

東 海 大 學 統 計 系 研 究 所

碩 士 論 文

指導教授：劉家頤 博士

模擬脊椎動物聽覺神經之電位訊號-點過程方法

Simulating vertebrate auditory nerve spike-trains

- the point process approach.

研究生：王柏鈞

中華民國 一〇一 年 七 月

東海大學碩士班研究生

論文口試委員審定書

統計學系碩士班王柏鈞君所提之論文

模擬脊椎動物聽覺神經之電位訊號 -
點過程方法

經本委員會審議，認為符合碩士資格標準。

論文口試委員召集人 張文娟 (簽章)

委員 劉家頤
楊權輝

中華民國 101 年 7 月 13 日

摘要

在動物界中，生物藉由神經系統感知外界的動態，同樣也藉由神經系統來傳遞大腦所做出的反應，以存活於這生物圈中。而神經系統中，神經元藉由動作電位的發射過程來傳遞訊息，然而動作電位並無大小之分，當神經元受到刺激後，動作電位會密集發射，因此間隔時間會特別短。所以電位訊號列之間最明顯的差異在於間隔時間的不同，也就是動作電位發生的密集度，而大腦可能藉由間隔時間密集程度的不同，判斷電位訊號來自不同的刺激，並做出不同的反應。

本研究中，主要在於模擬分析脊椎動物聽覺神經系統中的電位訊號列，例如音樂、雷聲和講話聲等，在受到刺激的時間是或許一樣的，但在發射動作電位的過程中，一定有所不同，因而產生不同的電位訊號列，大腦才能分辨其中的差異。其中所隱含的訊息，在於耳接收不同聲音後所傳遞的電位訊號列皆不相同，因此希望藉由分析電位訊號列中的間隔時間的差異，來找尋出其中是否有所隱含的訊息。

而假設在將電位訊號列視為一個點過程下，藉由點過程分析做參數點估計，找出電位訊號列中間隔時間之差異，來分辨電位訊號列來自不同的刺激。然而本研究中並無實際資料之運用，只能藉由模擬生成動作電位發射過程來分析，並希望藉由模擬分析之結果，來證實使用點過程方法判斷間隔時間中參數的差異是可行的，以便於之後運用於實際資料之估計。

關鍵字：電位訊號列、點過程、條件散佈圖、條件風險函數圖

致謝詞

首先要感謝劉老師兩年來的指導，提供了許多的方向讓我去解決模擬中所遇到的問題，讓我如期完成這份研究。以及系上其他老師在課業上的教導，讓我學習更多相關的知識。而求學中的社團朋友、同學和學長姊、學弟妹的陪伴，讓我除了學習研究之外，讓這段從大學到研究所的生活多采多姿。還有最重要的，默默支持我的家人，謝謝。

101.07

總目錄

摘要.....	i
致謝詞.....	ii
總目錄.....	iii
圖目錄.....	iv
表目錄.....	v
第一章 緒論.....	1
第一節 介紹.....	1
第二節 聽覺系統概述.....	2
第三節 神經元概述.....	3
第二章 統計文獻.....	7
第一節 隨機過程.....	7
第二節 再生過程.....	9
第三節 卜瓦松過程.....	9
第四節 自我激發點過程.....	11
第三章 分析方法.....	12
第一節 演算法.....	12
第二節 機率密度模型 - 與歷史 H_t 無關.....	16
第三節 機率密度模型 - 與歷史 H_t 有關.....	19
第四章 電位訊號模擬與分析.....	22
第一節 生成間隔時間.....	22
第二節 參數估計.....	27
第三節 與歷史 H_t 有關之模擬.....	34
第五章 結果與討論.....	39
參考文獻.....	40

圖目錄

圖 1-1. 耳朵與聽覺神經	2
圖 1-2. 神經細胞圖	3
圖 1-3. 細胞膜上鈉鉀離子通道	5
圖 1-4. 動作電位示意圖	6
圖 2-1. 事件發生之計數過程	8
圖 2-2. 事件發生之間隔時間序列	8
圖 2-3. 再生過程之示意圖	9
圖 3-1. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 α 變動之圖形	16
圖 3-2. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 β 變動之圖形	17
圖 3-3. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 λ_0 變動之圖形	17
圖 3-4. 條件平均散佈圖 - 與歷史 H_t 有關	20
圖 4-1. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 α 變動	24
圖 4-2. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 α 變動	24
圖 4-3. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 β 變動	25
圖 4-4. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 β 變動	25
圖 4-5. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 λ_0 變動	26
圖 4-6. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 λ_0 變動	26
圖 4-7. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖- $B = 1$	28
圖 4-8. 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - $B = 1$	29
圖 4-9. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖 - $B = 5$	31
圖 4-10. 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - $B = 5$	32
圖 4-11. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖- 混合模型	34
圖 4-12. 與歷史 H_t 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - 混合模型	35
圖 4-13. 與歷史 H_t 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - 混合模型	36
圖 4-14. 條件風險函數圖 - 混合模型	37

表目錄

表 3-1. 參數空間與函數值	13
表 4-1. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 α 變動.....	24
表 4-2. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 β 變動.....	25
表 4-3. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 λ_0 變動	26
表 4-4. 間隔時間之統計 - $B = 1$	28
表 4-5. 參數估計 - 擬牛頓法 - $B = 1$	30
表 4-6. 參數估計 - 格子點搜尋法 - $B = 1$	30
表 4-7. 間隔時間之統計 - $B = 5$	31
表 4-8. 參數估計 - 擬牛頓法 - $B = 5$	33
表 4-9. 參數估計 - 格子點搜尋法 - $B = 5$	33
表 4-10. 間隔時間之統計- 混合模型	34
表 4-11. 參數估計 - 擬牛頓法 - 混合模型.....	38
表 4-12. 參數估計 - 格子點搜尋法 - 混合模型.....	38

第一章 緒論

神經系統是動物界 (Animalia) 中重要的系統，動物界中的生物藉由神經系統來感知外界的動態，藉由分析神經系統中的電位訊號，加以判斷及執行就能夠傳遞感知或執行大腦之反應。在本研究中，將對脊椎動物的聽覺神經之電位訊號加以模擬分析。而本章節中，將敘述本研究的動機、目的以及介紹神經元。

第一節 介紹

脊椎動物藉由聽覺系統來感受外部的聲波(sound-waves)能量傳遞(見[11])，透過接受聲波來學習各種外界的認知及語言。當耳朵【包含外耳 (outer ear)、中耳 (middle ear) 及內耳 (inner ear)】接收到聲波能量的傳遞時，會將此能量轉換為神經所能傳遞的電位訊號 (electrograms，動作電位：action potential)，再藉由聽覺中樞 (central auditory) 的整合，轉換成為大腦所能接受的聽覺訊號 (auditory signals)，大腦再依照此訊號做出相對應之反應。

在此電位訊號列 (Spike-trains) 的某段特定時間區間中，每次電位訊號發生之間的時間差異上，可能隱藏著不同的涵義，而此涵義也可能是大腦判斷神經電位訊號的依據。因此在本研究中，將利用點過程方法來加以模擬並分辨脊椎動物聽覺細胞中電位訊號之間的差異，若能快速的分辨出電位訊號的不同，就能快速的模擬分辨神經元所傳遞之訊號。

在下一節中，將介紹神經是如何產生電位訊號並傳遞，便於瞭解電位訊號的模樣。而在第二章節為統計方法之文獻。第三章為本文所使用之分析方法。然而在此分析中，並無取得之實際資料，只能藉由模擬之電位訊號來加以分析，因此將在第四章介紹電位訊號的模擬生成，並加以分析討論。而第五章為最後總結，並探討此方法之優缺點。

第二節 聽覺系統概述

在本研究中，將對脊椎動物聽覺神經所傳遞之電位訊號做模擬分析。

脊椎動物會藉由外耳收集外界聲波，經由中耳傳導聲波至內耳的聽覺感受器。其中聲波是一種能量的傳遞，而脊椎動物藉由聽覺系統接收這股能量，並將聲波轉換成體內神經細胞（nerve cell，亦稱為神經元：neurone）所能傳遞的電位訊號。經由神經元將此電位訊號傳遞至聽覺中樞再至大腦，再轉換成所熟悉的各種聲音：音樂、講話聲、噪音、打雷聲...等等。

當特定頻率（20-20000 Hz）之聲波進入耳道（auditory meatus）後（見[16]），撞擊於鼓膜（eardrum）上，再藉由三小聽骨（auditory ossicles）將振動能量傳遞至內耳的耳蝸（cochlear）。耳蝸內的淋巴液會引起聽覺受器：毛細胞（ciliated hair cells）的振動，而這些毛細胞附著於聽覺神經（auditory nerve）之上，因此這些毛細胞的振動會刺激聽覺神經，進而轉換為電位訊號並傳遞至大腦而產生聽覺反應。

而為了研究聽覺受器所轉換後之電位訊號，先介紹神經元是如何在接受刺激後將刺激而產生動作電位並傳遞電位訊號。

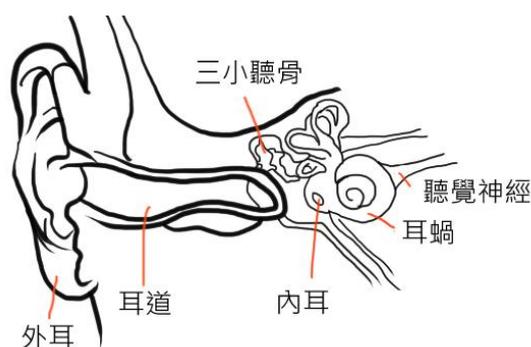


圖 1-1. 耳朵與聽覺神經

第三節 神經元概述

神經系統是由產生及傳遞動作電位 (action potential) 的神經元，以及幫助神經元功能的支持細胞 (supporting cells) 所組成[1][9]。其中支持細胞也稱為神經膠質 (neuroglial cell)，為神經系統內的次要細胞結構以及營養物質，數量為神經元的五倍之多，其主要作用皆為幫助神經元。而神經元為神經系統中最主要的細胞結構，藉由神經元對物理及化學刺激的反應所產生之動作電位，來傳遞電位訊號，並藉由此動作來感受外界對人體之刺激和學習記憶之效果，亦可控制人體內之腺體及肌肉，產生各種動作及反應。

而神經元可以依照構造和功能而分類：接收外界刺激而將感覺傳遞至中樞神經系統 (Central Nervous System) 的神經元統稱為感覺神經元 (sensory neuron)，例如本研究所探討之聽覺神經，以及視覺神經、嗅覺神經等；而將中樞神經所作出之反應傳遞至各動器之神經元為運動神經元 (motor neuron)；以及負責聯絡或整合神經系統的聯絡神經元 (association neuron)。

(一) 神經元介紹[1][9]

雖然神經元可分為上面所提之三大類，且形狀大小皆不盡相同，但神經元和一般細胞相同，由細胞膜、細胞質、胞器和細胞核所組成。而在主要構造上可分為兩個部份：細胞體 (cell body) 以及神經突。而神經突又可分為兩種：樹突 (dendrite) 和軸突 (axon)。

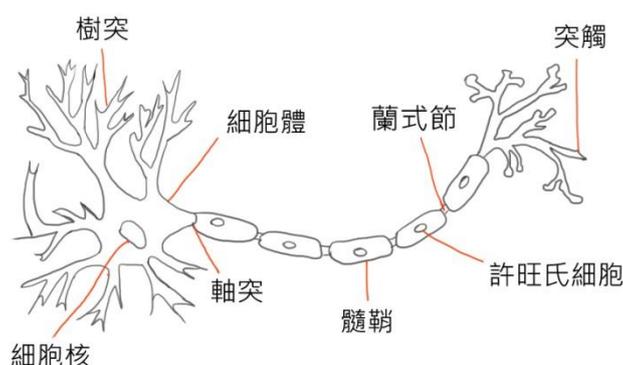


圖 1-2. 神經細胞圖

1. 細胞體

神經元中膨大的部份，包含著細胞質、細胞核和許多胞器，但以尼氏體 (Nissel's body) 和神經原纖維 (neurofibril) 較為特殊。

2. 樹突及軸突

樹突與軸突之差異在於電位訊號所傳遞之方向而定，除此之外還有一些組織學上的差異。樹突在於接收訊息，將訊號傳遞至神經元中在傳遞至軸突，主要為輸入管道。而樹突由細胞本體中所延伸出，故胞器與細胞本體相同，且樹突周圍並不形成髓鞘 (myelin)，且通常分支會與主突起之間角度會呈現銳角。

而軸突在於將訊息傳離神經元本體，將訊息傳遞至其他神經元或是反應細胞上。大部分軸突之外圍皆有髓鞘之構造。髓鞘為白色脂性物質鞘，由許多層支持細胞之膜包裹所組成。而圖 1-1 中為外圍神經系統 (Peripheral Nervous System) 之神經元，所包裹之髓鞘為許旺氏細胞 (Schwann cell)。而髓鞘中止處稱為蘭氏節 (node of Ranvier)。而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 (nerve impulse)，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。

3. 突觸 (synapse)

為圖 1-1 中神經末梢。神經元為一獨立細胞，神經元與其他肌肉細胞或神經元之間雖然緊密接觸，但彼此之間的原生質並不互相連續，為一種細胞膜之接觸。僅透過突觸與其他肌肉細胞或神經元來接收或傳遞電位訊號。而突觸又可分為化學突觸 (chemical synapse) 與電突觸 (electrical synapse) 兩種類型。其中化學突觸依靠釋放神經傳遞物質 (neurotransmitters) 的釋放和接收傳遞電位訊號，而神經傳遞物質其中包含乙醯膽鹼 (ACh)、 γ - 氨基乳酪酸 (γ - aminobutyric acid)、甘胺酸 (glycine) ...等。而電突觸在於無脊椎動物中普遍存在，為突觸前及突觸後膜緊密並排 (2nm) 所組成。經由管狀蛋白質分子連接，水與小離子及小分子可自由進出，形成一低阻力之通道，電位訊號傳遞較為迅速，通常會存在於反射神經之中。

(二) 電位訊號傳遞過程

在本研究中所分析之電位訊號，來自雙極性神經元 (bipolar neuron)，也就是單一樹突及軸突位於神經元細胞體兩端，聽神經中前庭神經節與螺旋狀神經節之神經元以及視網膜中神經元皆屬於此類。

而神經元之間靠著動作電位來傳遞訊息，而動作電位是藉由鈉鉀離子的流動而產生。平時生物體內細胞其細胞膜兩側均維持一電位差[9]，稱之為靜止電位 (resting potential) 通常會維持在-65mV 左右，但僅有少數細胞可對刺激做出膜電位之變化反應。當樹突受到神經衝動或乙醯膽鹼之刺激時，神經元之細胞膜會開啟鈉 (Na^+) 離子以及鉀 (K^+) 離子通道，改變神經元之鈉離子以及鉀離子濃度，形成電位差並傳遞至軸突已傳遞至下一神經元。

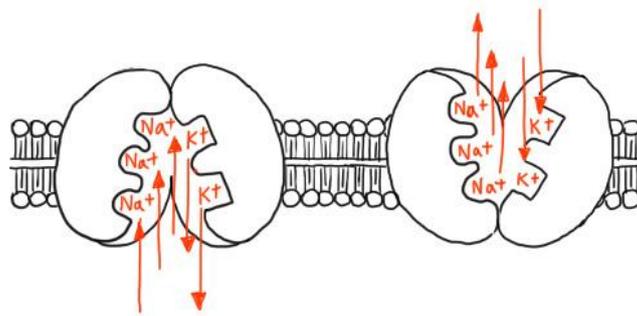


圖 1-3. 細胞膜上鈉鉀離子通道

當樹突上之突觸接收到其他神經元之刺激時，突觸細胞膜上之鈉離子通道會開啟，讓細胞外濃度較高的鈉離子往細胞內移動，此時-65mV 左右的靜止電位會上升，此過程稱為去極化 (depolarize)。當上升至閾值電壓 (threshold voltage) 時，突觸細胞膜上之鉀離子通道就會打開，讓鉀離子往神經元外移動，直到膜電位恢復至-65mV 左右，此過程則稱之為再極化 (redepolarize)。而去極化及再極化之過程即產生一次動作電位，而下圖 1-4 即為一動作電位中，細胞膜上之電位變化之過程。

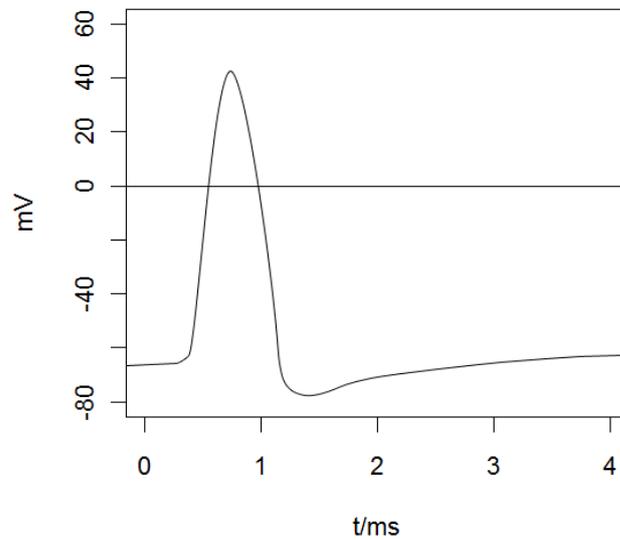


圖 1-4. 動作電位示意圖

當神經元中一次動作電位從樹突之突觸傳遞至軸突之突觸，再傳遞至相鄰之細胞，即一次電位訊息之傳遞動作。而電位訊號之強度則是觀察鈉鉀離子通過細胞膜之總量（電流 \times 時間），強烈的刺激能夠使細胞膜快速去極化至閾值，動作電位之傳遞速度比較迅速，動作電位之間的時間間隔也比較短暫。反之。

在本研究中，將模擬神經元中動作電位傳遞電位訊號之過程並分析，藉由點過程方法來解析電位訊號在時間間隔上之差異。

第二章 統計文獻

隨機過程[16]源自許多的古老議題，例如星空中每個恆星位置的分佈，每場洪水的紀錄，地震和其他沒有明顯週期性的自然現象。而點過程是由許多點(事件)所隨機分散在一個樣本空間內的模型，而這些點可以是每個事件所發生的時間，或是所有事件所發生的地點，或是一個隨機過程中所有元素的集合。

另外，點過程也能具有特定的結構，例如卜瓦松過程及 Cox 過程。在這些情況下，估計問題是比較簡單的形式，但不一定容易計算，因為『未知參數』可能會具有無窮之維度。在這種情況下，只好運用特殊結構的方法去處理這些參數估計的問題。而本章節主要在於介紹點過程並加以解釋。

第一節 隨機過程 (Stochastic process) [8]

在許多自然及社會現象的變化過程中，常發現有許多不規則的擾動，經探討研究後察知，這些擾動其實是根據機率分配函數而變化，因此發展出的統計理論稱為『隨機過程』。若一隨機過程的實現值 (realizations) 是由一序列的點事件所組成，則稱之為隨機過程。

以時間軸的觀點而言，一個隨機過程是指在連續時間中某特定事件的隨機發生，範圍落在時間軸的正實線數上 $[0, +\infty)$ ，因此點過程可以分為兩種，計數過程 (counting process) 以及間隔時間 (inter- arrival time)，其定義如下。

(一) 計數過程 (Counting process)

一個隨機變數 $N(t)$ 意指到觀察時間 t 為止，某特定事件發生的累積個數，即 $N(t) = 0, 1, 2, \dots$ 等次數，所以一個計數過程 $\{N(t); t \geq 0\}$ ，乃是定義在時間軸 $T = \{t; t \geq 0\}$ 上的隨機過程，因此時間區間 $(s, t]$ 中所發生的次數可以表示為 $N(s, t) = N(t) - N(s)$ 。

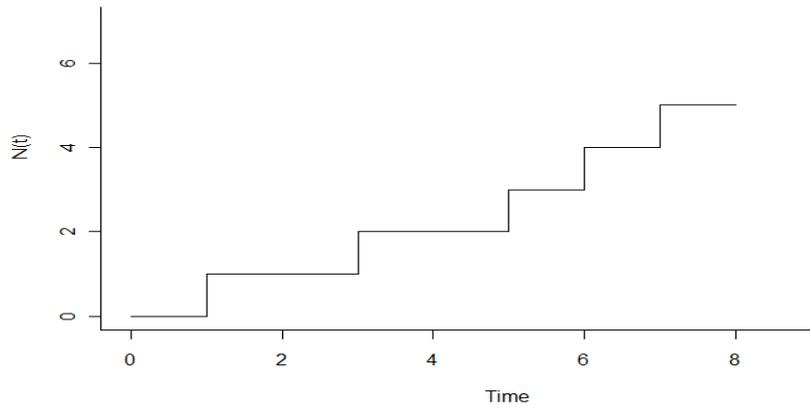


圖 2-1. 事件發生之計數過程

(二) 間隔時間 (Inter-arrival time)

在事件所發生時間 (occurrence time) 所產生的間隔時間序列 $\{\tau_i\}$ ，其中 $\tau_i = t_i - t_{i-1}$ (t_i 為 i 事件所發生之時間，其中 $t_0 = 0$ 。) 代表第 i 個間隔時間，也就是第 i 次事件與第 $i - 1$ 次事件發生的間隔時間，因此 $\{\tau_i\}$ 是一組正實數所構成的序列，如下圖 2-2 所示。

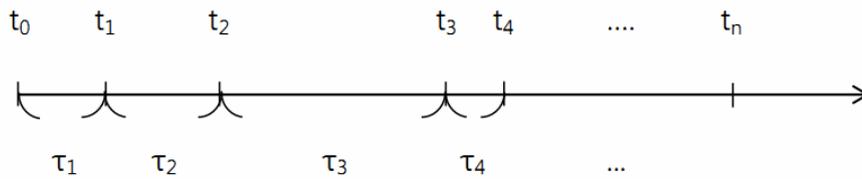


圖 2-2. 事件發生之間隔時間序列

第二節 再生過程 (Renewal process) [8]

再生過程為點過程中，當連續的間隔時間 $\{\tau_i\}$ ，來自一個獨立且相同分配的隨機變數。則表示第 i 次與第 $i-1$ 次的間隔時間無關，如下圖 2-3。而再生過程也是非同質性卜瓦松過程的特例。

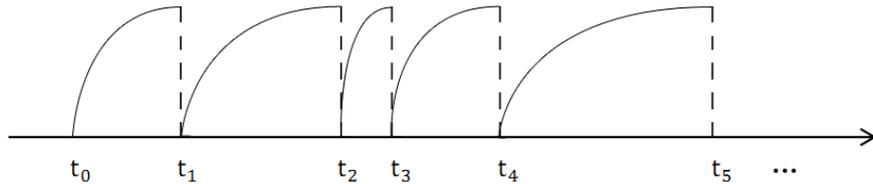


圖 2-3. 再生過程之示意圖

第三節 卜瓦松過程 (Poisson process) [7][8]

在點過程中，卜瓦松過程是很典型的計數過程。而計數過程是由事件的發生來定義。當給定連續時間 t 下的函數 $N(t)$ 為事件發生的次數下，在時間點 s 和時間點 t 之間的發生次數，表示為 $N(s, t) = N(t) - N(s)$ ，而 $N(s, t)$ 服從卜瓦松分配。而卜瓦松過程的基本形式如下：

1. $P(N(t_0) = 0) = 1$.
2. 在不同的時間區間內，計數過程 $\{N(t); t \geq 0\}$ 為獨立的隨機變數
3. $P(N(t + \Delta t) - N(t) \geq 2 | H_t) = o(\Delta t)$ ，其中 $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} o(\Delta t) / \Delta t = 0$.

當計數過程 $\{N(t); t \geq 0\}$ 滿足上列條件，可稱計數過程 $\{N(t); t \geq 0\}$ 具有強度函數 $\lambda(t)$ 為參數的卜瓦松過程。其強度函數 $\lambda(t)$ 如下：

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} P(N(t + \Delta t) - N(t) = 1 | H_t) / \Delta t.$$

$\lambda(t)$ 為存在、可積分且收斂之與時間 t 有關之函數；而 H_t 泛指到時間 t 為止的點過程所有歷史，可以是過去所有的發生時間，或是所有的間隔時間等。而計數過程 $\{N(t); t \geq 0\}$ 在時間區間 $[s, t)$ 內的機率分配為：

$$P([N(t + s) - N(s)] = k) = \frac{(\int_s^{s+t} \lambda(u) du)^k e^{-\int_s^{s+t} \lambda(u) du}}{k!}.$$

而卜瓦松過程又可分為兩種類型，同質性卜瓦松過程 (homogeneous poisson process ; HPP) 以及非同質性卜瓦松過程 (non-homogeneous poisson process ; NHPP)。

(一) 同質性卜瓦松過程[8]

若強度函數 $\lambda(t)$ 與至時間 t 為止之點過程歷史 H_t 無關，即時間 t 之前發生的事件不影響之後發生的事件，且強度函數 $\lambda(t)$ 為常數，不隨時間變動而改變，則稱為同質性卜瓦松過程。

當給定在時間區間 $[t, t + \tau]$ 中所有事件所發生的次數，則隨機變數 $N(t + \tau) - N(t)$ 會服從卜瓦松分配，其特徵參數為 λ_τ ，表示在每單位時間時，事件發生的期望次數。其同質性卜瓦松過程會符合下列條件：

1. $\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} P(N(t + \Delta t) - N(t) = 1) / \Delta t = k.$
2. $P(N(t + \Delta t) - N(t) \geq 2) = o(\Delta t).$
3. $P(N(t_0) = 0) = 1.$

(二) 非同質性卜瓦松過程[8]

若強度函數 $\lambda(t)$ 與至時間 t 為止之點過程歷史 H_t 有關，即時間 t 之前發生的事件會影響之後發生的事件，強度函數 $\lambda(t)$ 之強度會隨著時間 t 變動而改變，則此過程稱為非同質性卜瓦松過程。

因此在時間點 a 跟時間點 b 之間的事件發生期望次數為 $\lambda_{a,b} = \int_a^b \lambda(t) dt$ ，而在時間區間 $(a, b]$ 之發生次數 $N(a, b) = N(b) - N(a)$ 會服從強度函數為 $\lambda_{a,b}$ 的卜瓦松分配。其中此卜瓦松分配會符合下列條件：

1. $\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} P(N(t + \Delta t) - N(t) = 1) / \Delta t = g(t).$
2. $P(N(t + \Delta t) - N(t) \geq 2) = o(\Delta t).$
3. $P(N(t_0) = 0) = 1.$

第四節 自我激發點過程 (Self-exciting point process) [8]

自我激發點過程也稱為非再生過程 (non-renewal process)。也就是點過程中的強度函數 $\lambda(t)$ 會與至時間 t 為止之歷史 H_t 有關，例如神經元傳導電位訊號的過程，或是地震發生的過程，都有可能與前一期或是更早之前的事件有關。在此假設下，自我激發點過程會滿足下列條件：

1. $\lambda(t, H_t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} P(N(t + \Delta t) - N(t) = 1 | H_t) / \Delta t = g(t).$
2. $P(N(t + \Delta t) - N(t) \geq 2) = o(\Delta t).$
3. $P(N(t_0) = 0) = 1.$

第三章 分析方法

在一般模擬分析中，會使用最大概似估計法(method of maximum likelihood) 進行點估計，找出參數估計值。但在研究脊椎動物神經元所傳遞之電位訊號中，由於強度函數內所包涵的形狀參數 α ，在建構最大概似估計值 (maximum likelihood estimate) 時會較為困難，因此改使用擬牛頓法(Quasi-Newton method) 以及格子點搜尋法(grid search method) 找尋對數概似函數(log-likelihood function) 最大值。

第一節 演算法[12][13][15][16][17]

(一) 最大概似估計法 (Maximum-likelihood estimation method)

最大概似估計法是由英國統計學家費雪(R. A. Fisher)於 1912 年時所提出的建立估計式的方法。當假設樣本的母體為已知分配時，在母體參數 θ 下，此樣本在所有可能值中出現的機率為最大。因此最大概似估計法，即根據樣本的母體機率密度函數，求出一估計式使聯合機率密度函數(joint probability density function) 的值為最大，而此估計式中的參數估計值即為最大概似估計值。反之，若該假定不成立，則所求得的估計式不一定為母體參數。

假設樣本母體之機率密度函數為 $f(x | \theta)$ ，其中 θ 為未知參數，其母體聯合機率密度函數為 $\prod_i f(x_i | \theta)$ ，此聯合機率密度函數即為概似函數 (likelihood function)： $L(\theta; x)$ 。而當 $L(\theta; x)$ 或對數概似函數： $\log L(\theta; x)$ 對參數 θ 進行二次偏微時，若 $\partial^2 L(\theta; x) / \partial^2 \theta \leq 0$ ，則表示 $L(\theta; x)$ 存在極大值，而在概似函數極值處之切點座標即為參數估計值。

由於最大概似估計值通常有許多好得性質，例如最大概似估計值為一致性估計式、具有漸近不偏性、漸近有效性，適合用於樣本數夠大的分析。缺點是需要知道母體分配，且計算方法可能較為複雜。而最大概似函數可使用格子點搜尋法、逼近法...等方法，找出參數估計值。

(二) 格子點搜尋法 (Grid search method)

傳統上當概似函數之構造較為複雜而不適合計算最大概似估計值時，會使用格子點搜尋法來找尋概似函數之極值，而相對應之參數值即為最大概似函數參數估計值。

格子點搜尋法將所探討之參數空間做切割，切成許多相同大小之格子點，並將每個格子所對應之參數值代入函數中，以找出每個格子中之函數值，以找出極值。而極值發生所對應之參數，即為參數估計值。其參數空間切割後及相對應之函數值如表 3-1 所示：

表 3-1. 參數空間與函數值

$\alpha \setminus \beta$	β_1	β_2	β_3	...
α_1	$f(x, \alpha_1, \beta_1)$	$f(x, \alpha_1, \beta_2)$	$f(x, \alpha_1, \beta_3)$...
α_2	$f(x, \alpha_2, \beta_1)$	$f(x, \alpha_2, \beta_2)$	$f(x, \alpha_2, \beta_3)$...
α_3	$f(x, \alpha_3, \beta_1)$	$f(x, \alpha_3, \beta_2)$	$f(x, \alpha_3, \beta_3)$...
...

表 3-1 表示在假設只有兩個未知參數下，將兩個參數之參數空間切割成許多等份之格子點，形成許多參數格子點，再將每個格子點內之參數代入概似函數中，以便求出概似函數之局部最大值 (local maximum)，而局部最大值所對應的格子點內之參數，即為局部最大概似估計值 (local maximum likelihood estimator)。

若欲求得更準確之參數估計值，可逐次地針對前一步驟所求得局部最大概似估計值的參數空間做拓展，且相同地將所拓展的參數空間切割成更細小之格子點，再將每格子點中參數同樣地代入概似函數中，尋找局部最大概似估計值。重複此動作，直到局部最大概似函數之差異小於某臨界值，抑或是參數空間切割過於細緻才停止，方能求得更精準之局部最大概似估計值。

(三) 擬牛頓法 (quasi-Newton method)

牛頓法通常用於非線性方程式的求解，且在使用導數的最優化算法中，牛頓法是目前為止最為行之有效的一種算法，具有收斂速度快、算法穩定性強、編寫程序容易等優點，只要一次的迭代，牛頓法便可找到二次函數的最佳解。因此在現今的大型計算程序中有著廣泛的應用。

其中牛頓法中一種在實數域和複數域上近似求解方程的方法。方法為使用函數的泰勒級數的前面幾項來尋找方程式 $f(x) = 0$ 的根。當在極小點附近通過對目標函數 $f(x)$ 做二階泰勒展開，進而找到的極小點發生的估計值。

$$x_1 = x_0 - \frac{f(x_0)}{f'(x_0)}$$
$$x_{i+1} = x_i - \frac{f(x_i)}{f'(x_i)}$$

然而牛頓法雖然收斂速度快，但是計算過程中需要計算目標函數的二階偏導數，難度較大。更為複雜的是目標函數的 Hessian 矩陣無法保持正定，從而令牛頓法失效。而在統計軟體 - R 中，可下載非線性方程式求解封包 (`nleqslv` ; non-linear equations solves)，其中包含了牛頓法，可直接進行求數值解。

在 1959 年，W.C. Davidon 首先提出了擬牛頓法，而本研究中所使用之 BFGS 演算法來自 Broyden, Fletcher, Goldfarb 以及 Shanno (1970)。BFGS 演算法是利用爬山法優化找尋函數的穩定點，與牛頓法相同的是二次泰勒展開式 (Taylor expansion) 中不需要收斂就可進行最佳化。且 BFGS 演算法比牛頓法更適用於非平滑 (non-smooth) 曲線上，因此在進行非平滑的概似函數最佳化時，BFGS 法更適合計算概似估計值。

而在統計軟體 - R 之中，內建之最佳化演算法 (`optimize` : 程式碼為 `optim`) 可直接使用 BFGS 演算法進行演算求得最佳估計值。但最佳化演算法中所進行之演算為將目標函數取極小化 (minimized)，因此需將對數概似函數取負值再進行最佳化。

(四) 條件平均散佈圖 (Conditional mean plot)

條件平均圖是用來量化間隔時間序列之間的相關性。在已知間隔時間序列為 $\{\tau_1, \tau_2, \tau_3, \dots, \tau_n\}$ 下，假設將每一期所觀測之間隔時間 τ_i 與下一期之間隔時間 τ_{i+1} 配對為一組，則形成 $N - 1$ 組的新數對：

$$\{(\tau_1, \tau_2), (\tau_2, \tau_3), (\tau_3, \tau_4), \dots, (\tau_i, \tau_{i+1}), \dots, (\tau_{N-1}, \tau_N)\}.$$

此數對可表示 τ_i 與相鄰之間隔時間 τ_{i+1} 的相關性。而將數對中的每一組條件間隔時間依照大小排序後，如下所示：

$$\{(\tau_i, \tau_{i+1})_{(1)}, (\tau_i, \tau_{i+1})_{(2)}, \dots, (\tau_i, \tau_{i+1})_{(j)}, \dots, (\tau_i, \tau_{i+1})_{(N-1)}\}.$$

此數對中 $(\tau_i, \tau_{i+1})_{(1)}$ 為針對每一對條件間隔時間的 τ_i 進行排列後的最小值， $(\tau_i, \tau_{i+1})_{(N-1)}$ 即為排列後之最大值。在排列時，每一數對為一體，因此 τ_{i+1} 是隨著所相對應之 τ_i 的排列而變動。將組成之條件間隔時間序列分為 K 組，而每組內的 τ_i 取中位數 (median) 置於橫軸 (X - axis)， τ_{i+1} 則取平均值 (mean) 並置於縱軸 (Y - axis)。經過此轉換後，會形成 K 組座標點，藉由此 K 組座標點所描繪之散佈圖即為條件平均散佈圖。藉由條件平均散佈圖的散佈程度，可以顯示間隔時間之分配與前 j 期間隔間之概略關係，所以與 H_t 之描述力限於與前 j 期之深度。

(五) 風險函數圖 (Hazard rate plot) [14]

存活分析中，風險函數常被用來描述病患的存活資訊，且會比機率密度函數、累積分配函數以及存活函數都更精準。其風險函數之計算公式如下：

$$h(t) = \frac{f(t)}{1-F(t)} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_0 < t < t_0 + \Delta t | t_0 < t)}{\Delta t}.$$

由於電位訊號之發生過程會呈現卜瓦松過程，因此每次電位訊號傳遞之間的時間間隔時間會服從具有強度函數 $\lambda(t)$ 的指數分配。而條件在指數分配下，指數函數的風險函數會等同於強度函數，因此可使用風險函數圖快速地判斷強度函數之概略型態。而條件在前一期間隔時間下之風險函數圖則稱為條件風險函數圖 (conditional hazard rate plot)。

第二節 機率密度模型 - 與歷史 H_t 無關

假設神經元每次觸發動作電位的過程會服從卜瓦松過程，可知每次動作電位傳遞之間的時間會呈現指數分配。而可知指數分配之機率密度函數為：

$$f(t) = \lambda(t) \exp\left(-\int_0^t \lambda(s) ds\right), \quad t \geq 0.$$

其中強度函數 $\lambda(t)$ 為與時間 t 有關之函數，可以是 $2t$ 、 $\sin(t)$ 、 $\cos(t)$... 等函數型態，當強度函數越大，表示間隔時間會越短。而 Liu, C. J. (1991) [15] 在研究脊椎動物的聽覺神經所傳遞之電位訊號後，提出並證實了脊椎動物之聽覺神經在傳遞神經動作電位時的時間會呈現卜瓦松過程，且指數函數下的強度函數會如下所示：

$$\lambda(t) = \lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right)\right), \quad t \geq 0.$$

在此強度函數中包含三個參數， α 、 β 以及 λ_0 。其中 α 為形狀 (shape) 參數， β 為尺度 (scale) 參數，而 λ_0 為水準 (level) 參數。由於強度函數中指數項內數值均為負值，因此會趨近於 0。而當指數項趨近於 0 時，強度函數整體會趨近於水準值 λ_0 。為了方便瞭解三個參數所造成強度函數之影響，下三圖分別為同時固定兩個參數下，對第三個參數做變動，並將強度函數之圖形所描繪出：

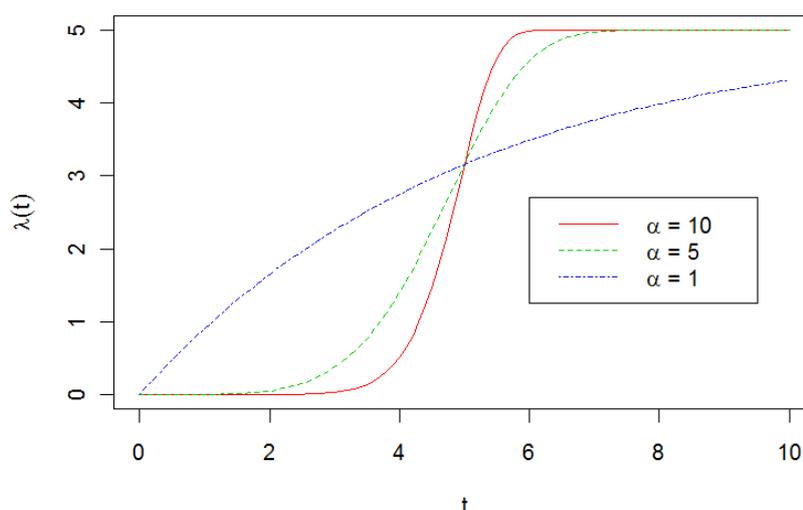


圖 3-1. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 α 變動之圖形

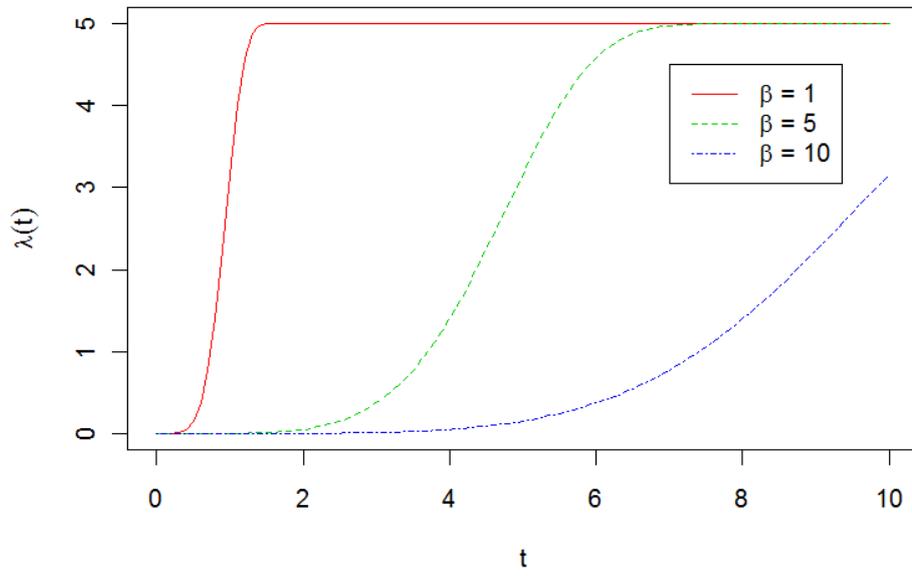


圖 3-2. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 β 變動之圖形

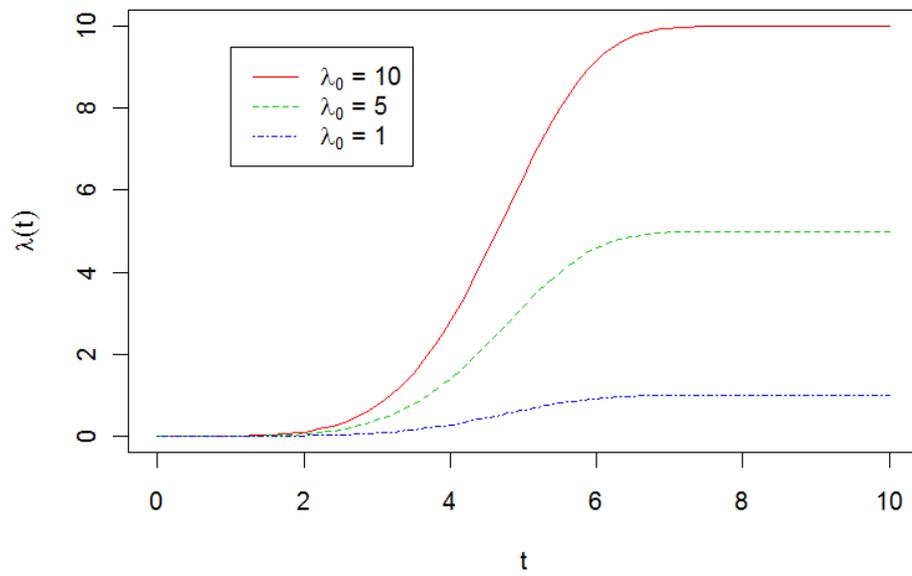


圖 3-3. 強度函數 $\lambda(t)$ 隨 λ_0 變動之圖形

圖 3-1 為強度函數隨著形狀參數 α 變動之圖形。而形狀參數 α 會影響強度函數變動的幅度，當 α 越大，強度函數所變動之幅度就越快，越快達到強度函數之水準值，表示神經元中鈉鉀離子的流動是瞬間且強大的，非常迅速的觸發動作電位。而形狀參數與動作電位之間的時間間隔成反比。

圖 3-2 為強度函數隨著形狀參數 β 變動之圖形，而尺度參數 β 會影響強度函數所變動之趨勢，當 β 越小，強度函數所變動之趨勢就越快達到強度函數的水準值。而是與形狀參數相反，當尺度參數越小則鈉鉀離子的流動會更快速，因此尺度參數與動作電位之見的時間間隔成正比。

而圖 3-3 為強度函數隨著水準參數 λ_0 變動之圖形，如圖所示，在相同時間下，強度函數是隨著水準參數呈現正比增加。而水準值之大小或許也能表現成閾值之大小。藉由此三個參數，可以有效的控制強度函數 $\lambda(t)$ 之強度。而在此強度函數下，最大概似函數如下所示：

$$L(\lambda_0, \alpha, \beta; \tau_i) =$$

$$\prod \lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{\tau_i}{\beta}\right)^\alpha\right)\right) \exp\left(-\int_0^{\tau_i} \lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right)\right) dt\right).$$

則對數概似函數為：

$$\log L(\lambda_0, \alpha, \beta; \tau_i) =$$

$$\sum \log \left[\lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{\tau_i}{\beta}\right)^\alpha\right)\right)\right] - \sum \int_0^{\tau_i} \lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right)\right) dt.$$

經由整理後的對數概似函數為：

$$\log L(\lambda_0, \alpha, \beta; \tau_i) =$$

$$\sum \log(\lambda_0) + \sum \log\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{\tau_i}{\beta}\right)^\alpha\right)\right) - \sum \lambda_0 \tau_i + \lambda_0 \frac{\beta}{\alpha} \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right) \sum G_{\frac{1}{\alpha}, 1}\left(\left(\frac{\tau_i}{\beta}\right)^\alpha\right).$$

其中 $G_{\alpha, \beta}(\cdot)$ 為伽瑪分配 (gamma distribution) 之累積分配函數，而 $\Gamma(\cdot)$ 為伽瑪函數。經由此對數概似函數，可直接使用擬牛頓法或是格子點搜尋法尋找 α 、 β 和 λ_0 之估計值。

第三節 機率密度模型 - 與歷史 H_t 有關

神經元在傳遞電位訊號時，所傳遞之動作電位會隨著神經所接受到的刺激強弱而改變鈉鉀離子流動速度[9]，進而加速動作電位傳遞，且神經元所接觸之刺激並非單次狀況下，而是不間斷的連續狀態。因此假設神經元在突然接受刺激時，動作電位之強度函數也會因此而改變，也就是強度函數為非穩定狀態，如同第二章所敘述之自我激發點過程。

假設在相同的神經元下，神經元內的鈉鉀離子流動過程中，膜電位因去極化至固定的閾值，才造成再極化同時觸發訊號傳遞，因而假設強度函數中的水準值 λ_0 是不變的。但神經元所接受之刺激較為強烈時，在這段時間區間內，神經元會加快動作電位之傳遞速度，而刺激消失後，便緩慢了動作電位的傳遞速度。因此神經元接受刺激時，由於所接受刺激強度的不同，神經元反應的程度也就不同。而為了要表現出此程度上的差異，在本研究中，假設了強度函數會屬於非穩定狀態，會受到前一期間隔時間之影響，且在前一節所與歷史 H_t 無關的探討中，發現強度函數會隨著尺度參數 β 的變小，越快趨近於水準值。因此在本研究中，假設了強度函數內所包括的三個參數，與歷史 H_t 有關的參數為尺度參數 β 。

假設尺度參數會與歷史 H_t 有關後，假設與歷史 H_t 有關之尺度參數為 β_t 。從前一小節的圖 3-2 中，發現強度函數會隨著 β_t 之大小而改變 $\lambda(t)$ 之趨勢，當強度函數同樣的水準值之下， β_t 越小則距離下一次神經接受刺激而觸發電位訊號傳遞的時間也越短，也就是神經元傳遞電位訊號的速度越快、間隔時間越短，反之 β_t 越大，神經元傳遞電位訊號的間隔時間就越長，因此假設 β_t 為：

$$\beta_t = \beta_L I_{\tau_{i-1} \leq T} + \beta_H (1 - I_{\tau_{i-1} \leq T}), \quad \beta_H > \beta_L, \quad T > 0.$$

上式中， β_H 和 β_L 為高尺度與低尺度的差別，而 T 為判定值，取自至時間 t 為止之間隔時間平均值。在圖 3-4 條件平均散佈圖中，可明顯看出當間隔時間大於 T (+)，間隔時間會被區分成兩個群組，因此當前一期間隔時間 $\tau_{i-1} < T$ 時， $\beta_t = \beta_L$ ，反之 $\beta_t = \beta_H$ 。而為了此算式在表達上的方便，將化簡為：

$$\beta_t = \beta_L I + \beta_H (1 - I), \quad I = I_{\tau_{i-1} \leq T}.$$

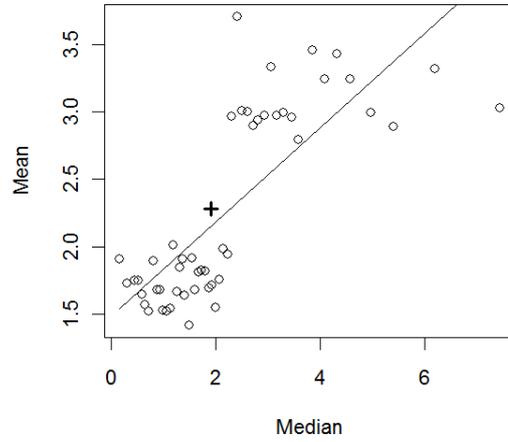


圖 3-4. 條件平均散佈圖 - 與歷史 H_t 有關

而假設在與歷史 H_t 有關之混合模型下，也就是非穩定強度函數下，神經元傳遞電位訊號之過程同樣為卜瓦松過程，因此電位訊號傳遞時之間隔時間同樣也服從指數分配，但強度函數中 β_t 改寫如上式，因此與歷史 H_t 有關之強度函數改寫為：

$$\lambda(t) = \lambda_0 \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta_t}\right)^\alpha\right)\right), \quad t \geq 0.$$

當第 $i-1$ 期之間隔時間小於 T 時，第 i 期之尺度參數 β_t 會比較小，因此強度函數中指數部份會更快趨近於 0，而強度函數整體會更快趨近於水準值，因此神經元傳遞每次電位訊號之間隔時間較短，反之則間隔時間較長。在假設此強度函數下，概似函數為：

$$L(\lambda_0, \alpha, \beta_t) =$$

$$\prod \lambda(\tau_i; \lambda_0, \alpha, \beta_t) \exp\left(-\int_0^{\tau_i} \lambda(t; \lambda_0, \alpha, \beta_t) dt\right).$$

則對數概似函數如下：

$$\log L(\lambda_0, \alpha, \beta_t) =$$

$$\lambda_0 \frac{\beta_L I + \beta_H (1-I)}{\alpha} \Gamma\left(\frac{1}{\alpha}\right) \sum G_{\frac{1}{\alpha}, 1} \left(\left(\frac{\tau_i}{\beta_L I + \beta_H (1-I)} \right)^\alpha \right) - \sum \lambda_0 \tau_i + \sum \log(\lambda_0) +$$
$$\sum \log \left(1 - \exp \left(- \left(\frac{\tau_i}{\beta_L I + \beta_H (1-I)} \right)^\alpha \right) \right).$$

在對數概似函數已知的情況下，同樣可使用擬牛頓法以及格子點搜尋法尋找 α 、 β_L 、 β_H 和 λ_0 之估計值。

第四章 電位訊號模擬與分析

前一章節中，敘述了分析電位訊號之方法、概似函數結構、強度函數在不同參數值下的差異，以及本研究中所假設之混合 β_t 下之概似函數。在本章中將會敘述如何模擬生成電位訊號之間隔時間資料，分別在不同參數值下所模擬之估計值，以及本研究中所假設之混合 β_t 下之參數估計。

第一節 生成間隔時間

傳統上模擬生成資料最普遍的方法為反轉換演算法 (Inverse Transform Method)。而從前面可知神經元傳遞電位訊號之過程為卜瓦松過程，且神經元傳遞電位訊號之間隔時間為指數分配。利用反轉換法生成出 2000 筆獨立且服從指數分配之間隔時間資料。藉由所生成之獨立資料，進行點估計。

(一) 反轉換法

已知機率密度函數之積分值為一均勻分配，且假設間隔時間的機率密度函數中所有參數為已知，且產生一個均勻分配隨機變數做為機率值，就可反推電位訊號傳遞之間隔時間。藉由此方法，連續進行 2000 次即可模擬 2000 筆獨立且服從指數分配之間隔時間資料。

首先令一隨機變數 X ，其機率密度函數為 $f(x)$ ，記為 $X \sim f(x)$ ，再令一服從均勻分配之隨機變數 U ，則 $F(x) = U$ ，反推 $X = F^{-1}(U)$ 。而在機率密度函數已知為指數分配的情況下，其累積分配函數如下：

$$F(t) = \int_0^t \lambda(s) \exp\left(-\int_0^s \lambda(u) du\right) ds = U, \quad t > 0, \quad 1 > U > 0.$$

其中 $\lambda(t)$ 為指數分配之強度函數，而 U 為均勻分配之隨機變數。在假設 $\lambda(t)$ 中的三個參數 α 、 β 和 λ_0 皆為已知下，可利用牛頓法解出間隔時間 τ 的近似解。而所生成之間隔時間資料，可先探討平均值、變異數以及透過直方圖、條件平均圖等方式判斷間隔時間是否會服從所假設之指數分配。

(二) 生成間隔時間

為了快速的傳達感官之刺激以及反應動作，神經系統在傳遞電位訊號時的反應時間發生是非常快速的，因此在此模擬中所生成之間隔時間單位為毫秒 (ms, 10^{-3} 秒)。在假設參數已知的情況下，生成 2000 筆間隔時間資料。

為了呈現出在不同強度函數下，造成之神經元電位訊號之間隔時間的差異，將固定強度函數中兩個參數，只變動第三個參數，再做模擬生成神經元電位訊號之間隔時間。並將間隔時間的變化使用直方圖、條件平均散佈圖以及簡易統計分析來表示出。其中間隔時間所服從之指數分配之累積分配函數如下：

$$F(\tau) = 1 - \exp\left(-\int_0^\tau \lambda(t) dt\right) = U, \quad \tau > 0, \quad 1 > U > 0.$$

藉由產生 2000 筆來自均勻分配的亂數 U ，再使用統計軟體 – R 中的解非線性方程式封包 (nleqslv)，求數值解已計算間隔時間 τ 。經過反覆計算 2000 次，便可生成 2000 筆獨立且來自相同分配之間隔時間 τ 。

下圖 4-1 與圖 4-2 分別為直方圖與條件平均散佈圖，皆為當固定 $\beta = 1$ 和 $\lambda_0 = 1$ 時，強度函數隨著 α 變動下的間隔時間圖形，依序為 $\alpha = 1$ ， $\alpha = 5$ 和 $\alpha = 10$ 。圖 4-1 直方圖中，可看出間隔時間同樣都概略呈現右偏的指數分配，且隨著形狀參數 α 的增加，間隔時間會比較集中到 (1, 1.5)，如表 4-1 中的中位數及平均值。而在圖 4-2 條件平均散佈圖中，表示與前一期間隔時間之相關程度。從三個圖中可以看出與前一期之間隔時間並無明顯之趨勢。

表 4-1. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 α 變動

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	SD
$\alpha = 1$	0.019	0.882	1.5	1.727	2.236	10.09	1.167
$\alpha = 5$	0.454	1.198	1.604	1.901	2.339	7.99	1.021
$\alpha = 10$	0.645	1.244	1.632	1.95	2.35	7.041	0.99

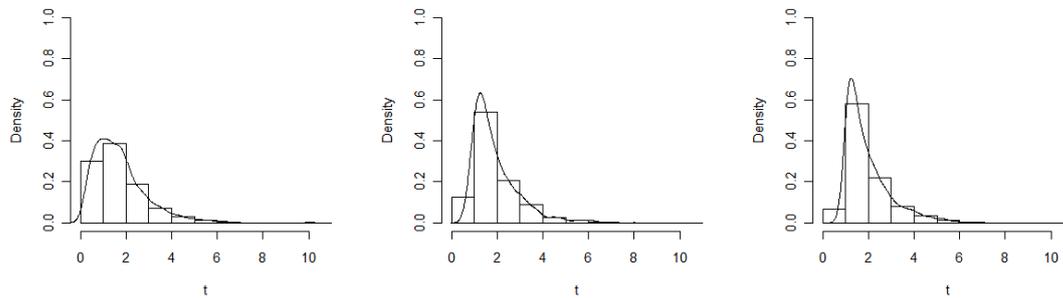


圖 4-1. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 α 變動

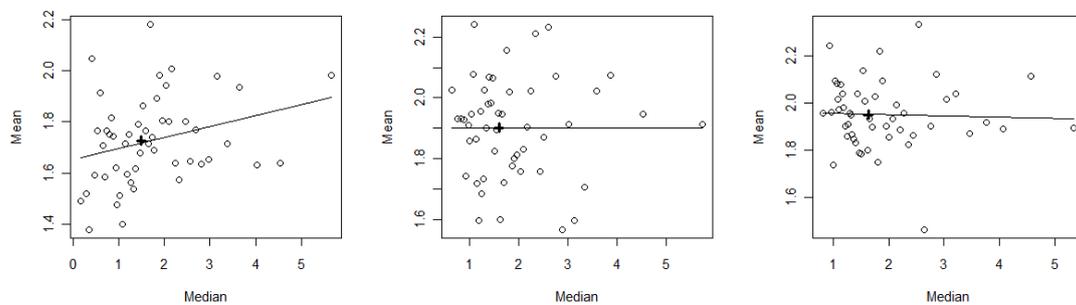


圖 4-2. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 α 變動

下圖 4-3 與圖 4-4 分別為直方圖與條件平均散佈圖，皆為當固定 $\alpha = 1$ 和 $\lambda_0 = 1$ 時，強度函數隨著 β 變動下的間隔時間圖形，依序為 $\beta = 1$, $\beta = 5$ 和 $\beta = 10$ 。圖 4-3 直方圖中，隨著尺度參數 β 的增加，間隔時間之直方圖會更為分散，也就是神經元傳遞電位訊號之速度越來越慢，其中位數與平均值如表 4-2 所示，有越來越大之趨勢。而在圖 4-4 條件平均散佈圖中，同樣可以看出與前一期之間隔時間並無明顯之趨勢。

表 4-2. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 β 變動

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	SD
$\beta = 1$	0.038	0.834	1.43	1.712	2.263	9.638	1.192
$\beta = 5$	0.038	1.899	3.018	3.281	4.364	11.2	1.846
$\beta = 10$	0.052	2.477	3.987	4.334	5.81	15.22	2.406

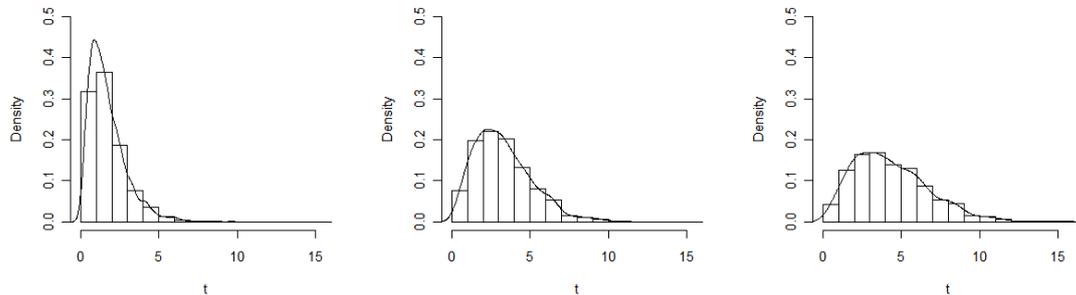


圖 4-3. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 β 變動

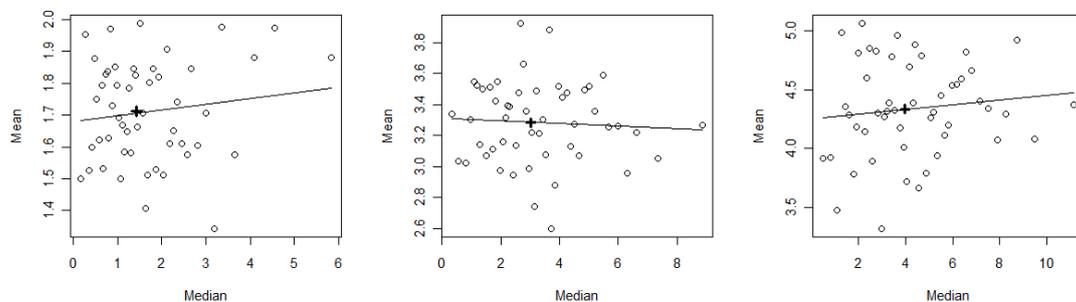


圖 4-4. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 β 變動

下圖 4-5 與圖 4-6 分別為直方圖與條件平均散佈圖，皆為當固定 $\alpha = 1$ 和 $\beta = 1$ 時，強度函數隨著 β 變動下的間隔時間圖形，依序為 $\lambda_0 = 1$, $\lambda_0 = 5$ 和 $\lambda_0 = 10$ 。圖 4-5 直方圖中，隨著水準參數 λ_0 的增加，間隔時間會越來越小，越來越集中，也就是神經元傳遞電位訊號的速度變得非常快，其中位數與平均值如表 4-3 所示，變小的幅度比較大。而在圖 4-6 條件平均散佈圖中，同樣可以看出與前一期之間隔時間並無明顯之趨勢。

表 4-3. 模擬間隔時間之統計表 - 隨 λ_0 變動

	Min	Q1	Median	Mean	Q3	Max	SD
$\lambda_0 = 1$	0.031	0.879	1.472	1.738	2.314	9.167	1.204
$\lambda_0 = 5$	0.002	0.356	0.58	0.637	0.863	2.241	0.37
$\lambda_0 = 10$	0.002	0.254	0.399	0.436	0.582	1.645	0.247

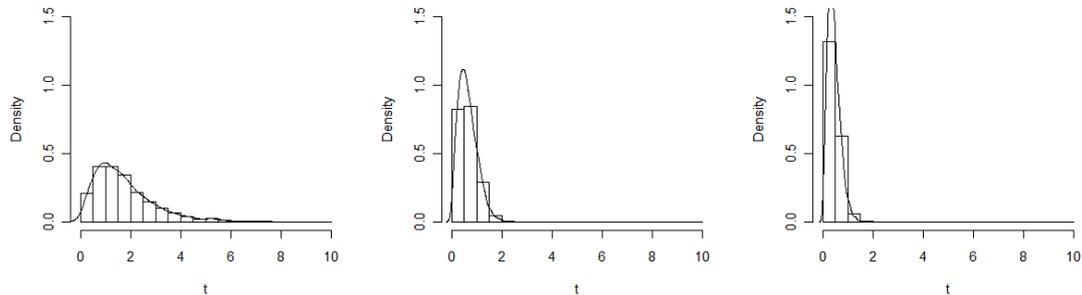


圖 4-5. 模擬間隔時間之直方圖 - 隨 λ_0 變動

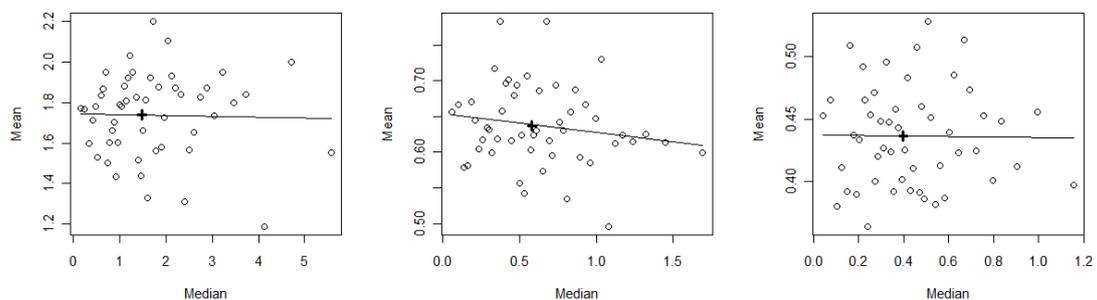


圖 4-6. 模擬間隔時間之條件平均散佈圖 - 隨 λ_0 變動

第二節 參數估計

在第三章中的分析方法中，介紹擬牛頓法及格子點搜尋法尋找最大對數概似函數做參數估計，也就是找尋其極值並取所對應之參數值當作參數估計值；在分析方法中也提出，間隔時間之風險函數會等同於強度函數，因此藉由估計風險函數圖形之極值做為強度函數之水準值 λ_0 ，再使用擬牛頓法以及格子點搜尋法對 α 及 β 做尋找點估計值。

由於在進行參數估計時，發現水準參數 λ_0 與尺度參數 β 之間相關性非常高 ($\rho > 0.9$)，為了減少在估計參數時，相關性所造成之影響，所以使用風險函數來判斷強度函數的極值，也就是水準參數 λ_0 。在假設脊椎動物神經元所傳遞之電位訊號之過程會呈現卜瓦松過程下，電位訊號之間隔時間會服從指數分配。而風險函數如第三章分析方法中所表示，因此電位訊號之間隔時間的風險函數為：

$$h(t) = \frac{\lambda(t)\exp(-\int \lambda(s)ds)}{\exp(-\int \lambda(s)ds)} = \lambda(t)$$

可推得風險函數為間隔時間的強度函數。而水準參數 λ_0 為強度函數之極值，因此在風險函數圖下，可以快速的判斷強度函數之水準值大小。藉由此方法估計水準參數 λ_0 ，也就是將 λ_0 限定參數空間，降低相關性之影響。

而下兩部份為模擬脊椎動物神經元之電位訊號後的參數估計。在兩部份中同樣都生成 2000 筆電位訊號之間隔時間資料，差別在於給定不同的參數值去模擬 2000 筆資料，再個別做參數估計，已判斷此模擬及估計方法是否可行。

(一) 假設參數情況一

前一節中，探討不同參數下之間隔時間之分析，而在這小節中，也針對不同參數下所模擬之間隔資料做參數估計。將三個參數假設為已知，分別為 $\alpha = 1$ ， $\beta = 1$ 以及 $\lambda_0 = 1$ ，使用前一小節所介紹之反轉法生成 2000 筆間隔時間資料。其統計及相關分析圖如下：

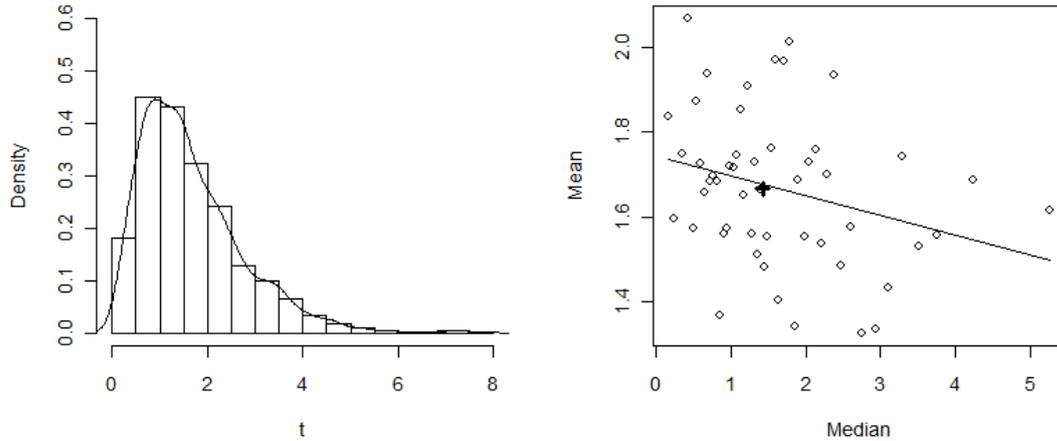


圖 4-7. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖- $\beta = 1$

表 4-4. 間隔時間之統計 - $\beta = 1$

Min.	Q1	Median	Mean	Q3.	Max.	SD
0.02	0.862	1.427	1.667	2.218	7.859	1.109

圖 4-7 條件平均散佈圖中表示在此強度函數假設下，第 i 期與第 $i - 1$ 期間隔時間之間並無相關性。而表 4-4 中，可計算間隔時間之全距為 6.997 ms，而變異數為 1.2299 ms^2 。而從下圖 4-8 中，由於尺度參數 β 比較小，因此風險函數會比較快趨近於真實參數 $\lambda_0 = 1$ ，但求準確起見，將 λ_0 之範圍定在 (0.9, 1.1) 中，再使用擬牛頓法以及格子點搜尋法尋找 α 及 β 之最大概似估計值。其中兩個方法所計算之最大對數概似函數為：

$$\log L(\widehat{\lambda}_0, \alpha, \beta; \tau_i) = \sum \log(\widehat{\lambda}_0) + \sum \log(1 - \exp(-(\frac{\tau_i}{\beta})^\alpha)) - \sum \widehat{\lambda}_0 \tau_i + \widehat{\lambda}_0 \frac{\beta}{\alpha} \Gamma(\frac{1}{\alpha}) \sum G_{\frac{1}{\alpha}, 1} \left(\left(\frac{\tau_i}{\beta} \right)^\alpha \right).$$

經過統計軟體 - R 之計算分析後，其擬牛頓法及格子點搜尋法之分析結果分別如表 4-5 及表 4-6。可發現擬牛頓法與格子點搜尋法之參數估計值結果相當接近，在使用風險函數估計 λ_0 之下，對 α 及 β 之參數估計值差異不遠，可以說此兩種點估計方法都很合適。

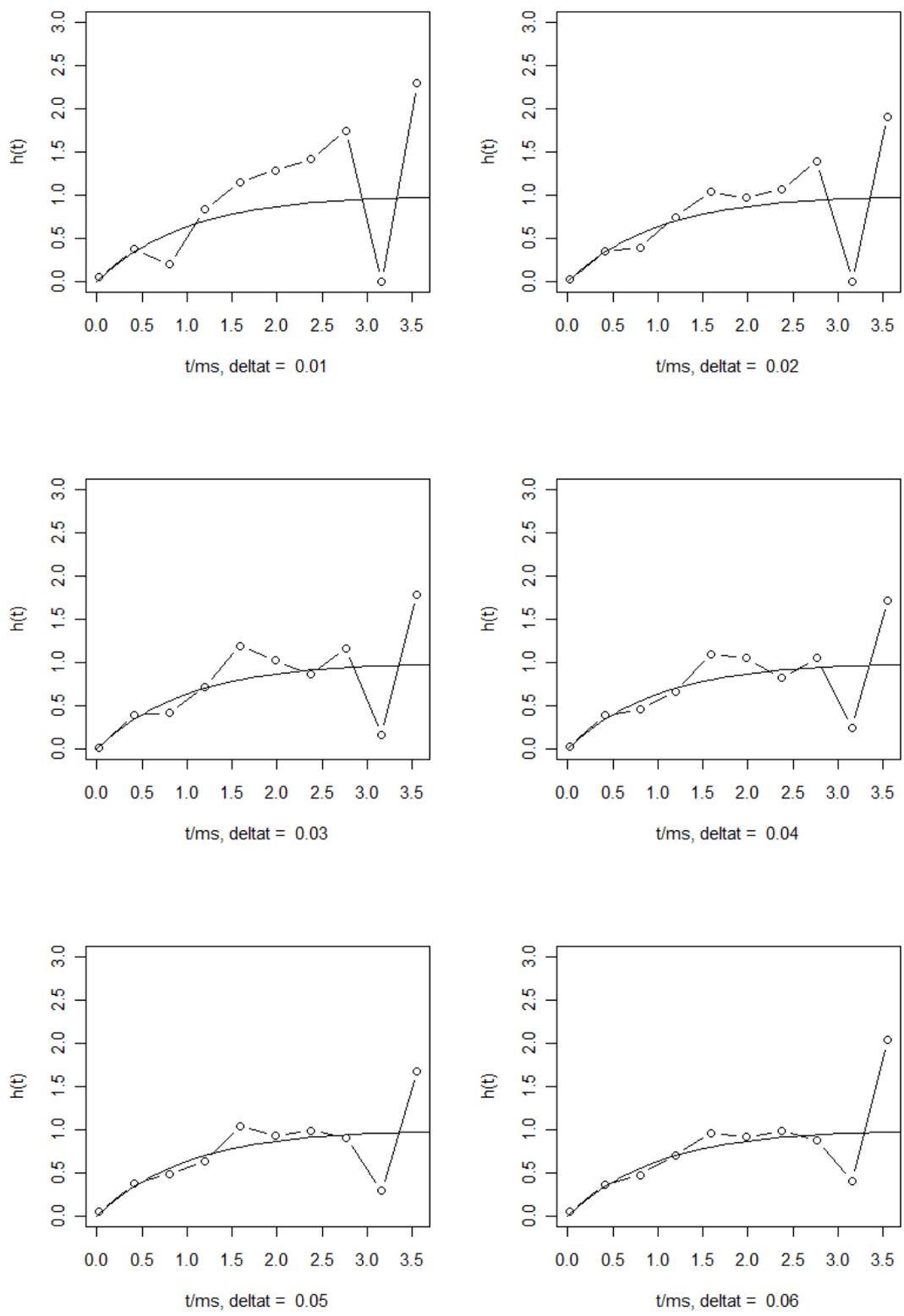


圖 4-8. 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - $\beta = 1$

表 4-5. 參數估計 - 擬牛頓法 - $\beta = 1$

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	m.m.l
0.9	1.242	0.753	-2705.95
1	1.147	0.903	-2701.8
1.1	1.063	1.08	-2701.79

表 4-6. 參數估計 - 格子點搜尋法 - $\beta = 1$

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	m.m.l
0.9	1.242	0.753	-2705.95
1	1.147	0.903	-2701.8
1.1	1.062	1.08	-2701.79

(二) 假設參數情況二

假設三個參數不同於情況一，分別為 $\alpha = 1$ ， $\beta = 5$ 以及 $\lambda_0 = 1$ ，也就是尺度參數較大的情況下，同樣使用反轉法生成 2000 筆間隔時間資料。其統計及相關分析圖如下：

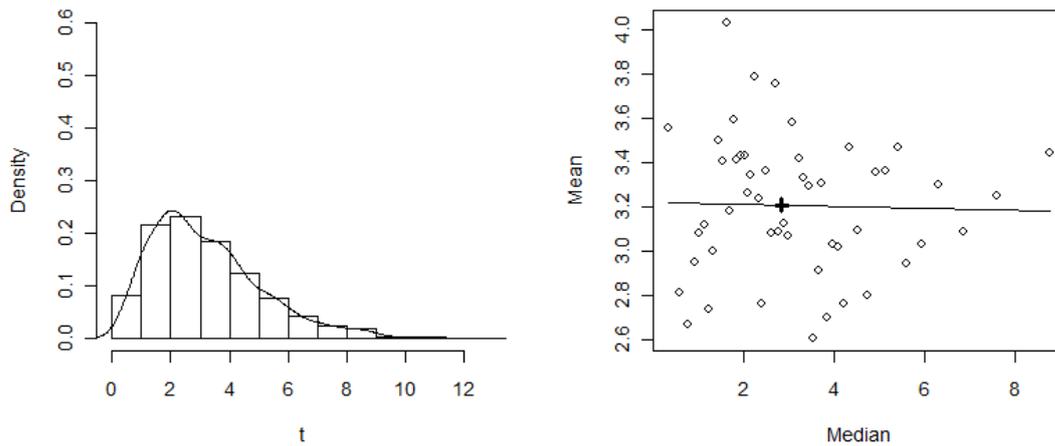


圖 4-9. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖 - $\beta = 5$

表 4-7. 間隔時間之統計 - $\beta = 5$

Min.	Q1	Median	Mean	Q3.	Max.	SD
0.075	1.799	2.855	3.205	4.236	12.33	1.883

表 4-7 可見此 2000 筆間隔時間比較分散，間隔時間之全距為 10.531 ms，而變異數為 3.5456 ms²。而圖 4-10 風險函數圖中，由於尺度參數 β 比較大，因此風險函數會趨近於真實參數 $\lambda_0 = 1$ 的速度會比較緩慢，也比較不明顯。因此在考慮風險函數之尾部跳動程度會導致估計的不準確，因此將 λ_0 設定在 (0.5, 1, 1.5, 2.0, 2.5, 3) 下尋找最大概似估計值。

其擬牛頓法及格子點搜尋法之分析結果分別如下表 4-8 及表 4-9。可發現兩種估計方法之結果相當接近，且水準參數與尺度參數之間的相關性依然很明顯。然而格子點搜尋法因為在參數空間切割時，所設定之參數空間有限，因此參數估計值會被限制於所設定之參數空間內，而不會無限制之發散。

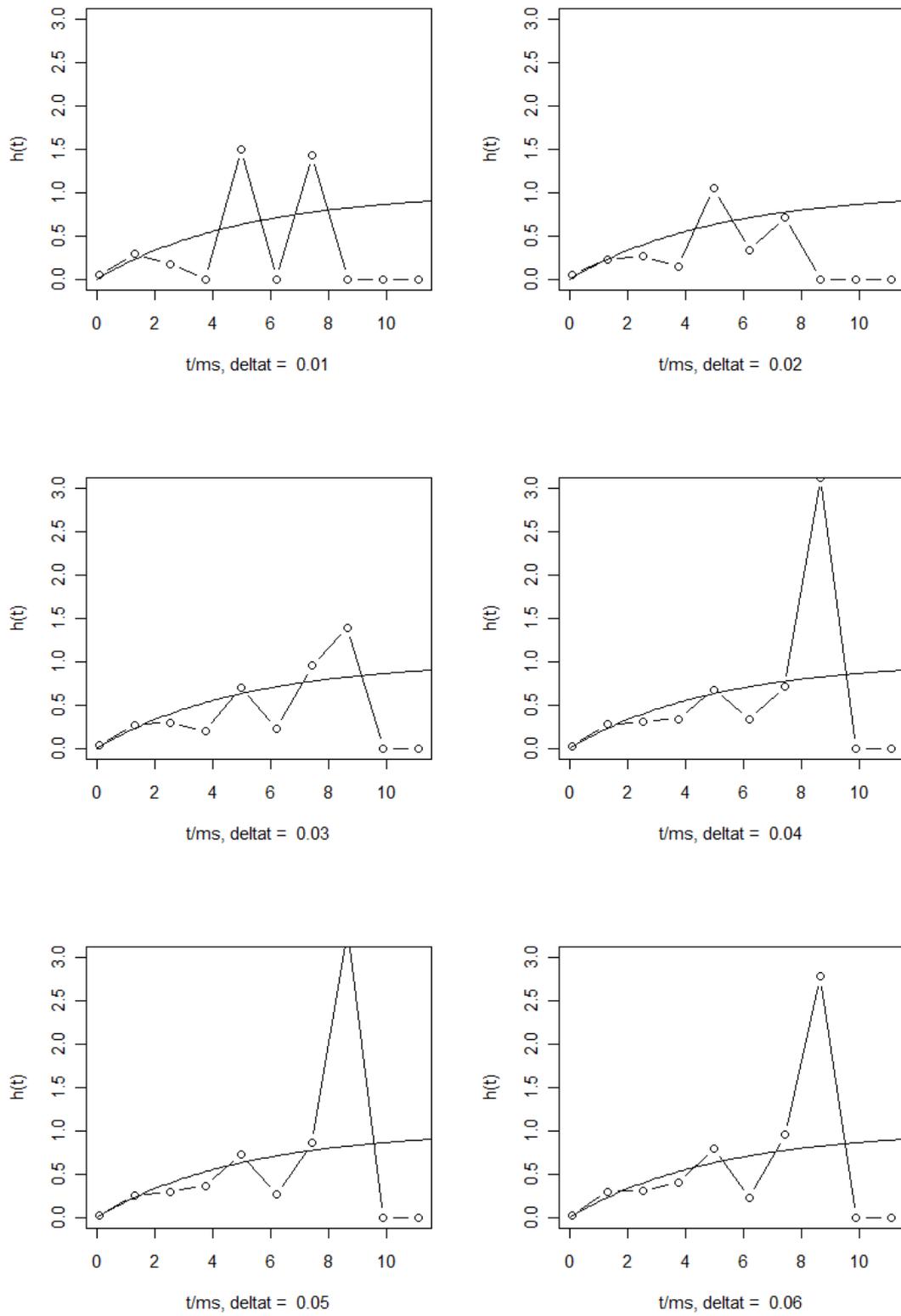


圖 4-10. 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - $\beta = 5$

表 4-8. 參數估計 - 擬牛頓法 - $\beta = 5$

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	m.m.l
0.5	1.394	1.719	-3910.43
1	1.006	5.025	-3892.44
1.5	0.913	9.566	-3894.8
2	0.875	14.903	-3896.1
2.5	0.855	20.852	-3896.88
3	0.842	27.304	-3897.38

表 4-9. 參數估計 - 格子點搜尋法 - $\beta = 5$

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	m.m.l
0.5	1.394	1.719	-3910.43
1	1.007	5.02	-3892.44
1.5	1.005	8.1	-3898.74
2	1.069	10.1	-3914.04
2.5	1.217	10.1	-3961.29
3	1.344	10.1	-4022

第三節 與歷史 H_t 有關之模擬

在第三章中，假設了脊椎動物神經元傳遞電位訊號的速度會與前一期之間隔時間有關，因此可以說電位訊號傳遞的過程會是一個自我激發點過程，且強度函數為非穩定狀態。因此在假設在時間 t 時，距離下一次神經元接受刺激而傳遞電位訊號的時間，會與到時間 t 為止的歷史 H_t 有關。同時也探討與前一期間隔時間有關之參數為尺度參數 β_t ，且在此假設下，改寫強度函數為：

$$\lambda(t) = \lambda_0(1 - \exp(-\left(\frac{t}{\beta_t}\right)^\alpha)).$$

在此強度函數下，假設真實參數分別為 $\alpha = 1, \beta_L = 1, \beta_H = 5$ 以及 $\lambda_0 = 1$ ，同樣使用反轉換法進行模擬生成 2000 筆間隔時間資料，再藉由擬牛頓法及格子點搜尋法做參數估計，判斷此強度函數是否適用於神經元電子傳導流之分析。

然而在模擬生成神經元傳遞電位訊號之間隔時間資料時，無判定值 T 之資料，因此在生成第 i 次間隔時間時，將前面 $i - 2$ 次的間隔時間平均設定為判定值，而當。因此當第 I 次生成間隔時間的時候，第 $i - 1$ 次間隔時間小於判定值 T ，其尺度參數 $\beta_t = \beta_L$ 。模擬生成後，其統計分析及相關圖形如下：

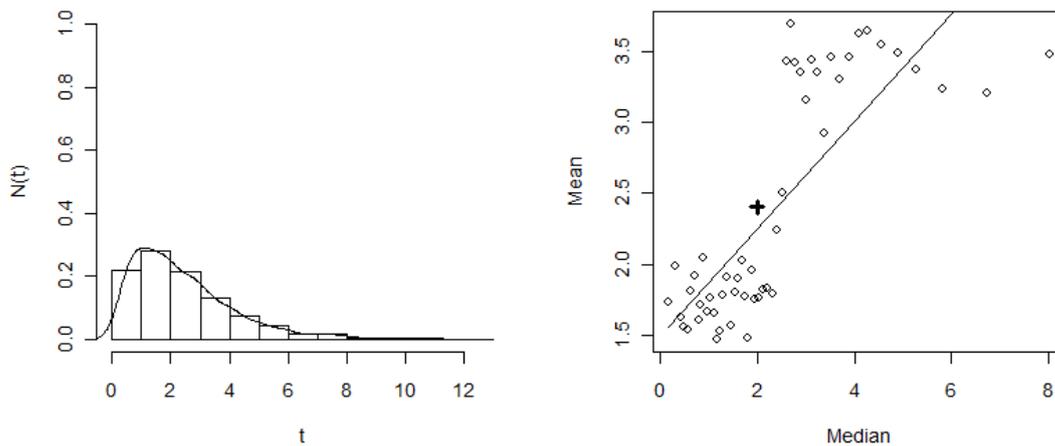


圖 4-11. 間隔時間之直方圖以及條件平均散佈圖- 混合模型

表 4-10. 間隔時間之統計- 混合模型

Min.	Q1	Median	Mean	Q3.	Max.	SD
0.017	1.113	1.998	2.399	3.228	12.07	1.743

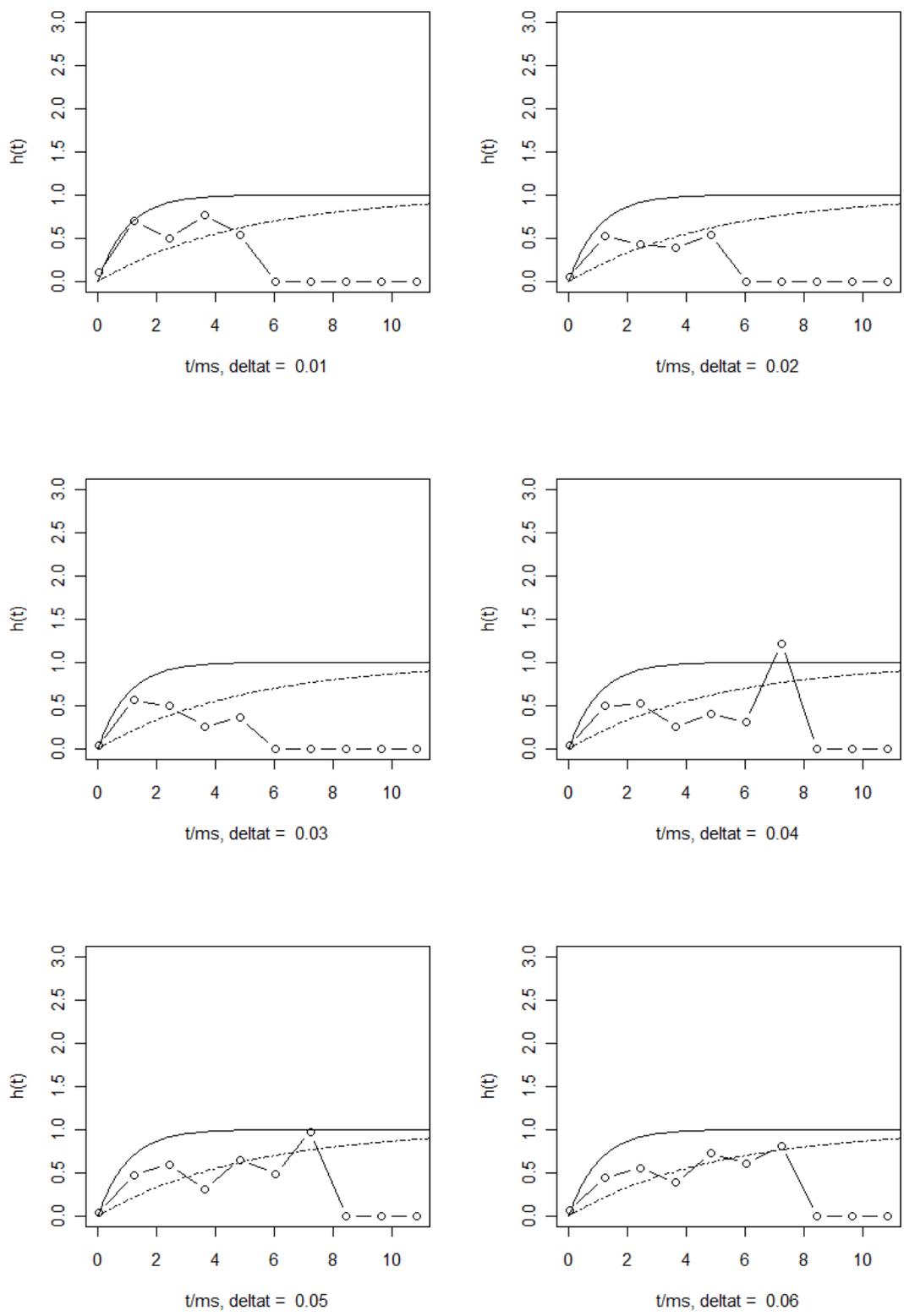


圖 4-12. 與歷史 H_t 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - 混合模型

圖 4-11 中，條件平均散佈圖明顯發現間隔時間資料呈現兩個組群，其中右邊的族群為尺度參數 $\beta_H = 5$ 下的間隔時間，因為尺度較大，神經元傳遞訊號的間隔時間也比較長。且在此模擬中，間隔時間多數集中於尺度參數較小的情況下。而圖 4-12 的風險函數圖中，發現風險函數在間隔時間較小的部份，會呈現尺度參數較小 ($\beta_L = 1$) 的強度函數圖形，而當間隔時間越大，風險函數會受尺度參數 $\beta_H = 5$ 的影響，而逐漸趨緩下降，進而影響風險函數之極值估計。因此將間隔時間分成兩數對並排序第一數對，取中位數為切割點，做條件直方圖及條件風險函數圖。其中條件直方圖如下圖 4-13：

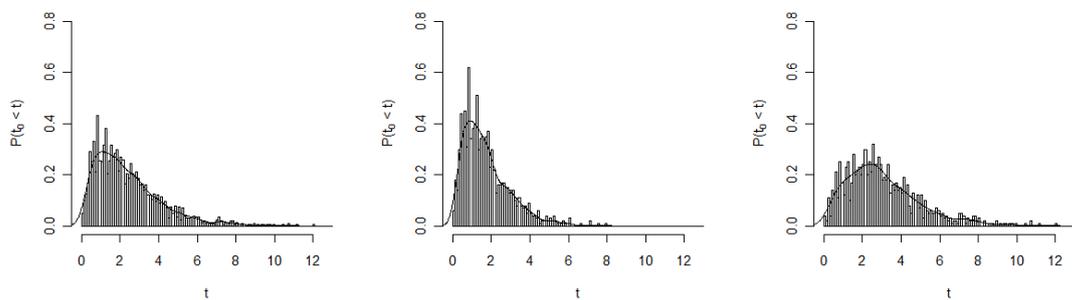


圖 4-13. 與歷史 H_t 風險函數圖 - 隨著 Δt 變動 - 混合模型

圖 4-13 為條件直方圖，從左至右分別為混合 β_t 、 $\beta_t = 1$ 以及 $\beta_t = 5$ 下的條件直方圖。可見在前一期間隔時間較小與較大的情況下，神經元傳遞電位訊號的間隔時間同樣會呈現指數分配，而在 β_t 比較大的情況下，間隔時間也比較分散，符合圖 4-3 隨 β 變動之間隔時間直方圖。再依據此數對做條件風險函數圖，看不同數對下之風險函數是否會呈現所對應之 β_t 的強度函數。

而圖 4-14 條件風險函數圖中，左邊為條件在間隔時間較小，而右邊為條件在間隔時間較大的情況下之條件風險函數圖。明顯看出兩數對分別呈現不同強度函數之長相，但同樣的會趨近於相同之極值，因此在條件風險函數圖下，會更容易判斷混合 β_t 下之風險函數極值，強度函數會趨近此間隔時間模擬中之真實參數， $\lambda_0 = 1$ 。

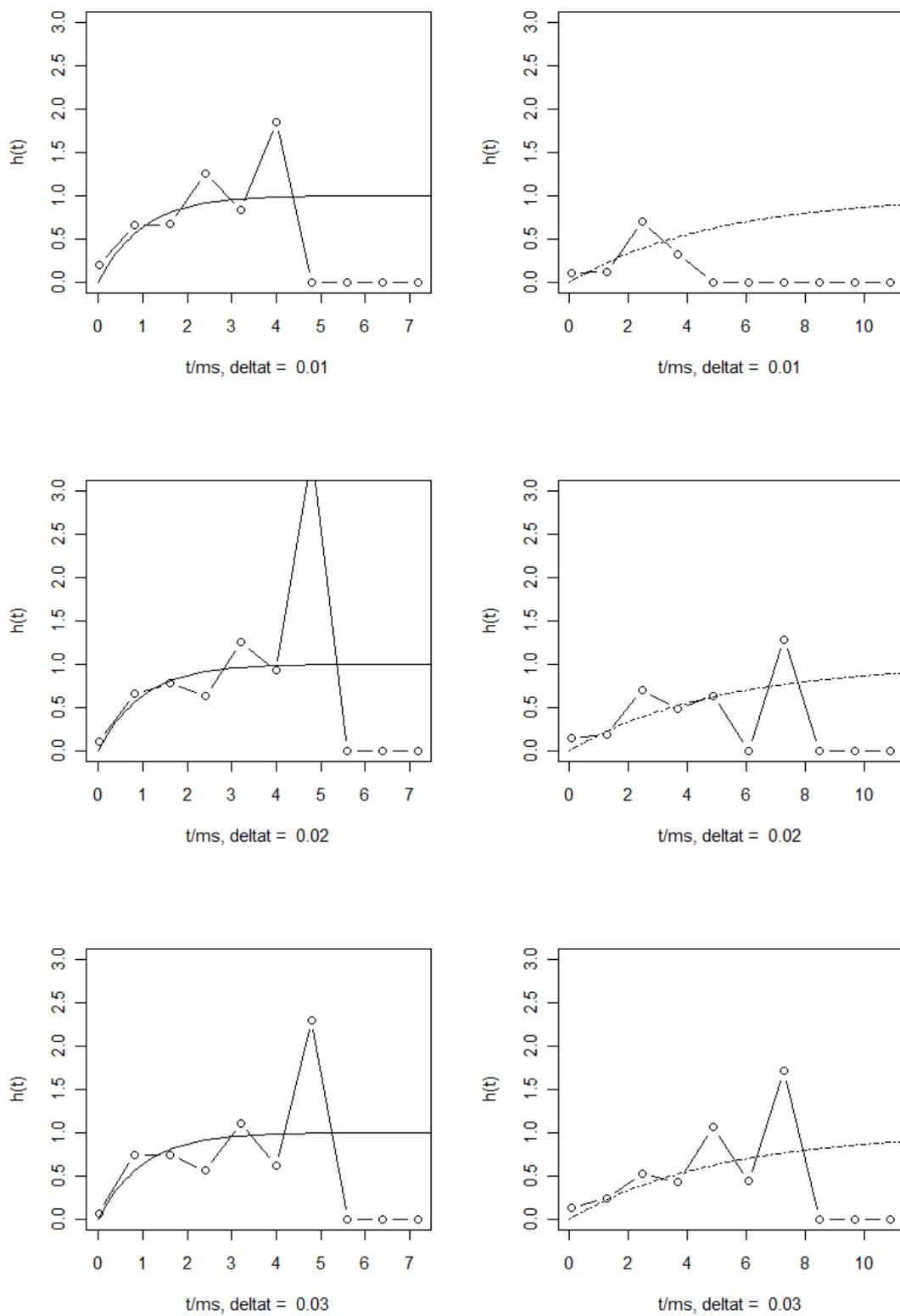


圖 4-14. 條件風險函數圖 - 混合模型

但由於風險函數的尾端不確定性，將強度函數之水準值概略取 (0.5, 1, 1.5) 三組值，再針對其餘三個參數 α , β_L 以及 β_H 進行點估計。使用擬牛頓法以及格子點搜尋法找尋最大概似函數之極值以及最大概似估計值後，其結果如下：

表 4-11. 參數估計 - 擬牛頓法 - 混合模型

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}_L$	$\hat{\beta}_H$	m.m.l
0.5	1.406	0.312	1.919	-3402.89
1	0.962	1.032	5.696	-3322.19
1.5	0.783	2.538	13.267	-3333.44
2	0.719	4.733	24.388	-3338.81

表 4-12. 參數估計 - 格子點搜尋法 - 混合模型

$\hat{\lambda}_0$	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}_L$	$\hat{\beta}_H$	m.m.l
0.5	1.405	0.312	1.919	-3402.89
1	0.971	1.028	5.6	-3322.22
1.5	0.92	2.202	9.1	-3343.3
2	1.004	3.17	10.1	-3388.53

從兩種估計方法所找出的最大概似函數估計值中發現，在 $\hat{\lambda}_0 = 1$ 下所找出的估計值會比較接近真實參數，且概似函數也會為最大值。因此所假設之混合型強度函數是可估計的。但是在 $\hat{\lambda}_0 = 1.5$ 的情況下，發現 $\hat{\beta}_L$ 和 $\hat{\beta}_H$ 也會相對的變大，符合水準參數和尺度參數之間具有高相關性之發現。

第五章 結果與討論

在脊椎動物神經元傳遞電位訊號之模擬方法中，分析過程是比較容易建構的，但發現在此強度函數的結構下，最主要於發現水準參數 λ_0 與尺度參數 β 之間的相關性很高 ($\rho > 0.9$)，使得參數估計變得相當不準確，因而發現此函數在使用最大概似估計法上的缺陷。而在實際使用擬牛頓法或格子點搜尋法進行參數估計下，形狀參數 α 的估計值並不會受影響，而水準參數 λ_0 與尺度參數 β 的估計值很容易一同產生偏差。

為了解決在參數估計時，概似估計值會受到水準參數 λ_0 與尺度參數 β 之間相關性影響，採用了風險函數圖來對水準參數 λ_0 進行概略的估計，也就是使用風險函數圖來觀看風險函數之概略型態，以人工方式判斷風險函數之水準值，進而限定 λ_0 之參數空間，再對形狀參數 α 與尺度參數 β 進行參數估計，已降低相關性的影響。而在模擬中，使用此模式下所找尋之參數估計值，會保證對應到概似函數中的局部對大值，如表 4-5, 表 4-6, 表 4-8 以及表 4-9 所示，因此確保此模式是可行的。

然而在與歷史 H_t 有關之模擬結果中發現，在假設混合兩個尺度參數之 β_t 的模型下，如圖 4-12，風險函數會受 β_t 值所影響，因此無法使用風險函數圖來判斷強度函數之概略型態。但發現，將間隔時間條件在前一期間隔時間之大小下，再依據前一期間隔時間之大小分開來討論比較，建構不同之風險函數圖形，就能夠解決風險函數圖無法使用之困境，且在模擬中證實此方法之可行性。模擬結果中，如圖 4-14 所示，此方法能夠有效的區分出兩組間隔時間所對應之不同的強度函數，有效的判斷不同之強度函數之概略型態，因此在此方法下，能夠找到強度函數之概略水準值。

然而本研究最大之遺憾在於沒有實際資料證實此研究之結果，希望在將來能夠與其他系所或研究單位交流取得實際電位訊號列資料加以分析。且在未來的研究中，或許可以有效的分析在混合更多尺度參數下，電位訊號列之間的差異，抑或是進而探討條件前 k 期之電位訊號列中所隱含的訊息。且希望在完整的建構透過分析非穩定強度函數且判斷電位訊號差異之方法下，能夠幫助科學家判斷大腦是如何解析電位訊號列中所隱含之訊息。

參考文獻

1. 呂宗謙, 1999, 功能性神經解剖學, 合記書局有限公司.
2. 周峰成, 2001, 1/f 型態隨機點過程應用-以台灣地震紀錄為例, 東海碩士論文
3. 柯正玲, 2009, 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.
4. 洪祥齡, 2001, 碎形特性於點過程之應用-區分重度自律神經病變糖尿病病人與健康人之脈動波動, 東海碩士論文
5. 高碧徽, 1997, 1/f 型態神經傳導流之點過程統計性質分析, 東海碩士論文.
6. 張效祥, 2005, 計算機科學技術百科全書, 清華大學出版社.
7. 張靜玫, 2009, 心跳間隔時間之條件分析-以自主神經受損者之心跳為例, 東海大學碩士論文
8. 許雯婷, 2008, 糖尿病患者之重度自律神經病變與心跳之探討, 東海大學統計碩士論文
9. 楊錫坤, 2000, 家畜解剖生理學講義, 東海大學畜產與生物科技學系.
10. 壽天德, 2003, 神經生物學, 九州出版社.
11. 蕭雅文, 2008, 聽力學導論, 五南出版社.
12. Feng, J. F. , 2003, Computational Neuroscience: A Comprehensive Approach, Chapman and Hall/CRC.
13. Klein , J. P. and Moeschberger, M. L. , 2003, Survival Analysis, Technique for Censored and Truncated Data, 2nd ed., Springer, New York.
14. Liu, C. J. , 1991, Parameter Estimation of Continuous-time Point Processes : Serial Dependency and Neural Applications. Institute of Statistics Mimeograph Series No. 2203T.
15. Miller ,R. G. , Jr. , 1981, Survival analysis, Wiley Series, p16.
16. Karr, A. , 1991, Point Processes and Their Statistical Inference (Probability : Pure and Applied), CRC / Marcel Dekker, Inc.
17. Ross, S. M. (2007). Introduction to Probability Models (ninth ed.). Boston. ISBN 978-0-12-598062-3. pp. 307-308.