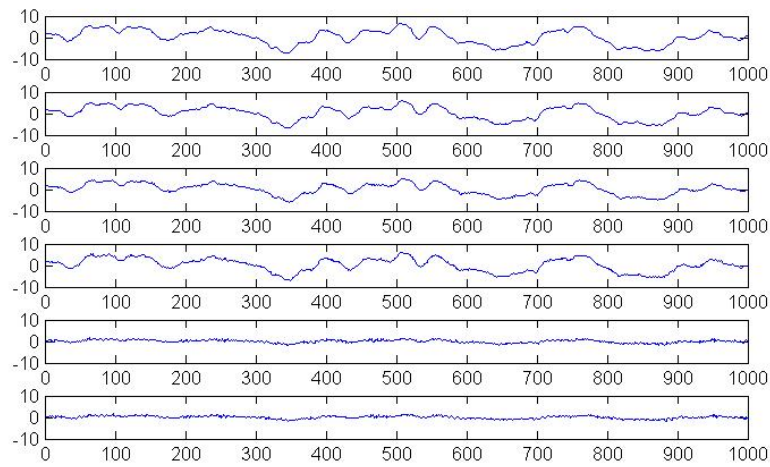


圖 28: 訊號 x_1 到 x_5

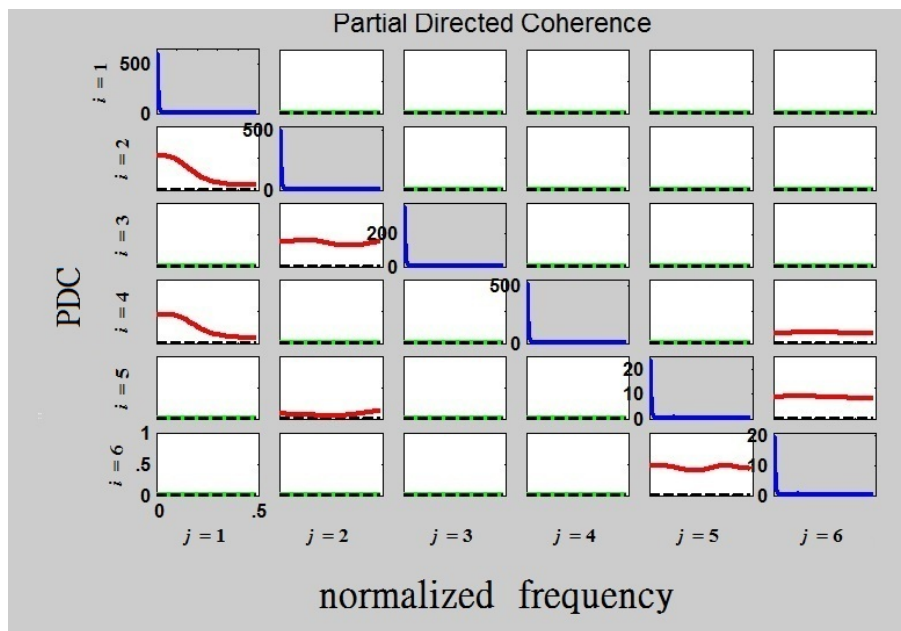


圖 29: 訊號間兩兩的 PDC

第 5 章 實驗數據分析

本章將以前兩章的方法為基礎，對於麻醉狀況下大鼠前扣帶迴腦皮質 (ACC) 及紋狀體 (STR) 兩個腦區於注射「多巴胺第 II 與第 III 類受體高專一性的作用劑」(quinpirole) 的實驗數據做分析。第一節說明如何將點過程數據進行時間序列的迴歸分析。第二節引入面積指標來表現神經對於注射 quinpirole 後資訊流的變化情形。第三節介紹一腦神經訊號分析中常用的分析方法 cross correlation 直方圖，並與時間序列迴歸分析做比較。第四節介紹一個三變量模型的方法：條件 Granger causality。此方法藉由排除間接的因果關係，改善一一配對所造成的誤解。最後一節利用 PDC 尋找因果性於頻率域上的特徵。

5.1 從點過程到時間序列

每隻大鼠皆有 60 分鐘的點過程數據，其中前 10 分鐘為注射 saline 的部分，而後 50 分鐘為注射 quinpirole 的部分。我們透過取 bin 的方式 (bin 的寬度為 0.1 秒) 將動作電位點過程轉換成時間序列，然後以 10 分鐘為一段將時間序列分為 6 段，分別標示為 saline 與 quin1 ~ quin5。故每隻大鼠的每個神經元皆有連續的 6 個時間序列來代表其放電情況之變化。

假設某大鼠於 ACC 中探測到 m 個神經元訊號，於 STR 中探測到 n 個神經元訊號，則可一一配對成 $m \times n$ 個神經對，逐對做因果分析。現在考慮其中一個神經對 (A_i, S_j) ，其中 A_i 代表此大鼠 ACC 中編號第 i 的神經元而 S_j 代表此同一隻大鼠 STR 中編號第 j 的神經元。由於 A_i 與 S_j 皆有 6 段連續對應的時間序列，故經時不變模型 (模型次數為 10) 可得 6 個 A_i 至 S_j 的 GCI 值與 6 個 S_j 至 A_i 的 GCI 值。我們將做過 95% 統計檢定 (檢定是否顯著異於零) 後的 GCI 值以直線連接形成折線圖。

由於 bin 的寬度為 0.1 秒，我們將迴歸模型的次數固定為 10，也就是利用前 1 秒 ($0.1 \times 10 = 1$) 的資訊對目前數據作解釋。如此選取可確保發生在 1 秒內之神經元間的資訊傳遞被偵測出來。

接下來舉一個例子做進一步說明。圖 30 之上圖為第六號大鼠 (M6) 的 (A1,S9) 神經對之 GCI 變化折線圖。縱軸為 GCI 值，橫軸的部分 1 代表 saline，2 至 6 依序代表 quin1 ~ quin5。黑色折線段表示 A1 至 S9 的 GCI 變化情形，灰色折線段則表示 S9 至 A1 的 GCI 變化情形。由此圖大略可看出注射藥物後 A1 對 S9 的影響 (資訊流) 持續增加而 S9 對 A1 的影響 (資訊流) 無顯著變化。

再參考另一神經對的例子。圖 30 之下圖為第四號大鼠 (M4) 的 (A2,S5) 神經對之 GCI 變化折線圖。由此圖可看出注射藥物後 A2 至 S5 的資訊流被阻斷而 S5 至 A2 從頭到尾無顯著資訊流。

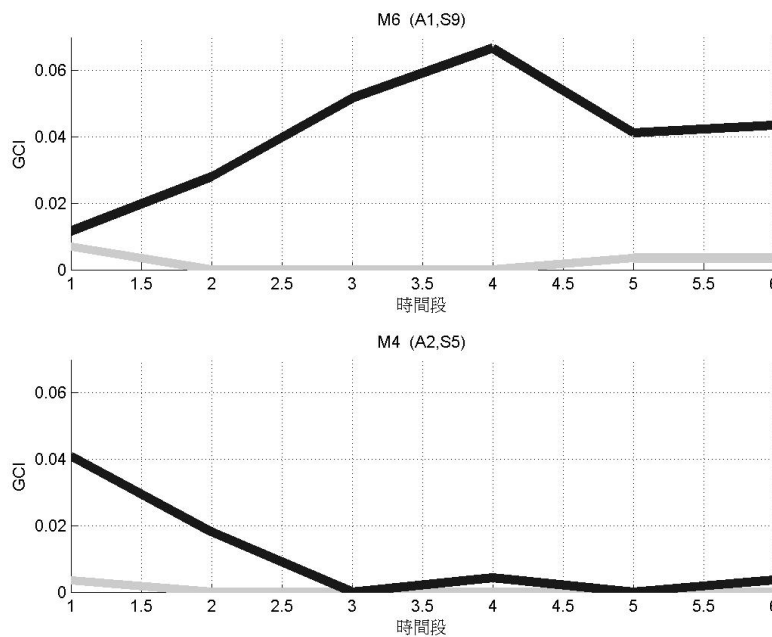
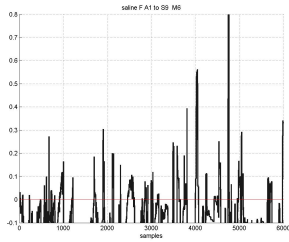
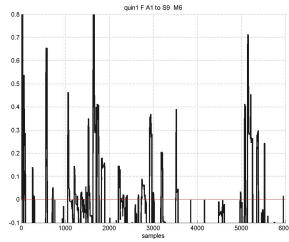


圖 30: M6 (A1,S9) 與 M4 (A2,S5) 之 GCI 變化折線圖

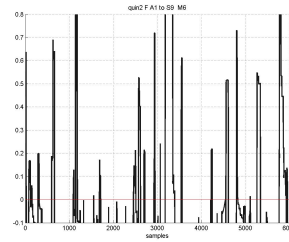
進一步以時變模型 (模型次數同樣為 10) 對 M6 (A1,S9) 神經對做因果分析。分析結果如圖 31 所示，其中 (a)–(f) 為 A1 至 S9 的動態 GCI，(g)–(l) 為 S9 至 A1 的動態 GCI。此結果同樣顯示 A1 至 S9 的資訊流隨著時間增加，而 S9 至 A1 無顯著資訊流。由於時不變模型於某種程度上可視為時變模型的一種資料壓縮或摘要，所以接下來的分析都採用計算量較小且容易自動化進行數據分析的時不變模型。



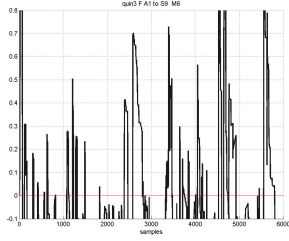
(a) saline A1 to S9



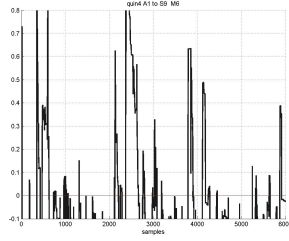
(b) quin1 A1 to S9



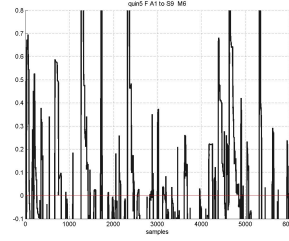
(c) quin2 A1 to S9



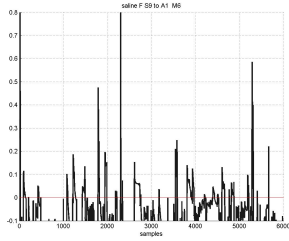
(d) quin3 A1 to S9



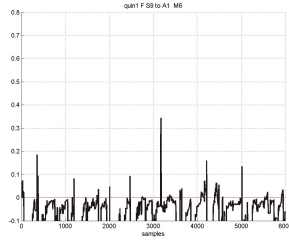
(e) quin4 A1 to S9



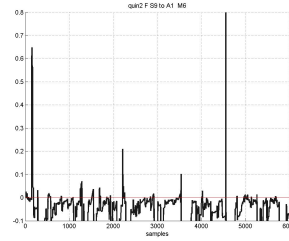
(f) quin5 A1 to S9



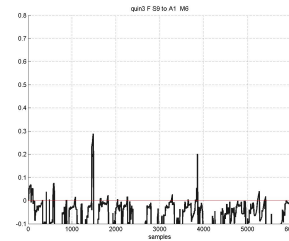
(g) saline S9 to A1



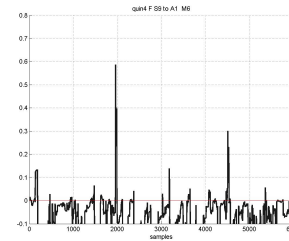
(h) quin1 S9 to A1



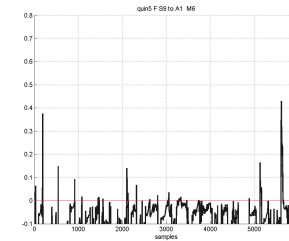
(i) quin2 S9 to A1



(j) quin3 S9 to A1



(k) quin4 S9 to A1



(l) quin5 S9 to A1

圖 31: M6 (A1,S9) 神經對於時變模型下的動態 GCI

5.2 面積指標

觀察前一節圖 30 內的兩個神經對之 GCI 變化折線圖，可以發現黑色折線都明顯高於灰色折線。事實上在所有大鼠的所有神經配對中只有約 20% 為灰色折線高於黑色折線而其餘皆為黑色高於灰色。也就是說這筆實驗數據顯示 ACC 至 STR 的資訊流較 STR 至 ACC 的資訊流來得顯著。因此我們接下來將重點放在由 ACC 至 STR 的資訊流，也就是任意神經對 (A_i, S_j) 中由 A_i 至 S_j 的資訊流。

接下來對於所有的神經配對 (A_i, S_j) 定義一個面積指標 AI (Area Index)，其定義為黑色折線底下的面積減去起始值所在的矩形面積(也就是 saline 的 GCI 值乘以 6)。若 AI 大於某個正的門檻值 ϵ^+ 則我們稱 A_i 至 S_j 的資訊流於注射藥物後增加；反之若 AI 小於另一個負的門檻值 ϵ^- 則我們稱 A_i 至 S_j 的資訊流於注射藥物後減少；若 AI 介於 ϵ^- 和 ϵ^+ 之間則我們稱 A_i 至 S_j 無資訊流變化。

為了決定 AI 的門檻值 ϵ^+ 和 ϵ^- ，我們考慮了不同大鼠的神經配對 (A_i, S_j) ，其中 A_i 與 S_j 分別為不同大鼠之 ACC 與 STR 中的神經元。理論上這些神經配對不會有任何資訊流產生，故可用來決定 AI 的門檻值。我們取了不同大鼠的神經配對共 3812 對並計算了 AI 值，其頻次分布如下：

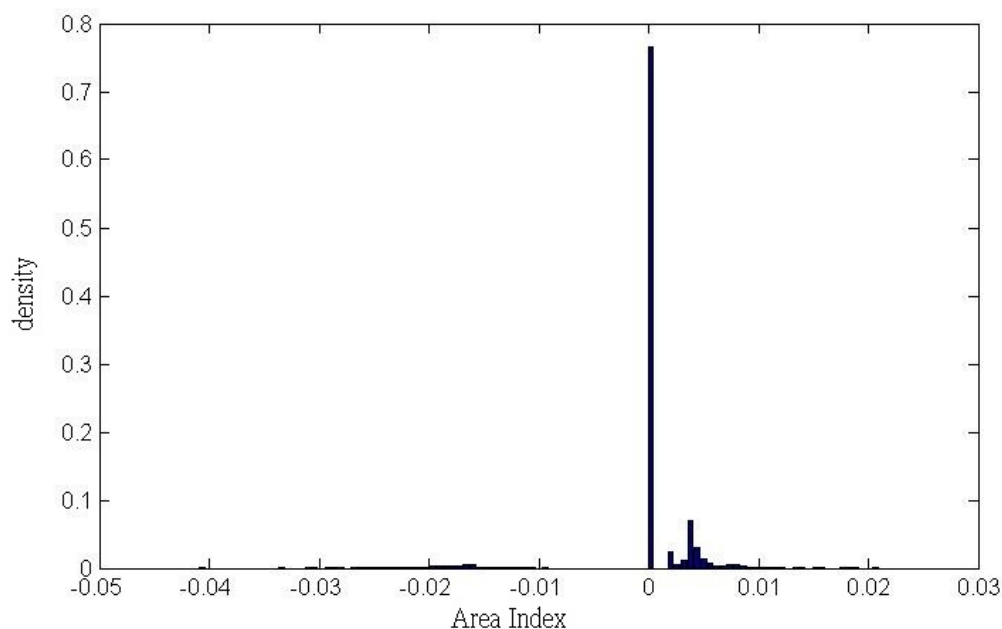


圖 32: 不同大鼠共 3812 神經對的 AI 值分布情況

近 8 成的 AI 值為零，其餘少量散布於零的兩側。由於 3812 對中只有 2 對的 AI 值不介於 -0.04 至 0.02 (一對為 0.020968 另一對為 -0.04197)。所以我們決定了 AI 的上門檻值 ϵ^+ 為 0.02 且下門檻值 ϵ^- 為 -0.04，犯錯率約為 0.05%。上述兩神經對之 GCI 變化折線圖顯示於下。

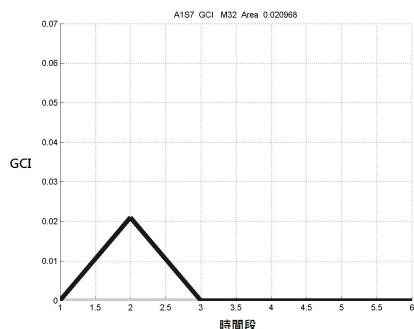


圖 33: AI=0.020968

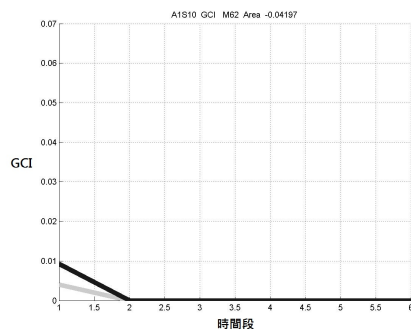


圖 34: AI=-0.04197

假若實驗只有一隻大鼠的數據，也可利用時間序列隨機重排的方式來取代上述多隻不同大鼠的配對來得到 AI 值的門檻值。例如第六號大鼠一共有 180 個神經對 (A_i, S_j) ($i=1, \dots, 18, j=1, \dots, 10$)，我們將 A_i 與 S_j 所對應的時間序列做隨機重排 20 次，可得 3600 個神經對。由於隨機重排能夠破壞時間序列間的因果關係，故可拿來代替不同大鼠的神經配對，這個方式就不需要太多大鼠的實驗數據。上述方法所得 3600 神經對之 AI 值的分布情況如圖 35 所示，與圖 32 的結果相當接近。

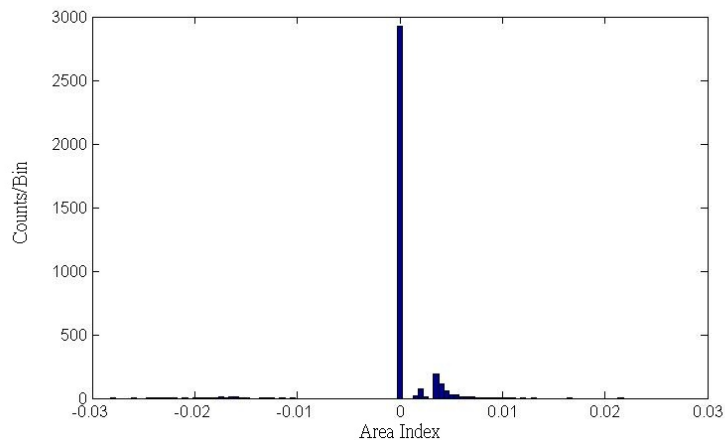


圖 35: M6 大鼠隨機重排 3600 神經對的 AI 值分布情況

回到相同大鼠的神經配對，我們將 AI 值介於 -0.04 至 0.02 者視為無資訊流變化。將 AI 值大於 0.02 者除以所有大鼠所有神經對中正的 AI 值的最大值，作比例調整。同理將 AI 值小於 -0.04 者除以所有大鼠所有神經對中負的 AI 值的最小值之絕對值，保留負號。我們將做過比例調整後的 AI 值稱作 RAI 值(Ratio of AI)，故 $RAI = 1$ 的神經對為所有大鼠所有神經對中注射藥物後資訊流增加最顯著者，同理 $RAI = -1$ 的神經對為所有大鼠所有神經對中注射藥物後資訊流減少最顯著者。

對每一隻大鼠 M1-M6，假設其於 ACC 中探測到 m 個神經元訊號，於 STR 中探測到 n 個神經元訊號，則可一一配對成 $m \times n$ 個神經對，每個神經對經因果分析後可得一個 RAI 值，形成一 $m \times n$ 的矩陣，此矩陣以視覺化的方式呈現於下圖。

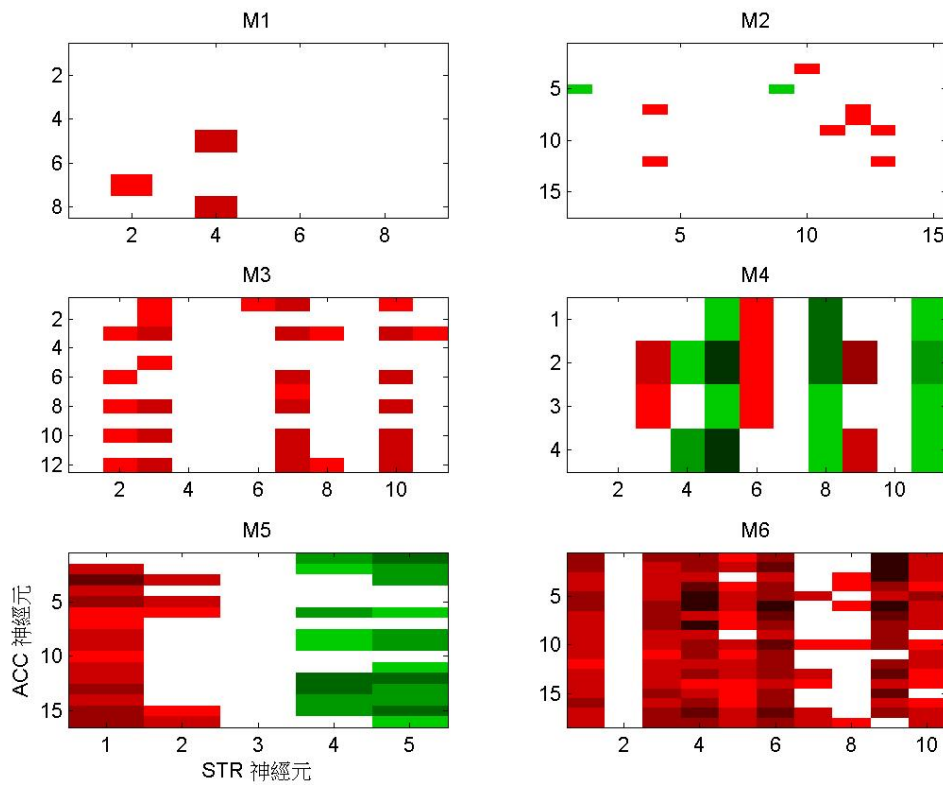


圖 36: RAI 值矩陣的視覺化結果

圖 36 中的 6 個圖像分別代表 6 隻大鼠 (M1–M6) 的 RAI 值矩陣，紅色對應正的 RAI 值，綠色對應負的 RAI 值，顏色越深代表 RAI 的絕對值越大。縱軸對應 ACC 中的神經元編號，橫軸對應 STR 中的神經元編號。每隻大鼠注射藥物後的反應都不盡相同，例如 M1 只有 3 個神經對的資訊流增加 (由 ACC 至 STR)，其餘神經對皆無資訊流，而 M6 的絕大多數神經對皆為相對顯著資訊流增加 (由 ACC 至 STR)。如此不同的反應可能與探針位置有關。關於 ACC 與 STR 間神經元的因果關連在後幾節會有更進一步的討論。

利用 GCI 變化折線圖我們同樣可以探討 ACC 與 STR 內部神經元之間的關連性，也就是考慮 (A_i, A_j) 與 (S_i, S_j) 如此的神經配對。我們發現 ACC 內部神經元之間的關連性遠高於 ACC 與 STR 神經配對之間的關連性。舉例來說 M6 (A_1, A_6) 神經對之 GCI 變化折線圖 (圖 37) 顯示了由 A_6 至 A_1 每個時間點的 GCI 值皆超過 0.1 且最高達到了約 0.22，遠高於例如 M6 (A_1, S_9) 神經對由 A_1 至 S_9 GCI 值的最大值約 0.068 (參考圖 30 之上圖)。觀察了 ACC 內部神經配對的 GCI 變化折線圖後，我們發現 ACC 內部神經元之間於注射藥物前 (saline) 已有連結，且此連結於注射藥物後穩定增強。

相較於 ACC 內部神經元之間穩定且持續的連結，ACC 與 STR 神經元之間的關連絕大部分為以下兩種：

- 注射藥物前無顯著關連，但注射藥物後關連性增加且隨時間衰減 (參考圖 30 之上圖)。
- 注射藥物前有顯著關連，但注射藥物後關連性隨時間遞減至無相關 (參考圖 30 之下圖)。

但不論是哪種情況 ACC 與 STR 之間的關連都比 ACC 內部的連結來得弱。

同理，觀察了 STR 內部神經配對的 GCI 變化折線圖後，我們發現 STR 內部神經元之間絕大部分無顯著關連。雖有一小部分神經對於注射藥物後關連性增加，但此關連強度都較 ACC 與 STR 之間的關連來得弱。另有一部份的神經對於注射藥物前存有關連，但注射藥物後關連消失，與圖 38 類似。

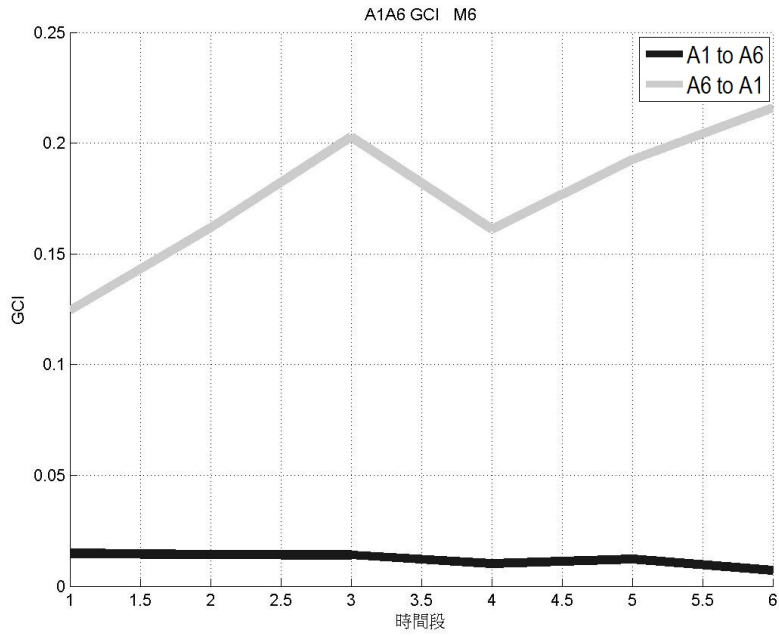


圖 37: M6 (A1,A6) 神經對 GCI 變化折線圖

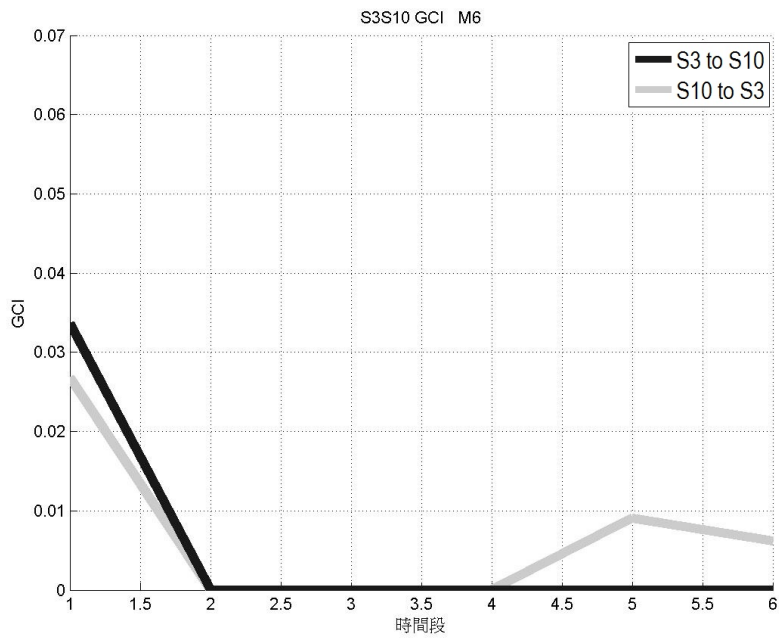


圖 38: M6 (S3,S10) 神經對 GCI 變化折線圖

5.3 Cross Correlation 直方圖

Cross correlation 直方圖是生物學家在腦神經訊號分析中經常使用到的方法之一，被用來分析兩神經元動作電位點過程之關聯性。此方法以源頭 (source) 神經元點過程之發生時間點為中心，在前後一固定時間段內劃分若干 bin，然後觀察目標 (target) 神經元點過程於此時間段內之分布情形。最後疊加所有中心點前後的分布次數，再畫出直方圖。假若目標神經元之點過程於此直方圖右側某個時間段內有較多的分布，則源頭神經元之點過程可能對目標神經元之點過程造成影響。相較於時間序列迴歸分析，此方法顯得直接且容易被接受。本節將比較 GCI 變化折線圖與 cross correlation 直方圖，並做進一步討論。

考慮 M6 的三個神經元 A1、A6 與 S9 之關連性：由圖 39 左方三張 GCI 折線圖可知 A1 影響 S9、A6 影響 S9 且 A6 影響 A1，其中 (A1,A6) 之連結強度遠高於 (A1,S9) 與 (A6,S9) 且 (A6,S9) 之 AI 值較 (A1,S9) 稍低。三張折線圖的右方為相對應的 cross correlation 直方圖 (bin 的寬度為 0.01)。由此直方圖上的紅色標線可知 A6 影響 S9 較 A1 影響 S9 延遲了一些時間。一個疑問是：A6 是否間接地透過 A1 而連結上 S9？這個答案應該是肯定的，不過詳細的說明我們保留到下一節。

綜合 GCI 變化折線圖與 cross correlation 直方圖，我們給出一個 M6 大鼠的神經元子網絡，參閱圖 41 與 42。圖 41 為注射藥物前之神經元子網絡，ACC 內部神經元已有連結，而 ACC 與 STR 之間無顯著關連。為了簡化網絡的複雜程度，於 STR 內部只列出 S9 與 S4 兩神經元。圖 42 為注射藥物後之神經元子網絡，ACC 內部神經元之連結穩定增強，且 ACC 與 STR 之間產生了連結。由於 ACC 與 STR 之間的連結強度遠低於 ACC 內部的連結，再加上其影響所延遲的時間較長，故我們的推論是 ACC 內部的連結可能是直接的，而 ACC 與 STR 之間的連結是間接的，其中可能透過了一些實驗中未探測到的神經元。

觀察此神經元子網絡可以發現 A4、A5、A6、A7、A8、A16、A17 與 A18 為源頭神經元，S9 與 S4 為目標神經元，A1、A2、A13 與 A15 為中間神經元，而且每一類神經元的行為相近。例如，A2 連結上 S9 的模式與 A1 連結上 S9 非常相近，折線圖與直方圖的差異都不大 (圖 43)。

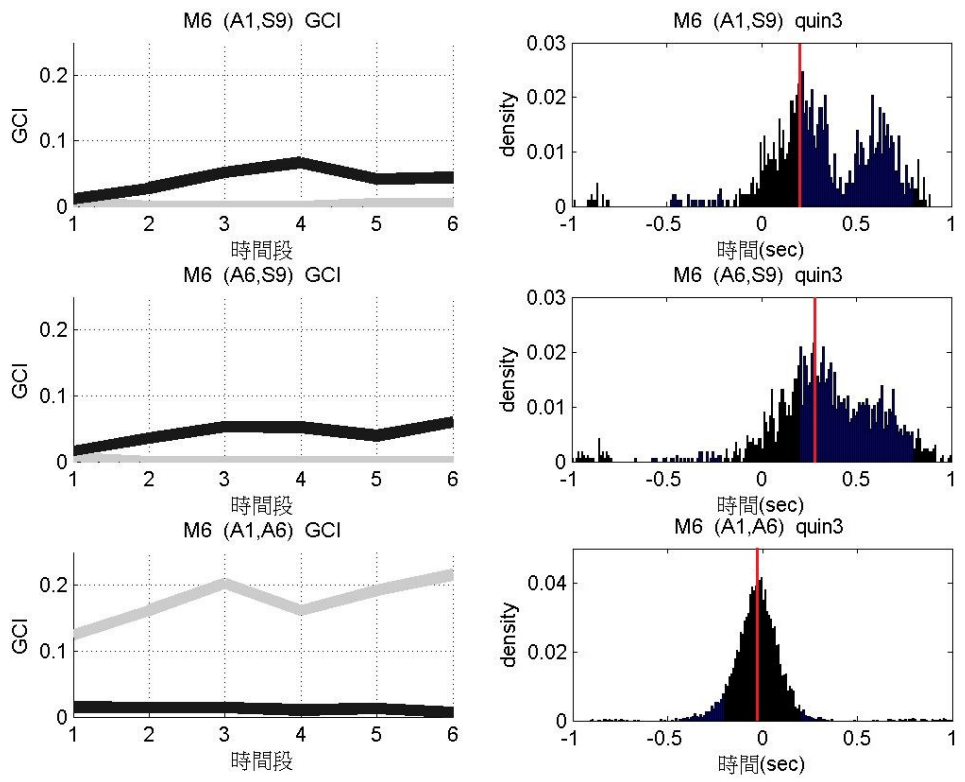


圖 39: M6 (A1,S9)、(A6,S9) 與 (A1,A6) 三神經對之 GCI 變化折線圖與 cross correlation 直方圖

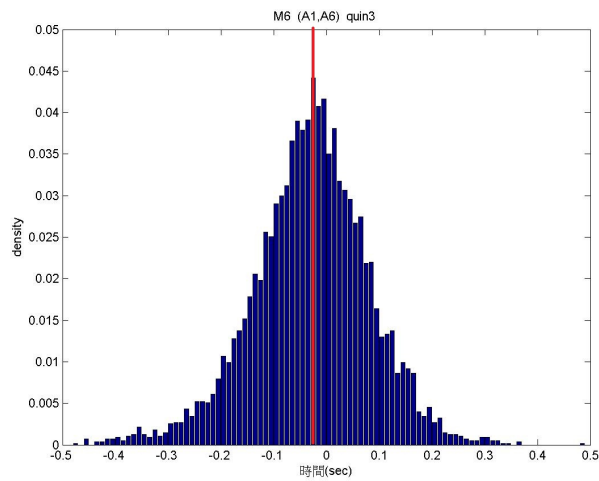


圖 40: M6 (A1,A6) quin3 cross correlation 直方圖之局部放大

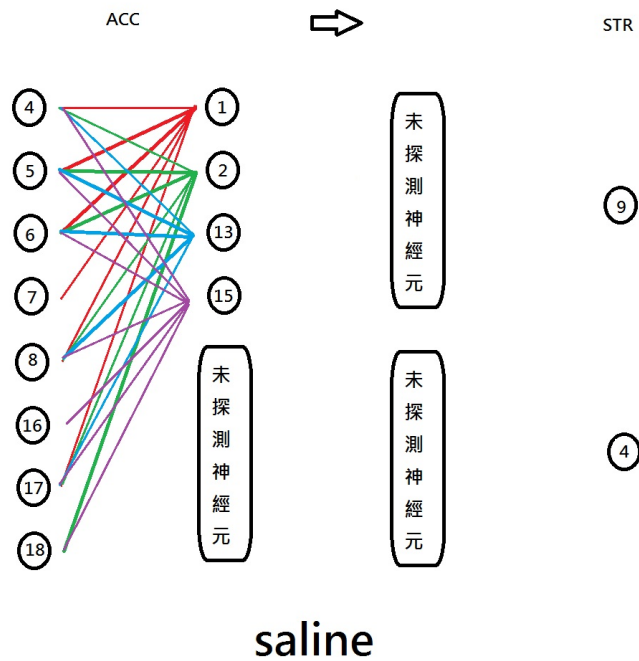


圖 41: M6 注射藥物前之神經元子網絡

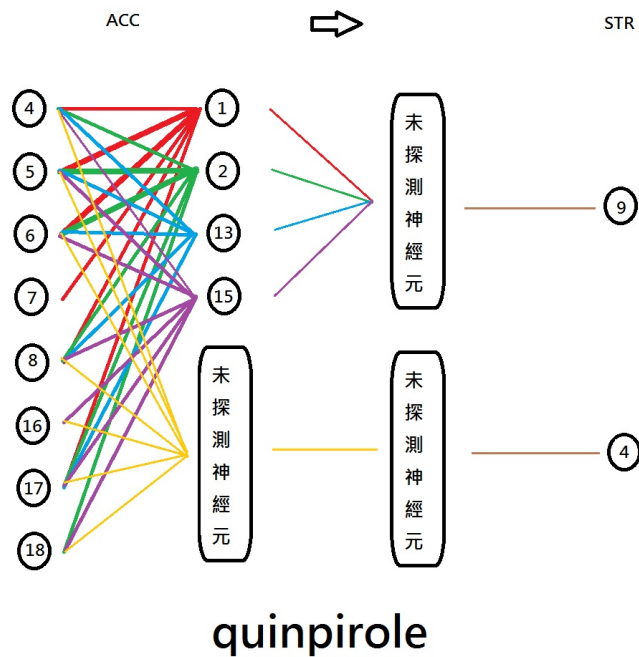


圖 42: M6 注射藥物後之神經元子網絡

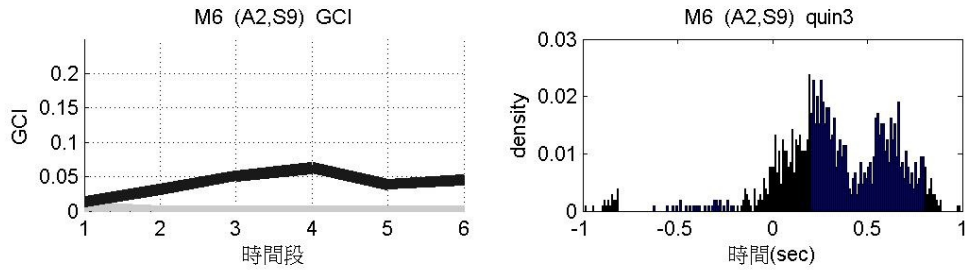


圖 43: M6 (A2,S9) GCI 變化折線與其於 quin3 之 cross correlation 直方圖

回到圖 39，可以發現 GCI 變化折線圖與 cross correlation 直方圖的結果是一致的。除此之外，還可以發現在直方圖中較短的延遲時間或是較集中的分布似乎對應了大的 GCI 值。例如 (A6,S9) 在直方圖上的延遲時間較 (A1,S9) 的稍長，則對應了較低的 GCI 值。而 (A1,A6) 在直方圖上遠短於 (A1,S9) 和 (A6,S9) 之延遲時間與相當集中的分布情形，對應了大的 GCI 值。

假若一神經對在時間序列迴歸分析下被判定為有顯著因果關連，則此神經對的 cross correlation 直方圖理論上於某處應有較多且集中的分布情形。但反向的推論是有問題的，我們還不清楚 cross correlation 直方圖於某處有較多且集中的分布情形是否能夠保證此對神經在時間序列迴歸分析下會有因果關連。此反向的推論還有待進一步的實驗與研究來確立。

時間序列迴歸分析能夠補強 cross correlation 直方圖之不足，提供一個更加壓縮的量化結果。我們先利用 cross correlation 直方圖找出有關連的神經元，然後再利用迴歸模型計算其 GCI。相對於 cross correlation 直方圖，GCI 變化折線圖更容易讓計算機自動地進行因果判斷與後續的計算。結合此兩方法與釐清兩者之間的關係，有助於我們進一步自動化建構更仔細的神經元網絡。

由於 STR 內部大部分的神經連結都很微弱，故在此不做進一步的討論。最後附上一典型的 STR 內部神經對之 cross correlation 直方圖，如 M6 (S1,S2)。由直方圖可發現其分布情況較傾向於均勻分布。

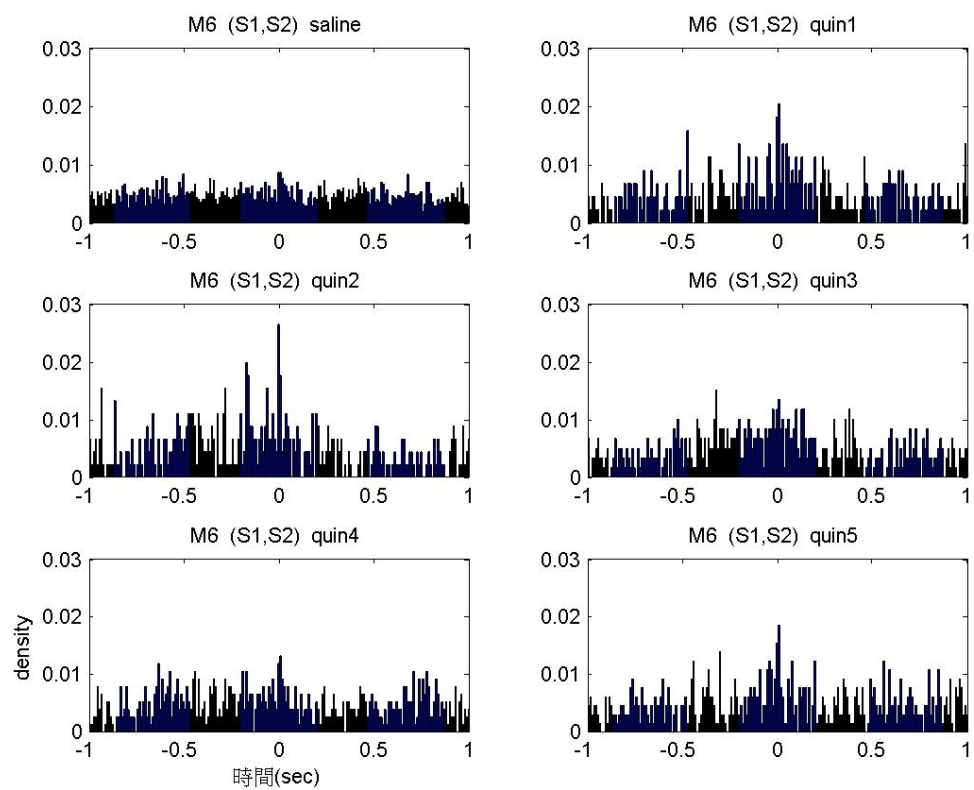


圖 44: M6 (S1,S2) 之 cross correlation 直方圖

5.4 條件 Granger causality

任何多變量實驗數據（例如神經元數量較多的情況）皆可利用一一配對的雙變量 Granger 因果分析來降低其中的複雜度，尤其對於簡單系統來說這通常是最直接且有效率的方法。然而對於較複雜的系統，簡單的一一配對結果卻可能造成對真實系統的誤解。條件 Granger causality 是一個三變量模型的方法，它能夠分辨直接與間接的因果關係，進而移除一一配對所造成的誤解。

假設 X、Y 與 Z 代表三個相異神經元。若使用一一配對的 Granger causality 來分析三者之因果關係，則圖 45 中兩種情況會無法被區分。圖 45 之左圖表示 Y 為中間神經元，X 完全透過 Y 影響 Z，也就是說 X 對 Z 的影響是間接的。而圖 45 之右圖則表示 X 並非完全透過 Y 影響 Z，有直接影響的部分。條件 Granger causality 經由判斷「Y 不包含 X 預測 Z」與「Y 包含 X 預測 Z」之好壞程度來區別 X 至 Z 是直接還是間接影響。

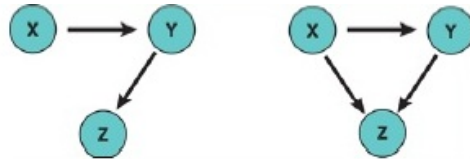


圖 45: 一一配對無法區分的兩種關係

為了落實這個想法，雙變量與三變量之自迴歸模型分別被套用至 (Y,Z) 與 (X,Y,Z) 變數上：

* 雙變量模型： $Y = \{y(n)\}$ ， $Z = \{z(n)\}$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p a_{yy}(k)y(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{yz}(k)z(n-k) + \epsilon(n) \quad (34)$$

$$z(n) = \sum_{k=1}^p a_{zy}(k)y(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{zz}(k)z(n-k) + \eta(n) \quad (35)$$

* 三變量模型： $X = \{x(n)\}$ ， $Y = \{y(n)\}$ ， $Z = \{z(n)\}$

$$x(n) = \sum_{k=1}^p b_{xx}(k)x(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{xy}(k)y(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{xz}(k)z(n-k) + \lambda(n) \quad (36)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{yx}(k)x(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{yy}(k)y(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{yz}(k)z(n-k) + \mu(n) \quad (37)$$

$$z(n) = \sum_{k=1}^p b_{zx}(k)x(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{zy}(k)y(n-k) + \sum_{k=1}^p b_{zz}(k)z(n-k) + \nu(n) \quad (38)$$

定義

由 X 至 Z 的條件 Granger causality index (條件 GCI) 定義為

$$F_{X \rightarrow Z|Y} = \ln \frac{\text{Var}[\eta(n)]}{\text{Var}[\nu(n)]} \quad (39)$$

其中 $\eta(n)$ 和 $\nu(n)$ 如 (35)、(38) 式所定義。由條件 GCI 的定義可得兩點觀察如下。

- 若 (X,Y,Z) 之關係如圖 45 之左圖則 $\text{Var}[\nu(n)] \approx \text{Var}[\eta(n)]$ ，也就是說加入 X 預測 Z 幾乎不會得到任何改善。故得 $F_{X \rightarrow Z|Y} = \ln \frac{\text{Var}[\eta(n)]}{\text{Var}[\nu(n)]} \approx \ln 1 = 0$ 。
- 若 (X,Y,Z) 之關係如圖 45 之右圖則 $\text{Var}[\nu(n)] < \text{Var}[\eta(n)]$ ，也就是說加入 X 提升了對 Z 的預測。故得 $F_{X \rightarrow Z|Y} = \ln \frac{\text{Var}[\eta(n)]}{\text{Var}[\nu(n)]} > \ln 1 = 0$ 。

回到前一節 M6 (A6,A1,S9) 之因果關連，我們希望能夠利用條件 Granger causality 來驗證神經元 A6 透過了 A1 影響 S9。圖 46 中黑色折線表示一一配對時 A6 至 S9 GCI 之變化情形，而灰色折線表示 A6 至 S9 條件化在 A1 上之 GCI 變化情形。結果顯示 A6 對於 A1 預測 S9 並沒有提供太大的幫助。由此可知 A6 確實透過了 A1 而影響 S9。由於 A6 尚透過其它中間神經元 (參圖 42) 影響 S9，因此條件化在 A1 上並沒有讓條件 GCI 值為零。

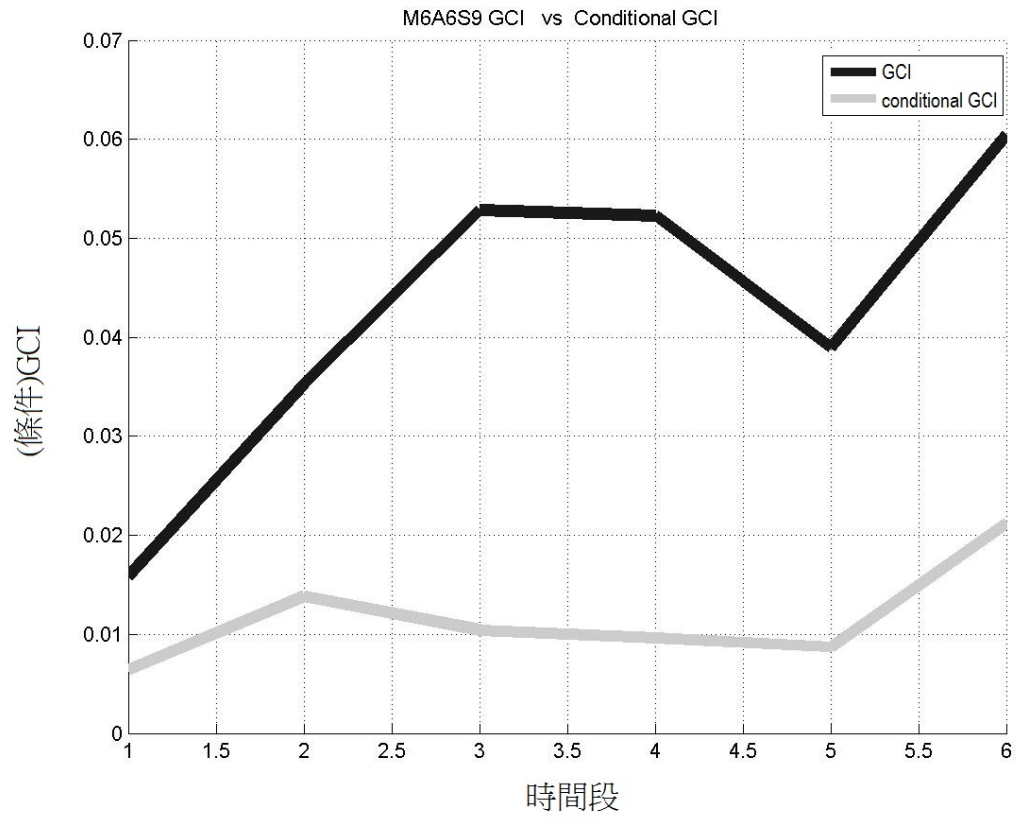


圖 46: $F_{A6 \rightarrow S9}$ 與 $F_{A6 \rightarrow S9|A1}$ 之變化情形

5.5 頻率域分析

在這裡同樣以 M6 的 A6、A1 與 S9 三個神經元的關連性為代表，利用 partial directed coherence 來觀察因果性於頻率域上的特徵。三個神經元兩兩的 *PDC* 如圖 47 – 49 所示。

圖 47 為 (A6,A1) 的分析結果，其中左下角為 A6 至 A1 的 *PDC*，右上角為 A1 至 A6 的 *PDC*，對角線為兩神經訊號的頻譜 (取了對數)。可以發現 A6 至 A1 的因果性在頻率域上隨著頻率的增加而減少，不過因果性仍然有發生在高頻的地方。圖 48 與 49 分別為 (A1,S9) 與 (A6,S9) 的分析結果。可以發現此兩種因果關係雖然在低頻的部分並無太大差異，但是在中間頻率的部分 A1 至 S9 的因果性較 A6 至 S9 明顯。

關於以上特徵與神經元之間的關連性或者與神經元的放電頻率之間是否存在什麼重要關係，目前還不清楚，有待進一步的實驗與研究確立。

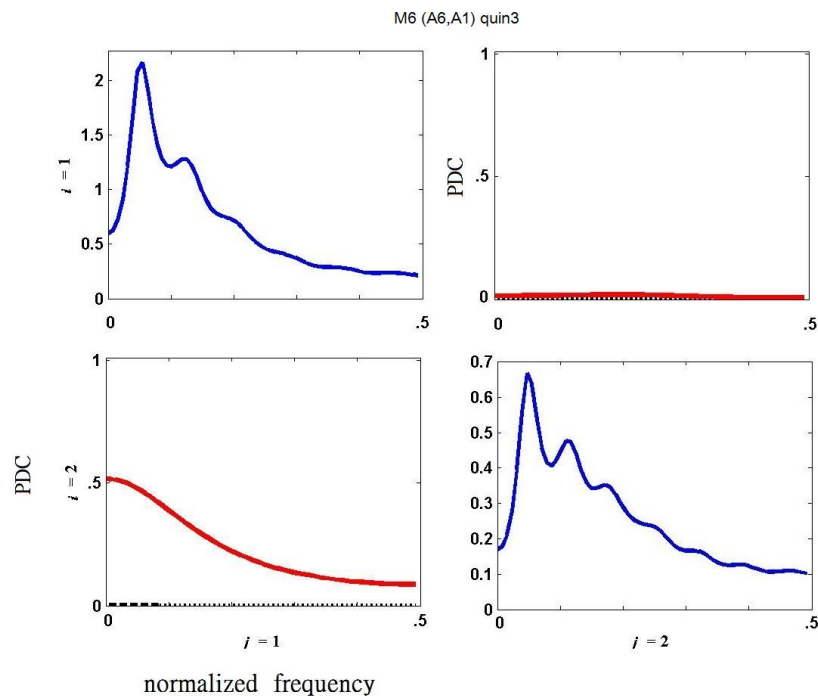


圖 47: M6 (A6,A1) quin3 之 *PDC*

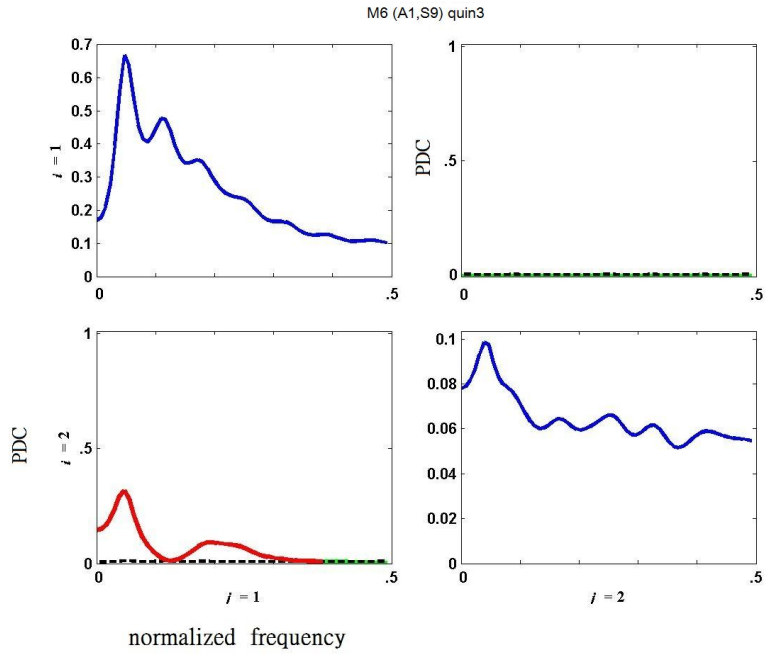


圖 48: M6 (A1,S9) quin3 之 PDC

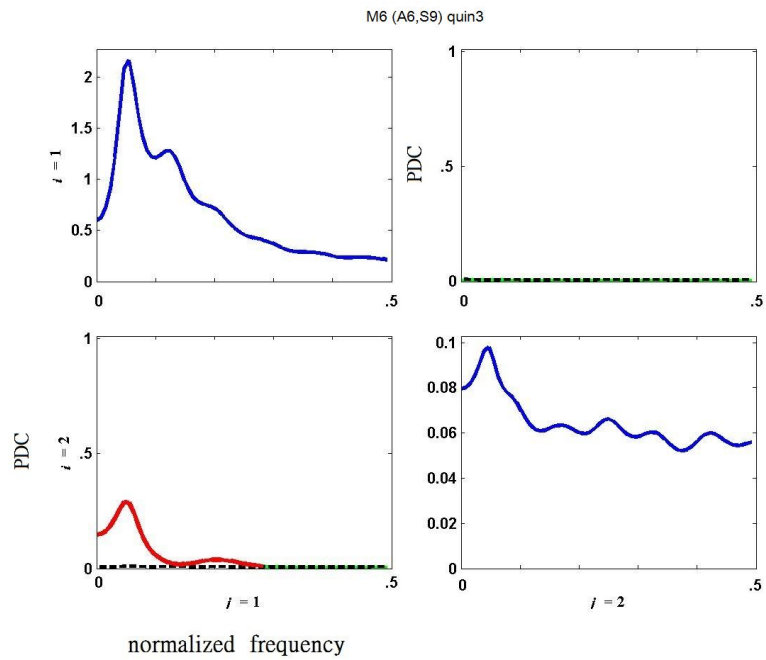


圖 49: M6 (A6,S9) quin3 之 PDC

第 6 章 結論與未來展望

本論文的研究目的是想要了解，ACC 與 STR 神經元之間相互的連結關係，以及注射 quinpirole 之後對神經元連結所產生的變化。經過前一章的分析與討論，我們對於注射藥物前後此兩腦區神經元的連結關係，有了進一步的認識。在此，我們整理本研究的結論、研究過程中的發現，以及對未來進一步研究的想法。

6.1 結論與探討

條列本研究的結論與發現於下。

- 在所有大鼠的所有神經配對中，約 80% 為 ACC 至 STR 的 GCI 值高於 STR 至 ACC 的 GCI 值。也就是說，此筆實驗數據顯示 ACC 至 STR 的資訊流較 STR 至 ACC 的資訊流來得顯著。
- 對於此實驗數據我們決定了 AI 的上下門檻值 $[\epsilon^- \ \epsilon^+]$ 為 $[-0.04 \ 0.02]$ ，犯錯率約為 0.05%。對於不同實驗的數據，可利用時間序列隨機重排的方式來取得門檻值。
- 每隻大鼠注射藥物後的反應都不盡相同，例如 M1 只有 3 個神經對的資訊流增加 (由 ACC 至 STR)，而 M6 的絕大多數神經對皆為相對顯著資訊流增加 (由 ACC 至 STR)。如此不同的反應可能與探針位置有關。我們還發現 ACC 內部神經元之間的關連性遠高於 ACC 與 STR 神經配對之間的關連性，以及 STR 內部神經元之間絕大部分無顯著關連。
- 我們以 M6 大鼠為例，建構一個注射藥物前後的神經元子網絡圖。將 A4、A5、A6、A7、A8、A16、A17 與 A18 歸類為源頭神經元，A1、A2、A13、A15 歸類為中間神經元，S9 與 S4 歸類為目標神經元。而且我們發現每一類神經元的行為模式相近。
- 我們尚未完全清楚 cross correlation 直方圖與 GCI 之間的關係。希望未來能由點過程的模擬下手，作進一步的討論。

6.2 Bin 的穩定性

前一章我們利用取 bin 的方式將點過程訊號轉換成時間序列，然後利用時間序列的因果分析對原始點過程訊號間的因果關係作推論。由此可知 bin 的選取是關鍵的，也就是說 bin 的變化會造成 GCI 多大程度的影響是個相當重要的問題，我們簡稱為 bin 的穩定性問題。

由於 bin 的穩定性尚需透過大量的模擬來做觀察與討論，我們將它列為未來的重點工作，因此目前我們只能夠提供兩個簡單的試驗結果於下。在試驗一中，我們隨機模擬了一間距為常態分布(N(0,1))的點過程訊號 px ，其前 100 項如圖 50 所示。我們將此點過程訊號向右平移了 0.25 秒，得到另一個點過程訊號 py 。如此的設計是為了讓前者的資訊能夠完全預測後者，而後者的資訊完全無法預測前者。因此，此兩點過程訊號的因果關係為： px 影響 py ，但 py 不影響 px 。之所以平移 0.25 秒乃是參考 M6 (A1,S9) 與 (A6,S9) 中 A1 與 A6 影響 S9 的延遲時間，如圖 39 之紅色標線所示。接著固定一基本時間寬度 $\delta = 0.1$ (秒)，考慮 δ 、 2δ 、 3δ 、 \dots 、 10δ 十種不同寬度的 bin。為了讓這些 bin 所轉換出來的時間序列長度一致，我們採取起點為零且一次向右移動 δ 的 moving window 方式轉換。我們利用前述的十種 bin 依序將 px 與 py 轉換成十個相對應的時間序列對 (x,y) ，然後計算其 GCI 值，結果如圖 51 所示。縱軸為 GCI 值，橫軸對應 bin 的寬度。結果顯示 x 影響 y ，但 y 不影響 x ，與 px 、 py 的因果關係一致。除了準確判斷因果關係之外，此結果也顯示了相當穩定的 GCI 變化。雖然從 8δ 開始穩定度略為降低，但一般來說我們都會盡量避免使用寬度過大的 bin，以免解析度過低。整體來看，此模擬點過程訊號對於 bin 的變化具備一定程度的穩定性。

同樣在試驗一中，我們也考慮真實的點過程訊號 qx 與 qy ，其中 qx 為 M6 大鼠的 A1 神經元於 quin3 的點過程數據，而 qy 為 M6 大鼠的 S9 神經元於 quin3 的點過程數據。接著重複上述程序檢驗其穩定程度，結果如圖 52 所示。此結果與模擬訊號相近，同樣具備了一定程度的穩定性。

在試驗二中我們以不同的設計來做檢驗，但對象仍然為 (px,py) 與 (qx,qy) 兩對點過程訊號。固定 bin 的寬度為 $\delta = 0.1$ (秒)，取 $\epsilon = \frac{\delta}{10} = 0.01$ (秒) 為一個基本擾動量。我們依序以 ϵ 、 2ϵ 、 3ϵ 、 \dots 、 10ϵ 十種擾動量為起點，向右每隔 δ 以不重疊的方式取 bin，可將點過程訊號轉換成十個相對應且長度一致的時間序

列。擾動量以 10ϵ 為限，擾動 11ϵ 與 擾動 ϵ 的結果基本上是相同的，因為它們僅相差一個 bin 的寬度 δ 。以上述方法對模擬訊號 (px,py) 的檢驗結果如圖 53 所示。縱軸為 GCI 值，橫軸對應擾動量。可以發現 GCI 折線幾乎沒有變化，也就是說 bin 的擾動不影響 (px,py) 因果關係之判讀。這樣的結果應該是可預期的，畢竟 px 如此穩定地影響 py 。

同樣的，我們也對真實訊號 (qx,qy) 做檢驗，結果如圖 54 所示。結果顯示 bin 的擾動造成了 GCI 不小的變化。雖然整體來說並不影響 (qx,qy) 因果關係的判讀，但是 GCI 變化的振幅較 (px,py) 的振幅大很多。同時我們也知道，bin 的擾動對 GCI 的影響與點過程的性質有關，有的點過程完全不受擾動的影響，有的點過程卻會受到相對大的影響。擾動所造成 GCI 變化的振幅在理論上是否有上界？以及此上界的大小為何？目前尚不清楚，有待進一步的研究與討論。

雖然以上兩個試驗結果無法對穩定性問題下任何重要結論，但可提供來作為數據分析的前置檢驗，倘若檢驗結果顯示 GCI 變化的振幅過大則不建議使用取 bin 的方式將數據轉換為時間序列。我們期許未來能夠對 bin 的選取給出更多的建議，加強點過程訊號轉換成時間序列的穩定性。

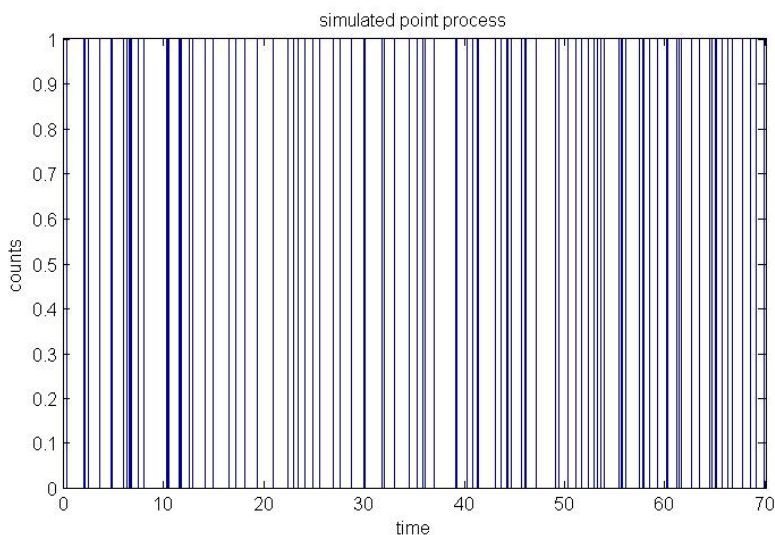


圖 50: 隨機模擬的點過程訊號 px

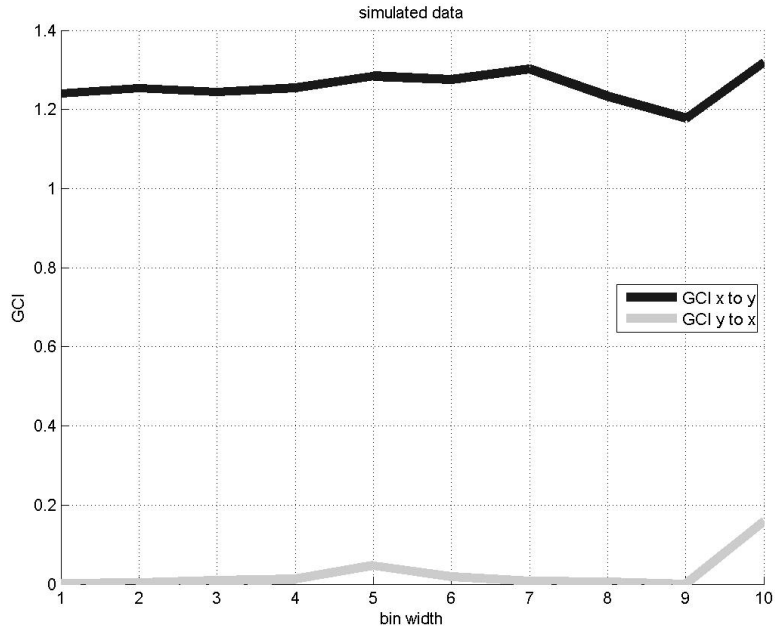


圖 51: 模擬訊號的穩定性試驗一

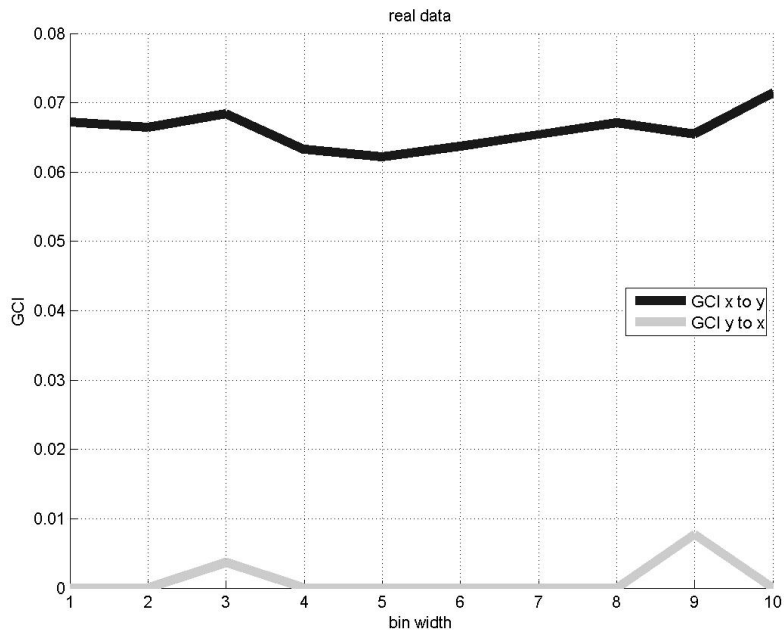


圖 52: 真實訊號的穩定性試驗一

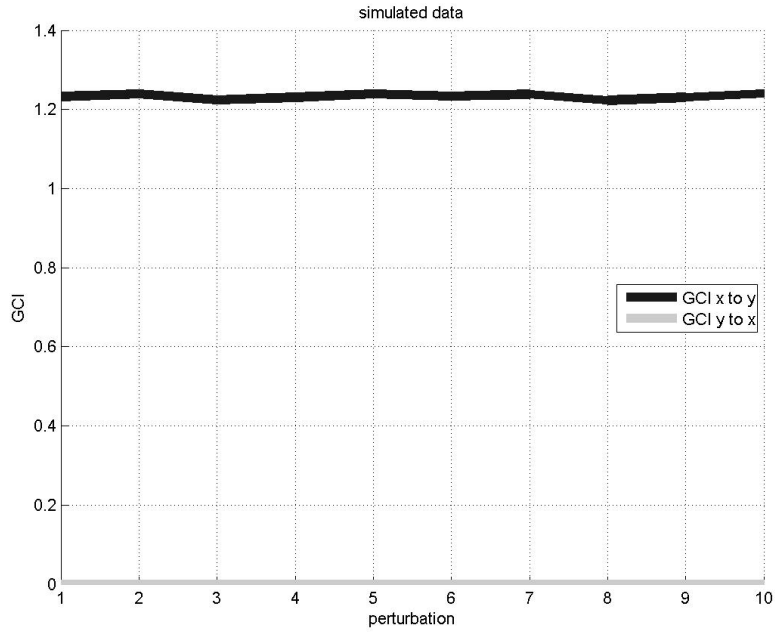


圖 53: 模擬訊號的穩定性試驗二

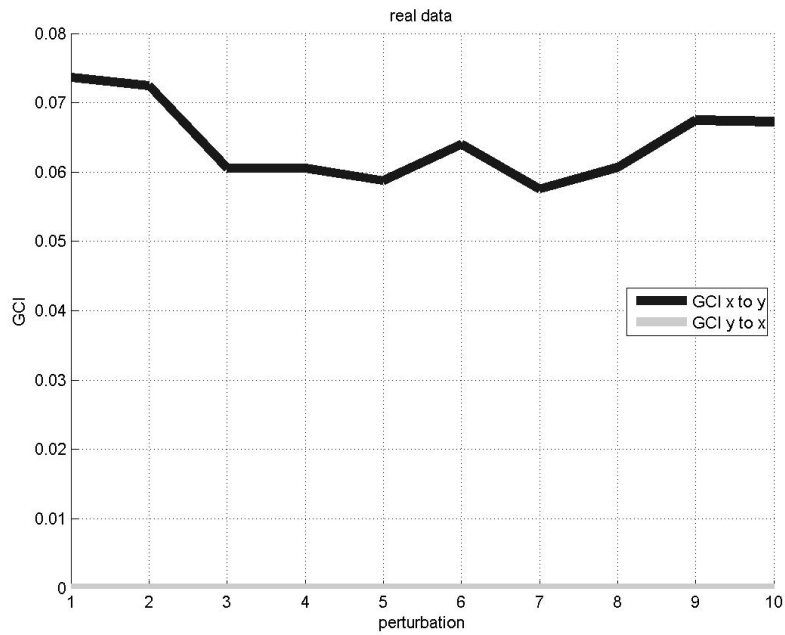


圖 54: 真實訊號的穩定性試驗二

參考文獻

1. W. Hesse, E. Moller, M. Arnold, and B. Schack, The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies, *Journal of Neuroscience Methods* 124 (2003) 27–44.
2. E. Moller, B. Schack, M. Arnold, and H. Witte, Instantaneous multivariate EEG coherence analysis by means of adaptive high-dimensional autoregressive models, *Journal of Neuroscience Methods* 105 (2001) 143–58.
3. A. J. Cadotte, T. B. DeMarse, P. He, and M. Ding, Causal measures of structure and plasticity in simulated and living neural networks, *PLoS ONE* 3 (2008).
4. L. A. Baccala and K. Sameshima, Partial directed coherence : a new concept in neural structure determination, *Biological Cybernetics* 84 (2001) 463–74.
5. L. A. Baccala and K. Sameshima, Overcoming the limitations of correlation analysis for many simultaneously processed neural structures, *Progress in Brain Research* 130 (2001).
6. S. Wehling, C. Simion, S. Shimojo, and J. Bhattacharya, Assessment of connectivity patterns from multivariate time series by Partial directed coherence, *Chaos & Complexity Letters* (2006).
7. B. Schelter, M. Winterhalder, M. Eichler, M. Peifer, B. Hellwing, B. Guschlbauer, C. H. Lucking, R. Dahlhaus, and J. Timmer, Testing for directed influences among neural signals using partial directed coherence, *Journal of Neuroscience Methods* 152 (2005) 210-19.
8. B. Schelter, J. Timmer, and M. Eichler, Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence, *Journal of Neuroscience Methods* 179 (2009) 121-30.

9. A. K. Seth, A matlab toolbox for Granger causal connectivity analysis, *Journal of Neuroscience Methods* 186 (2010) 262-73.
10. A. K. Seth, Causal connectivity of evolved neural networks during behavior, *Network:Computation in Neural Systems* 16 (2005) 35-54.
11. A. K. Seth, Granger causality, *Scholarpedia* 2(2007). Website: http://www.scholarpedia.org/article/Granger_causality
12. Granger, C. W. J. and P. Newbold, Spurious regression in econometrics, *Journal of Econometrics* 2 (1974) 111–20.
13. 王錫崗等譯，人體生理學，新文京開發出版股份有限公司，2004。
14. 黃建嘉，D2 多巴胺受體刺激劑 quinpirole 對大鼠腦部前扣帶皮質區及紋狀體神經元活性之影響，國立宜蘭大學碩士論文，2008。
15. 柯正玲，以點過程分析動作電位與行為反應之關聯性，國立中央大學碩士論文，2009。