



Sveučilište u Splitu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Doktorski studij Biofizika

Doktorski rad

**MODEL ZASNOVAN NA AGENTIMA ZA  
SIMULACIJU PRIJENOSA SIGNALA U  
NEURONSKIM MREŽAMA NA TEMELJU  
BIOFIZIČKIH PARAMETARA**

Sanja Kapetanović

Split, **mjesec 2026.**



University of Split  
Faculty of Science  
PhD Study of Biophysics

Doctoral thesis

**AN AGENT-BASED MODEL FOR SIMULATING  
SIGNAL TRANSMISSION IN NEURONAL  
NETWORKS BASED ON BIOPHYSICAL  
PARAMETERS**

Sanja Kapetanović

Split, **month 2026.**

Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za fiziku, Doktorski studij Biofizika

**MODEL ZASNOVAN NA AGENTIMA ZA SIMULACIJU PRIJENOSA SIGNALA U  
NEURONSKIM MREŽAMA NA TEMELJU BIOFIZIČKIH PARAMETARA**

Doktorski rad Sanje Kapetanović, mag. math. et phys., kao dio obaveza potrebnih da se dobije doktorat znanosti, izrađen je pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Mile Dželalije i komentorice prof. dr. sc. Nine Bijedić.

Dobiveni akademski naziv i stupanj: doktorica *prirodnih znanosti*

Povjerenstvo za ocjenu i obranu doktorskog rada u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

izv. prof. dr. sc. Damir Kovačić  
(Prirodoslovno-matematički fakultet u Splitu, predsjednik)

2. \_\_\_\_\_

prof. dr. sc. Marija Raguž  
(Medicinski fakultet u Splitu, članica)

3. \_\_\_\_\_

prof. dr. sc. Mila Radan  
(Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu, članica)

4. \_\_\_\_\_

izv. prof. dr. sc. Sanja Tipurić-Spužević  
(Kemijsko-tehnološki fakultet u Splitu, članica)

5. \_\_\_\_\_

izv. prof. dr. sc. Jadranko Batista  
(Fakultet prirodoslovno-matematičkih i odgojnih znanosti u Mostaru, član)

Potvrđuje da je disertacija uspješno obranjena dana \_\_\_\_\_.

Voditelj studija: izv. prof. dr. sc. Damir Kovačić

\_\_\_\_\_

Dekanica: prof. dr. sc. Ana Maravić

\_\_\_\_\_

*Mojim roditeljima, koji su me naučili sanjati i dali mi krila da letim.  
Vaše ruke više nisu tu da drže ove stranice, ali je vaša ljubav utkana u  
svaku od njih. Nosim vas sa sobom, uvijek.*

*Mome suprugu, koji je bio moj oslonac, moj mir i moja snaga na svakom  
koraku ovoga puta.*

*I mojoj voljenoj djeci, jer ste vi razlog za sve. Svaki sat učenja i svaka  
neprospavana noć bili su za vas.*

*S ljubavlju i zahvalnošću.*

*Sanja Kapetanović*



## MODEL ZASNOVAN NA AGENTIMA ZA SIMULACIJU PRIJENOSA SIGNALA U NEURONSKIM MREŽAMA NA TEMELJU BIOFIZIČKIH PARAMETARA

Sanja Kapetanović

Doktorska disertacija izrađena na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Splitu.

### Sažetak

U ovoj disertaciji razvijen je model LANA, spiking model neuronske mreže temeljen na agentima, namijenjen simulaciji prijenosa signala na temelju biofizički motiviranih parametara. Model povezuje neuronske agente, signalne agente, usmjerene sinaptičke veze i dinamičko okolišno polje u jedinstvenom, ali modularnom simulacijskom okviru. Takva arhitektura omogućuje da se neuronska ekscitabilnost, eksplicitni signalni transport, sinaptičko kašnjenje, okolišno posredovana modulacija i lokalna funkcionalnost mreže analiziraju kao odvojeni, ali međusobno povezani procesi. LANA je implementiran u NetLogo okruženju i provjeren hijerarhijskim verifikacijsko-validacijskim postupkom. Prije interpretacije mrežne dinamike ispitani su osnovni operatori modela: sinaptičko kašnjenje, raspad i difuzija okolišnog polja, prostorno slabljenje signala, pragovna aktivacija i refraktornost. Rezultati pokazuju da puni LANA model ostvaruje distribuiranu prostornu regrutaciju koja se ne pojavljuje u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima. Komponentne ablacije dodatno pokazuju da signalni transport i okolišno posredovana povratna sprema imaju različite uloge u oblikovanju mrežne aktivnosti. Model je zatim analiziran u trima operativnim režimima: referentnom režimu mirovanja, režimu povećane ekscitabilnosti i režimu lokalne lezije. Razlike između režima procijenjene su pomoću metrika aktivnosti, varijabilnosti, prostorne regrutacije, okolišne akumulacije i robusnosti. Ograničena EEG/LANA usporedba reproducirala je očekivani porast alfa aktivnosti pri zatvorenim očima, ali nije pokazala podudarnost iznad slučajne nul-usporedbe; stoga se tumači kao ograničenje empirijske interpretacije, a ne kao izravna EEG validacija. Rezultati podupiru zaključak da LANA može služiti kao interpretabilan i reproducibilan model za analizu neuronske propagacije, režimskih promjena i okolišne modulacije.

(110 stranica, 18 slika, 28 tablica, 62 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski) Rad je pohranjen u: Nacionalnoj sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, Sveučilišnoj knjižnici u Splitu, Knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Ključne riječi: biofizički parametri, LANA model, modeliranje temeljeno na agentima, neuronska mreža, okolišno polje, prijenos signala, verifikacija i validacija

Mentor: prof. dr. sc. Mile Dželalija

Komentorica: prof. dr. sc. Nina Bijedić

Ocjenjivači: 1. izv. prof. dr. sc. Damir Kovačić  
2. prof. dr. sc. Marija Raguž  
3. prof. dr. sc. Mila Radan  
4. izv. prof. dr. sc. Sanja Tipurić-Spužević  
5. izv. prof. dr. sc. Jadranko Batista

Rad je prihvaćen: (datum sjednice vijeća)

**AN AGENT-BASED MODEL FOR SIMULATING SIGNAL TRANSMISSION IN NEURONAL NETWORKS BASED ON BIOPHYSICAL PARAMETERS**

Sanja Kapetanović

Ph.D. thesis performed at the Faculty of Science, University of Split

**Abstract**

This doctoral thesis develops the LANA model, an agent-based spiking neural network model designed to simulate signal transmission based on biophysically motivated parameters. The model integrates neuronal agents, signal agents, directed synaptic links and a dynamic environmental field within a unified but modular simulation framework. This architecture enables neuronal excitability, explicit signal transport, synaptic delay, environment-mediated modulation and local network functionality to be analysed as distinct but interconnected processes. LANA was implemented in the NetLogo environment and evaluated through a hierarchical verification and validation procedure. Before interpreting network dynamics, the core operators of the model were examined: synaptic delay, environmental field decay and diffusion, distance-dependent signal attenuation, threshold activation and refractory enforcement. The results show that the full LANA model achieves distributed spatial recruitment that does not occur in the neuron-only baseline configuration. Component-wise ablations further show that signal transport and environment-mediated feedback have distinct roles in shaping network activity. The model was then analysed in three operational regimes: a reference resting regime, a hyperexcitable regime and a local lesion regime. Differences between the regimes were assessed using measures of activity, variability, spatial recruitment, environmental accumulation and robustness. A limited EEG/LANA comparison reproduced the expected eyes-closed alpha increase, but showed no concordance above a random-label null benchmark; it is therefore interpreted as defining the limits of empirical interpretation rather than as direct EEG validation. Overall, the results support LANA as an interpretable and reproducible agent-based model for analysing neural propagation, regime changes and environmental modulation.

(110 pages, 18 figures, 28 tables, 62 references, original in Croatian) Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, University Library in Split, Library of the Faculty of Science, University of Split

**Keywords:** agent-based modelling, biophysical parameters, environmental field, LANA model, neural network, signal transmission, verification and validation

**Mentor:** Prof. Mile Dželalija, PhD

**Comentor:** Assoc. Prof. Nina Bijedić, PhD

**Reviewers:**

1. Assoc. Prof. Damir Kovačić, PhD
2. Prof. Marija Raguž, PhD
3. Prof. Mila Radan, PhD
4. Assoc. Prof. Sanja Tipurić-Spužević, PhD
5. Assoc. Prof. Jadranko Batista, PhD

**Thesis accepted:** (date of Faculty Council meeting)

---

## SKRAĆENICE

---

|                |                                                                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABM</b>     | Modeliranje temeljeno na agentima, engl. <i>agent-based modelling</i>                                    |
| <b>AdEx</b>    | Adaptivni eksponencijalni integrate-and-fire model, engl. <i>adaptive exponential integrate-and-fire</i> |
| <b>BCI</b>     | Sučelje mozak-računalo, engl. <i>brain-computer interface</i>                                            |
| <b>BCI2000</b> | Softversko okruženje za prikupljanje i obradu BCI/EEG podataka                                           |
| <b>BOLD</b>    | Signal ovisan o razini oksigenacije krvi, engl. <i>blood-oxygen-level dependent</i>                      |
| <b>CSV</b>     | Tekstualni format podataka odvojenih zarezima, engl. <i>comma-separated values</i>                       |
| <b>CV</b>      | Koeficijent varijacije, engl. <i>coefficient of variation</i>                                            |
| <b>DTI</b>     | Difuzijski tenzorski prikaz, engl. <i>diffusion tensor imaging</i>                                       |
| <b>EEG</b>     | Elektroencefalografija                                                                                   |
| <b>EC</b>      | Uvjet zatvorenih očiju, engl. <i>eyes closed</i>                                                         |
| <b>EO</b>      | Uvjet otvorenih očiju, engl. <i>eyes open</i>                                                            |
| <b>E/I</b>     | Ekscitacijsko-inhibicijska ravnoteža                                                                     |
| <b>EIF</b>     | Eksponencijalni integrate-and-fire model, engl. <i>exponential integrate-and-fire</i>                    |
| <b>fMRI</b>    | Funkcijska magnetska rezonancija                                                                         |
| <b>FHN</b>     | FitzHugh–Nagumo model                                                                                    |
| <b>FR</b>      | Učestalost paljenja, engl. <i>firing rate</i>                                                            |
| <b>GSA</b>     | Globalna analiza osjetljivosti, engl. <i>global sensitivity analysis</i>                                 |
| <b>HH</b>      | Hodgkin–Huxleyjev model                                                                                  |
| <b>IF</b>      | Model integracije i okidanja, engl. <i>integrate-and-fire</i>                                            |
| <b>IQR</b>     | Interkvartilni raspon, engl. <i>interquartile range</i>                                                  |
| <b>LANA</b>    | Local Adaptive Neural Agents                                                                             |
| <b>LFP</b>     | Lokalni potencijal polja, engl. <i>local field potential</i>                                             |
| <b>LHS</b>     | Uzorkovanje metodom latinske hiperkocke, engl. <i>Latin hypercube sampling</i>                           |
| <b>LIF</b>     | Model integracije i okidanja s curenjem, engl. <i>leaky integrate-and-fire</i>                           |
| <b>MAE</b>     | Srednja apsolutna pogreška, engl. <i>mean absolute error</i>                                             |
| <b>MEG</b>     | Magnetoencefalografija                                                                                   |
| <b>ML</b>      | Morris–Lecar model                                                                                       |
| <b>MRI</b>     | Magnetska rezonancija                                                                                    |

|                |                                                                                           |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NR</b>      | Nije dosegnuto, engl. <i>not reached</i>                                                  |
| <b>OAT</b>     | Analiza promjenom jednog parametra, engl. <i>one-at-a-time</i>                            |
| <b>ODD</b>     | Protokol za opis modela temeljenih na agentima: <i>Overview, Design concepts, Details</i> |
| <b>POp</b>     | Refraktorno razdoblje / period oporavka u LANA implementaciji                             |
| <b>QIF</b>     | Kvadratni model integracije i okidanja, engl. <i>quadratic integrate-and-fire</i>         |
| <b>S1</b>      | Referentni režim mirovanja u LANA modelu                                                  |
| <b>S2</b>      | Režim povećane ekscitabilnosti u LANA modelu                                              |
| <b>S3</b>      | Režim lokalne lezije u LANA modelu                                                        |
| <b>SD</b>      | Standardna devijacija                                                                     |
| <b>SI</b>      | Međunarodni sustav mjernih jedinica                                                       |
| <b>SNN</b>     | Neuronska mreža sa šiljcima, engl. <i>spiking neural network</i>                          |
| <b>STDP</b>    | Plastičnost ovisna o vremenu šiljaka, engl. <i>spike-timing-dependent plasticity</i>      |
| <b>V&amp;V</b> | Verifikacija i validacija                                                                 |

## SIMBOLI I OZNAKE

|                                        |                                                                                                                            |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><math>A</math></b>                  | Amplituda signalnog agenta                                                                                                 |
| <b><math>A^*</math></b>                | Teorijska granična amplituda potrebna za prelazak praga u izoliranom testu pragovne aktivacije.                            |
| <b><math>A_s(t)</math></b>             | Amplituda signalnog agenta $s$ u vremenskom koraku $t$                                                                     |
| <b><math>\alpha</math> / ALPHA</b>     | Faktor curenja / stopa relaksacije membranskog stanja                                                                      |
| <b><math>\beta</math> / BETA</b>       | Faktor očuvanja amplitude signalnog agenta po simulacijskom koraku; vrijednosti bliže 1 označuju sporiji raspad amplitude. |
| <b><math>\gamma</math> / GAMMA</b>     | Koeficijent prostorne atenuacije signala                                                                                   |
| <b><math>\theta</math> / THRESHOLD</b> | Prag pobude neurona                                                                                                        |
| <b><math>\kappa_E</math> / KAPPA-E</b> | Jačina okolišno posredovane povratne sprege na funkcionalnost neurona                                                      |
| <b><math>\rho</math> / RHO</b>         | Stopa raspada okolišnog polja                                                                                              |
| <b><math>\rho_s</math></b>             | Spearmanov koeficijent korelacije                                                                                          |
| <b><math>\mu</math></b>                | Faktor slabljenja sinaptičke težine u pravilu plastičnosti                                                                 |
| <b><math>\mu_{NFun}</math></b>         | Srednja početna bazna funkcionalnost neuronskih agenata                                                                    |

|                    |                                                                                                                           |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\sigma_{NFun}$    | Standardna devijacija početne bazne funkcionalnosti neuronskih agenata                                                    |
| $\lambda$          | Faktor pojačanja sinaptičke težine u pravilu plastičnosti                                                                 |
| $\sigma_j$         | Predznak doprinosa presinaptičkog neurona $j$ ; $\sigma_j = +1$ za ekscitatorni, a $\sigma_j = -1$ za inhibitorni neuron. |
| $D$                | Koeficijent difuzije okolišnog polja                                                                                      |
| $E$                | Okolišno polje; normalizirani mezoskopski trag lokalne aktivnosti                                                         |
| $E(x,t)$           | Vrijednost okolišnog polja na položaju $x$ u vremenu $t$                                                                  |
| $E_p(t)$           | Vrijednost okolišnog polja u prostornoj ćeliji, odnosno patchu $p$ , u simulacijskom koraku $t$                           |
| $eIon$             | Implementacijska oznaka za okolišno polje u modelu LANA; ne označuje stvarnu ionsku koncentraciju                         |
| $V$                | Membransko stanje / membranski potencijal neuronskog agenta u normaliziranim jedinicama                                   |
| $V_i(t)$           | Membransko stanje neurona $i$ u vremenskom koraku $t$                                                                     |
| $V_{reset}$        | Vrijednost na koju se membransko stanje resetira nakon šiljka                                                             |
| $R$                | Refraktorno stanje ili brojač oporavka neurona                                                                            |
| $R_i(t)$           | Refraktorni brojač neurona $i$ u vremenu $t$                                                                              |
| $N / N-NODES$      | Broj neurona u simulacijskoj mreži                                                                                        |
| $NFun$             | Bazna funkcionalnost neuronskog agenta                                                                                    |
| $NFun_{eff}$       | Efektivna funkcionalnost neurona nakon modulacije okolišnim poljem                                                        |
| $f_I / INHIB-FRAC$ | Udio inhibitornih neurona u mreži                                                                                         |
| $w$                | Sinaptička težina                                                                                                         |
| $w_{ji}$           | Težina sinaptičke veze od neurona $j$ prema neuronu $i$                                                                   |
| $delay$            | Sinaptičko kašnjenje izraženo u tickovima                                                                                 |
| $d_{ji}$           | Kašnjenje sinaptičke veze od neurona $j$ prema neuronu $i$                                                                |
| $d_{is}(t)$        | Prostorna udaljenost između neurona $i$ i signalnog agenta su simulacijskom koraku $t$ .                                  |
| $elig$             | Brojač podobnosti / kašnjenja sinaptičke isporuke                                                                         |
| $I_{sig}$          | Signalno posredovani ulaz u neuron                                                                                        |
| $I_{syn}$          | Zakašnjeli sinaptički doprinos veze od neurona $j$ prema neuronu $i$ u simulacijskom koraku $t$                           |

|                               |                                                                                                     |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $I_{tot}$                     | Ukupni ulaz u neuron                                                                                |
| $I_{stim}$                    | Vanjski stimulacijski ulaz u neuron                                                                 |
| $signal_{id}$                 | Oznaka signalnog kanala koji određuje kompatibilnost signala i neurona                              |
| <b><i>RADIUS-SIGNAL</i></b>   | Radijus unutar kojeg signalni agent može djelovati na neuron                                        |
| <b><i>OUT-RANGE</i></b>       | Parametar koji određuje doseg ili brzinu kretanja signalnog agenta                                  |
| $r_{les}/LESION-RADIUS$       | Radijus lokalne lezije u S3 režimu                                                                  |
| $f_{les}/LESION-DROP$         | Faktor smanjenja funkcionalnosti neurona u lezijskoj zoni                                           |
| $t_{les}/LESION-ONSET$        | Tick u kojem se uvodi lokalna lezija                                                                |
| $t$                           | Diskretno simulacijsko vrijeme                                                                      |
| $tick$                        | Jedan diskretni simulacijski korak                                                                  |
| $\Delta t$                    | Vremenski korak simulacije                                                                          |
| $T_{total}$                   | Ukupno trajanje simulacije                                                                          |
| $T_{burn}$                    | Početni dio simulacije koji se ne uključuje u analizu                                               |
| $t_{50}$                      | Tick u kojem je dosegnuta aktivacija 50 % konačno aktivnih neurona                                  |
| $t_{90}$                      | Tick u kojem je dosegnuta aktivacija 90 % konačno aktivnih neurona                                  |
| <b><i>FR</i></b>              | Srednja učestalost paljenja; ukupni broj šiljaka normaliziran brojem neurona i trajanjem simulacije |
| <b><i>Fano factor</i></b>     | Omjer varijance i srednje vrijednosti populacijskog spike-count signala                             |
| <b><i>Spike-count CV</i></b>  | Koeficijent varijacije broja šiljaka kroz vrijeme                                                   |
| <b><i>Active fraction</i></b> | Udio neurona koji su generirali barem jedan šiljak                                                  |
| <b><i>Mean E</i></b>          | Srednja vrijednost okolišnog polja                                                                  |
| <b><i>Final mean w</i></b>    | Srednja sinaptička težina na kraju simulacije                                                       |
| <b><i>Drop ratio</i></b>      | Omjer akutne postlezijske i prelezijske aktivnosti                                                  |
| <b><i>Recovery ratio</i></b>  | Omjer oporavne i prelezijske aktivnosti                                                             |
| $p$                           | Statistička p-vrijednost                                                                            |
| $d_z$                         | Standardizirana veličina učinka za uparene podatke (Cohenov $d_z$ )                                 |
| $r_{rb}$                      | Rank-biserijalna korelacija                                                                         |
| $R^2$                         | Koeficijent determinacije                                                                           |

|                      |                                                                                     |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| $\% \Delta FR$       | Postotna promjena učestalosti paljenja u odnosu na nominalni režim                  |
| $v_{dx,s}, v_{dy,s}$ | Komponente prostornog pomaka signalnog agenta su diskretnom simulacijskom prostoru. |
| $P_{perm}$           | Permutacijska p-vrijednost u nul-usporedbi oznaka                                   |

## SADRŽAJ:

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                                                        | 1  |
| 1.1. Dosadašnje spoznaje i znanstveni kontekst.....                                  | 1  |
| 1.2. Problematika istraživanja.....                                                  | 5  |
| 1.3. Cilj doktorskog rada.....                                                       | 7  |
| 1.4. Temeljna hipoteza i istraživačka pitanja .....                                  | 8  |
| 1.4.1. Originalni znanstveni doprinos doktorskog rada .....                          | 8  |
| 2. TEORIJSKI OKVIR I PREGLED LITERATURE .....                                        | 9  |
| 2.1. Biofizičke osnove neuronske signalizacije .....                                 | 10 |
| 2.1.1. Neuron kao biofizički sustav.....                                             | 10 |
| 2.1.2. Membranski potencijal i akcijski potencijal .....                             | 10 |
| 2.1.3. Ekscitatorni i inhibitorni mehanizmi.....                                     | 11 |
| 2.2. Matematički modeli pojedinačnih neurona.....                                    | 12 |
| 2.2.1. Biološki realistični modeli .....                                             | 12 |
| 2.2.2. Pojednostavljeni pragovni i nelinearni modeli.....                            | 17 |
| 2.3. Modeli neuronskih populacija i neuronskih polja.....                            | 22 |
| 2.3.1. Modeli neuronskih masa (engl. neural mass models).....                        | 22 |
| 2.3.2. Modeli neuronskih polja (engl. neural field models).....                      | 25 |
| 2.4. Formalni, stohastički i višerazinski modeli.....                                | 26 |
| 2.4.1. Stohastički modeli neuronske aktivnosti.....                                  | 27 |
| 2.4.2. Formalni matematički modeli i sinkronizacija.....                             | 27 |
| 2.4.3. Modeli sinaptičke plastičnosti.....                                           | 28 |
| 2.4.4. Modeliranje temeljeno na agentima i provjerljivost simulacijskih modela ..... | 29 |
| 2.5. Krićka sinteza i istraživaćka praznina.....                                     | 30 |
| 2.6. Sažetak i prijelaz na metodologiju .....                                        | 33 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....                                                         | 33 |
| 3.1. Metodološki pristup i odabir modeliranja temeljenog na agentima .....           | 33 |
| 3.2. Opis simulacijskog okruženja .....                                              | 34 |
| 3.3. LANA model neuronske mreže temeljen na agentima.....                            | 36 |
| 3.3.1. Agenti i njihova svojstva.....                                                | 37 |

|        |                                                                                                                          |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3.2. | Modeliranje međustaničnog prostora kao okolišnog polja .....                                                             | 40 |
| 3.3.3. | Prostorna i vremenska diskretizacija.....                                                                                | 41 |
| 3.4.   | Algoritam prijenosa signala .....                                                                                        | 44 |
| 3.4.1. | Algoritamski redoslijed jednog simulacijskog koraka .....                                                                | 46 |
| 3.4.2. | Pseudokod prijenosa signala i interakcije signal–neuron.....                                                             | 48 |
| 3.5.   | Modeliranje plastičnosti i adaptacije.....                                                                               | 49 |
| 3.6.   | Eksperimentalni protokoli i parametri simulacije .....                                                                   | 49 |
| 3.6.1. | Inicijalizacija mreže .....                                                                                              | 50 |
| 3.6.2. | Protokoli podražaja .....                                                                                                | 50 |
| 3.6.3. | Operacionalizacija režima S1, S2 i S3 .....                                                                              | 50 |
| 3.6.4. | Mjerne veličine i obrada izlaza .....                                                                                    | 51 |
| 3.6.5. | Dizajn simulacijskih serija i analiza osjetljivosti .....                                                                | 53 |
| 3.7.   | Verifikacijsko-validacijski protokol .....                                                                               | 55 |
| 3.7.1. | Prošireni višerazinski V&V okvir .....                                                                                   | 56 |
| 3.8.   | Statistička obrada i izvješćivanje o rezultatima .....                                                                   | 56 |
| 3.9.   | Usporedba EEG/LANA na razini značajki u javnom skupu EEG podataka.....                                                   | 57 |
| 4.     | REZULTATI.....                                                                                                           | 58 |
| 4.1.   | Verifikacija osnovnih operatora i validacija mrežnih mehanizama .....                                                    | 59 |
| 4.2.   | Usporedba punog modela LANA i osnovne konfiguracije samo s neuronima .....                                               | 63 |
| 4.2.1. | Kalibrirana osnovna konfiguracija i komponentne ablacije.....                                                            | 65 |
| 4.3.   | Prostorna regrutacija i struktura kašnjenja.....                                                                         | 67 |
| 4.4.   | Dinamika mreže u referentnom režimu S1 .....                                                                             | 70 |
| 4.5.   | Dinamika mreže u režimu povećane ekscitabilnosti S2.....                                                                 | 70 |
| 4.6.   | Dinamika mreže u režimu lokalne lezije S3 .....                                                                          | 74 |
| 4.7.   | Sintezna usporedba režima S1, S2 i S3.....                                                                               | 76 |
| 4.8.   | Analiza osjetljivosti i robusnosti modela .....                                                                          | 77 |
| 4.9.   | Ograničena EEG/LANA usporedba na razini značajki kao priprema za buduću empirijsku<br>usporedbu agregatnih metrika ..... | 80 |
| 4.10.  | Sažetak glavnih rezultata .....                                                                                          | 84 |
| 5.     | RASPRAVA.....                                                                                                            | 86 |
| 5.1.   | Interpretacija verifikacijskih i validacijskih nalaza.....                                                               | 86 |
| 5.2.   | Značenje eksplicitnog prijenosa signalnih događaja i okolišno posredovane povratne sprege....                            | 88 |
| 5.3.   | Režimska interpretacija S1, S2 i S3 .....                                                                                | 90 |
| 5.4.   | Usporedba LANA modela s postojećim modelima neuronske dinamike .....                                                     | 91 |
| 5.5.   | Biološka relevantnost i granice interpretacije .....                                                                     | 94 |
| 5.6.   | Značenje EEG/LANA usporedbe na razini značajki i granice empirijske interpretacije .....                                 | 97 |
| 6.     | ZAKLJUČAK .....                                                                                                          | 98 |
| 6.1.   | Sažetak glavnih nalaza .....                                                                                             | 98 |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1.1. Opseg zaključaka disertacije .....                        | 99  |
| 6.2. Doprinos doktorskog rada .....                              | 99  |
| 6.3. Smjernice za buduća istraživanja .....                      | 100 |
| 7. LITERATURA .....                                              | 100 |
| 8. KRATKI ŽIVOTOPIS .....                                        | 105 |
| 9. DODACI .....                                                  | 105 |
| 9.1. Dodatak A: Tablice parametara .....                         | 105 |
| 9.2. Dodatak B: Algoritmi i pseudokod .....                      | 106 |
| 9.2.1. Standardni ciklus jedne simulacije modela LANA .....      | 106 |
| 9.3. Dodatak C: Digitalni repozitorij i dodatni materijali ..... | 107 |
| 9.4. Statistički izlazi usporedbe režima S1 i S2 .....           | 108 |

## POPIS SLIKA

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Slika 1.1. Multiskalna organizacija neuronske aktivnosti i mjerenja .....                       | 1  |
| Slika 1.2. Konceptualna arhitektura LANA modela .....                                           | 4  |
| Slika 3.1. Sučelje modela LANA u okruženju NetLogo .....                                        | 35 |
| Slika 3.2. Algoritamski redoslijed jednog simulacijskog koraka modela LANA .....                | 47 |
| Slika 4.1. Verifikacija osnovnih operatora i neuronskih mehanizama LANA modela .....            | 61 |
| Slika 4.2. Makrovalidacijski rezultati LANA modela .....                                        | 63 |
| Slika 4.3. Usporedba punog LANA modela i neuron-only osnovne konfiguracije u E1 protokolu ..... | 65 |
| Slika 4.4. Komponentna ablacija i kalibrirana osnovna konfiguracija samo s neuronima .....      | 67 |
| Slika 4.5. Propagacijska usporedba punog LANA modela i neuron-only osnovne konfiguracije .....  | 69 |
| Slika 4.6. Karte vremena prvog šiljka i opisna analiza brzine valne fronte .....                | 69 |
| Slika 4.7. Usporedba učestalosti paljenja između režima S1 i S2 .....                           | 71 |
| Slika 4.8. Usporedba ključnih metrika za S1 i S2 režim .....                                    | 73 |
| Slika 4.9. Dinamika lokalne lezije u režimu S3 .....                                            | 75 |
| Slika 4.10. Sintezna usporedba operativnih režima S1, S2 i S3 .....                             | 77 |
| Slika 4.11. Analiza osjetljivosti modela LANA .....                                             | 78 |
| Slika 4.12. Dodatne robusnosne provjere LANA modela .....                                       | 80 |
| Slika 4.13. Javni EEG kontrast uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju u 100 ispitanika .....       | 82 |
| Slika 4.14. Ograničena EEG/LANA usporedba na razini značajki .....                              | 83 |

## POPIS TABLICA

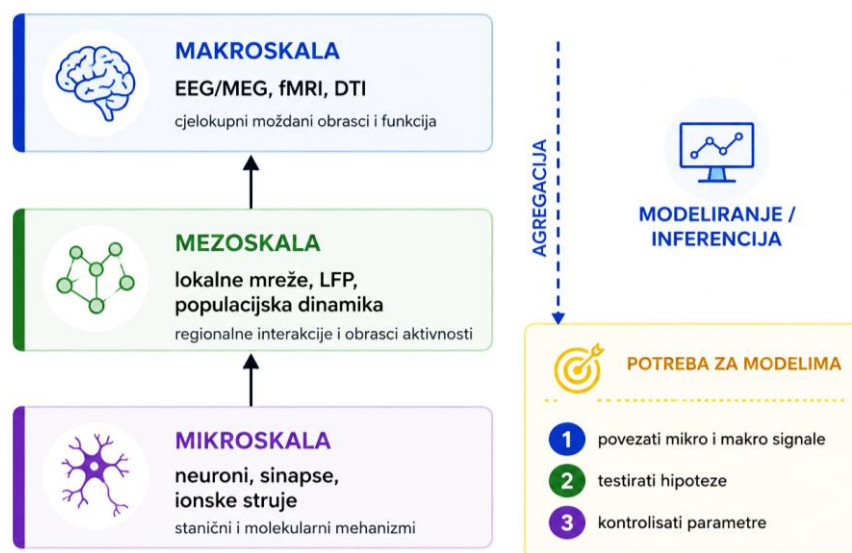
|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablica 1.1. Pregled metoda snimanja mozga i njihovih interpretacijskih ograničenja relevantnih za modeliranje moždane aktivnosti .....   | 2  |
| Tablica 1.2. Konceptualna interpretacija operativnih režima S1, S2 i S3 u modelu LANA .....                                               | 6  |
| Tablica 2.1. Sažetak klasa modela neuronske aktivnosti i tipičnih primjena .....                                                          | 32 |
| Tablica 3.1. Osnovne komponente modela LANA i njihove varijable stanja .....                                                              | 39 |
| Tablica 3.2. Glavni parametri modela LANA, njihove implementacijske oznake, zadane vrijednosti i očekivani učinci na dinamiku mreže ..... | 42 |
| Tablica 3.3. Operativne promjene parametara u režimima S1, S2 i S3 modela LANA .....                                                      | 51 |
| Tablica 3.4. Mjerne veličine, definicije i uloga u analizi modela LANA .....                                                              | 52 |
| Tablica 3.5. Simulacijske serije i njihova dokazna uloga u disertaciji .....                                                              | 53 |
| Tablica 3.6. Prošireni V&V okvir LANA modela korišten za disertacijsku interpretaciju rezultata .....                                     | 56 |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablica 3.7. Pregled materijala uključenih u disertaciju i dostupnih u digitalnom repozitoriju.....                      | 58  |
| Tablica 4.1. Sažetak operativnih i neuronskih V&V testova V1–V4 i M1–M2 modela LANA .....                                | 62  |
| Tablica 4.2. Usporedba osnovne konfiguracije samo s neuronima i punog LANA modela u E1 protokolu. ....                   | 64  |
| Tablica 4.3. Komponentna ablacija punog LANA modela.....                                                                 | 66  |
| Tablica 4.4. Prostorno-vremenske metrike propagacije u punom modelu LANA i osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima. .... | 68  |
| Tablica 4.5. Usporedba referentnog režima S1 i režima povećane ekscitabilnosti S2. ....                                  | 71  |
| Tablica 4.6. Sažetak dinamike lokalne lezije u S3 režimu.....                                                            | 74  |
| Tablica 4.7. Sažetak lokalne i faktorijske analize osjetljivosti. ....                                                   | 78  |
| Tablica 4.8. Dodatne kontrole robusnosti. ....                                                                           | 80  |
| Tablica 4.9. Sažetak EEG kontrasta uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju u javnom PhysioNet skupu podataka. ....           | 81  |
| Tablica 4.10. Sažetak EEG/LANA analize smjerne podudarnosti na razini značajki. ....                                     | 82  |
| Tablica 4.11. Povezivanje istraživačkih pitanja, rezultata i zaključaka disertacije.....                                 | 85  |
| Tablica 5.1. Pozicioniranje modela LANA u odnosu na postojeće pristupe modeliranju. ....                                 | 92  |
| Tablica 5.2. Razina zaključivanja u modelu LANA i granice interpretacije .....                                           | 97  |
| Tablica 9.1. Operativni parametri S1, S2 i S3 režima .....                                                               | 105 |
| Tablica 9.2. Sažeti inventar 13 verifikacijskih, validacijskih i robusnosnih testova modela LANA .....                   | 105 |
| Tablica 9.3. Digitalni materijali dostupni u Zenodo/GitHub repozitoriju.....                                             | 107 |
| Tablica 9.4. Dodatni grafički prikazi dostupni u digitalnom repozitoriju. ....                                           | 107 |
| Tablica 9.5. Uparena usporedba režima S1 i S2 na razini značajki.....                                                    | 108 |

# 1. UVOD

## 1.1. Dosadašnje spoznaje i znanstveni kontekst

Razumijevanje moždane aktivnosti zahtijeva povezivanje procesa koji se odvijaju na različitim prostornim i vremenskim razinama. Aktivnost mozga ne proizlazi iz djelovanja jedne izolirane komponente, nego iz međudjelovanja biofizičkih svojstava pojedinačnih neurona, sinaptičke komunikacije, organizacije neuronskih mreža i kolektivnih obrazaca kao što su oscilacije, sinkronizacija i prijelazi između različitih režima aktivnosti. Zbog toga se obrasci opaženi na razini cijelog sustava ne mogu izravno svesti na ponašanje pojedinačnog neurona ili sinapse. Oni nastaju iz velikog broja lokalnih interakcija, kašnjenja i povratnih veza koje se organiziraju u širu prostorno-vremensku dinamiku [1–3]. Slika 1.1. prikazuje razine koje je potrebno povezati pri interpretaciji moždane aktivnosti: mikroskopske mehanizme neurona i sinapsi, mezoskopsku dinamiku lokalnih mreža, uključujući lokalne potencijale polja (LFP, *engl. local field potential*), te makroskopske signale dobivene metodama kao što su EEG, MEG, fMRI i DTI.



Slika 1.1. Multiskalna organizacija neuronske aktivnosti i mjerenja

Suvremene metode snimanja mozga omogućile su detaljniji uvid u njegovu strukturu i funkciju, ali nijedna metoda ne prikazuje sve razine procesa koje sudjeluju u nastanku mjerljivog signala. Magnetska rezonancija (MRI) omogućuje detaljan anatomske prikaz bez ionizirajućeg zračenja [4]. Funkcijska magnetska rezonancija (fMRI), za razliku od toga, ne mjeri neuronsku aktivnost izravno, nego je procjenjuje preko hemodinamskog BOLD odgovora (*engl. blood oxygen level dependent*). Zbog toga je veza između izmjenjenog fMRI signala i mikroskopskih neuronskih procesa vremenski i interpretacijski ograničena [5]. Elektroencefalografija (EEG) i magnetoencefalografija (MEG) imaju vrlo visoku vremensku rezoluciju i prikladne su za praćenje dinamičkih obrazaca moždane aktivnosti. Međutim, prostorna lokalizacija izvora signala ostaje metodološki zahtjevna zbog inverznog problema i učinaka volumenske vodljivosti, osobito u EEG-u [6, 7].

Razumijevanje strukturnih ograničenja koja utječu na funkcionalnu dinamiku dodatno je unaprijeđeno razvojem difuzijskog snimanja. Difuzijski tenzorski prikaz (DTI, *engl. diffusion*

tensor imaging) omogućuje procjenu organizacije bijele tvari i rekonstrukciju mogućih putova povezanosti putem traktografije [8, 9]. Ipak, DTI ne prikazuje izravno funkcionalnu propagaciju aktivnosti, nego daje strukturni okvir unutar kojeg se takva dinamika može razmatrati. Zbog toga se u suvremenim istraživanjima sve češće koriste multimodalni pristupi, u kojima se kombiniraju podaci o strukturi, povezanosti i dinamici kako bi se dobila potpunija slika organizacije mozga [10, 11]. Sažetak fizičke veličine koju pojedina metoda mjeri, kao i glavnih ograničenja njihove interpretacije, prikazan je u Tablici 1.1.

Tablica 1.1. Pregled metoda snimanja mozga i njihovih interpretacijskih ograničenja relevantnih za modeliranje moždane aktivnosti.

| Kriterij                    | MRI                                | fMRI/BOLD                                 | EEG                                      | MEG                                            | DTI                                                |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Primarno mjeri</b>       | Anatomska strukturu tkiva          | Hemodinamski korelat neuronske aktivnosti | Električne potencijale na skalpu         | Magnetska polja povezana s neuronskim strujama | Anizotropiju difuzije vode u bijeloj tvari         |
| <b>Vremenska rezolucija</b> | Nije mjera aktivnosti              | Reda sekundi                              | Reda milisekundi                         | Reda milisekundi                               | Nije mjera aktivnosti                              |
| <b>Prostorna rezolucija</b> | Visoka, tipično mm do sub-mm       | Umjerena do visoka, tipično mm            | Niska do umjerena, modelno ovisna        | Umjerena, modelno ovisna                       | Umjerena, tipično mm                               |
| <b>Glavno ograničenje</b>   | Ne prikazuje funkcionalnu dinamiku | Neizravna mjera, ograničena hemodinamikom | Inverzni problem i volumenska vodljivost | Osjetljivost na orijentaciju i dubinu izvora   | Traktografija je neizravna inferencija povezanosti |

*Napomena: Navedene rezolucije predstavljaju okvirne vrijednosti, jer ovise o protokolu snimanja, uređaju, kvaliteti signala i postupcima obrade. Tablica zato ne prikazuje stroge granice pojedinih metoda, nego sažima njihove glavne prednosti i interpretacijska ograničenja.*

Na temelju navedenih ograničenja, računalni modeli imaju važnu ulogu u povezivanju mikroskopskih mehanizama s makroskopskim signalima. U ovoj disertaciji modeliranje se ne uvodi kao zamjena za eksperimentalno mjerenje, nego kao način da se u kontroliranim uvjetima ispituju mehanizmi koji se u makroskopskim signalima ne mogu neposredno razdvojiti. To se osobito odnosi na lokalnu propagaciju signala, prostornu regrutaciju neuronskih elemenata, učinak kašnjenja, modulaciju posredovanu lokalnim okolišem i prijelaze između mrežnih režima aktivnosti.

Povezivanje makroskopskih obrazaca s mehanizmima njihova nastanka zahtijeva polazište u procesima na mikroskali. Na toj razini neuron se može promatrati kao podražljiva stanica čija aktivnost proizlazi iz promjena membranskog potencijala, ionskih struja kroz membranske kanale i integracije sinaptičkih ulaza kroz vrijeme. Kada ti procesi dovedu membranski potencijal do praga pobuđivanja, nastaje akcijski potencijal koji se širi aksonom i omogućuje prijenos signala prema drugim stanicama [1–3]. Klasični Hodgkin-Huxleyjev formalizam pokazuje da nastanak akcijskog potencijala nije jednostavan pragovni događaj, nego rezultat nelinearne dinamike ionskih kanala, membranskih parametara i lokalnih fizioloških uvjeta [12].

Veza između lokalnih potencijala polja (LFP; engl. *local field potential*) i makroskopskih signala poput EEG-a i MEG-a dodatno pokazuje zašto je potreban modelni opis. Mjerljivi signal ne ovisi samo o aktivnosti pojedinačnih stanica, nego i o prostornoj organizaciji transmembranskih struja, geometriji tkiva i stupnju sinkronizacije neuronske populacije. Modeliranje tako povezuje

zadane mikroskopske mehanizme s očekivanim makroskopskim signalom, barem na fenomenološkoj razini [7].

S obzirom na različite razine neuronske dinamike, razvijeno je više klasa matematičkih i računalnih modela neurona i mreža. Detaljni biofizički modeli, među kojima je najpoznatiji Hodgkin-Huxleyjev model, omogućuju precizan opis ionskih struja i nastanka akcijskog potencijala. Njihova je prednost jasna biofizička interpretacija, ali pri simuliranju velikih mreža i sustavnom ispitivanju parametara brzo postaju računalno zahtjevni [12]. Pojednostavljeni modeli, poput FitzHugh-Nagumo modela, modela iz obitelji *Integrate-and-Fire* i Izhikevicheva modela, smanjuju broj varijabli i računalno opterećenje. Time omogućuju simulaciju većih sustava, uz zadržavanje ključnih obilježja pobuđivanja, praga aktivacije i generiranja akcijskog potencijala [13–16].

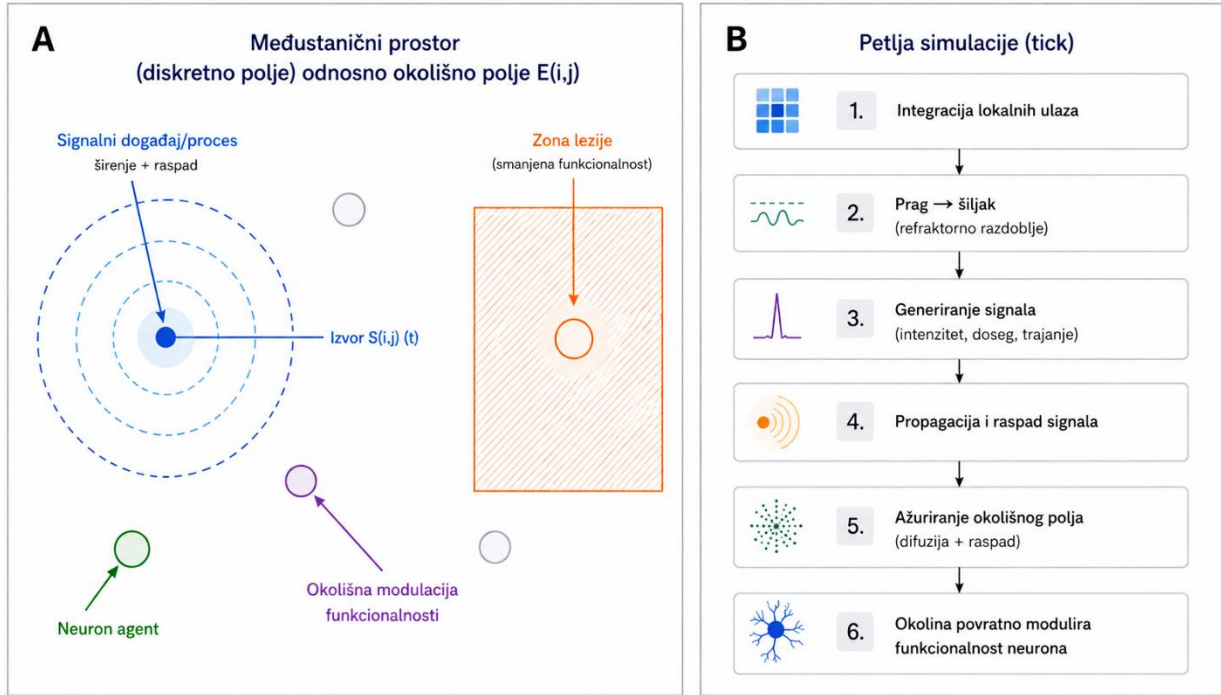
Na višim razinama apstrakcije koriste se populacijski modeli i modeli neuronskih polja. Oni omogućuju opis kolektivne dinamike, oscilatornih režima i prostorno raspoređenih valova aktivnosti. Njihova je prednost u tome što modeliranu kolektivnu aktivnost mogu povezati s makroskopskim obrascima kakvi se opažaju u EEG i MEG signalima [17–20]. Ovaj pregled pokazuje zašto je u disertaciji potrebno eksplicitno prikazati lokalne interakcije, prostornu organizaciju i mrežne režime.

Razvoj mrežne neuroznanosti dodatno je naglasio da se moždana aktivnost ne može razmatrati samo kroz svojstva pojedinačnih elemenata, nego i kroz organizaciju njihovih veza. U tom pristupu mozak se opisuje kao sustav čvorova i veza u kojem topologija, težine veza i lokalna pravila prijenosa oblikuju funkcionalnu integraciju i segregaciju aktivnosti [10, 11]. Plastičnost i adaptacija u takvom su okviru važne jer mijenjaju učinkovitost prijenosa kroz mrežu, omogućuju reorganizaciju nakon oštećenja i utječu na način na koji se mreža prilagođava promjenama ulaznih uvjeta [1–3].

Međutim, dio istraživačkih pitanja teško je prikazati isključivo populacijskim ili kontinuiranim modelima. To se posebno odnosi na situacije u kojima je važno eksplicitno pratiti heterogenost neuronskih elemenata, njihov prostorni položaj, lokalna oštećenja, učinak lokalnog okoliša i nastanak novih obrazaca aktivnosti tijekom simulacije. U takvom kontekstu prikladan je pristup modeliranju temeljenom na agentima (ABM, engl. *agent-based modeling*). U ABM-u se sustav definira preko pojedinačnih agenata i njihovih lokalnih pravila ponašanja. Globalna dinamika ne zadaje se unaprijed, nego nastaje iz interakcija agenata, njihove prostorne organizacije i promjena koje se akumuliraju kroz vrijeme [21–23].

Na toj je osnovi razvijen model neuronske mreže temeljen na agentima, LANA (engl. *Local Adaptive Neural Agents*), u kojem se neuroni, signalni događaji, sinaptičke veze i okolišno polje prikazuju kao zasebne komponente. U modelu LANA prijenos signala, međudjelovanje neurona i lokalnog okoliša te funkcionalne i adaptivne promjene opisuju se kroz eksplicitan prikaz agenata i prostora. Model je namijenjen ispitivanju nekoliko kontroliranih mrežnih režima: referentnog režima mirovanja, režima povećane ekscitabilnosti i režima lokalne lezije. Ti se režimi ne interpretiraju kao klinički validirani modeli nesaniice ili moždanog udara, nego kao računalni scenariji kojima se ispituje kako promjene ekscitabilnosti, lokalnog oštećenja i prijenosa signala utječu na propagaciju i funkcionalnost mreže.

Model je implementiran u okruženju NetLogo, koje omogućuje jasnu specifikaciju agenata, prostora i pravila interakcije te ponovljivo izvođenje simulacijskih eksperimenata [24]. Konceptualna arhitektura modela LANA prikazana je na Slici 1.2.



Slika 1.2. **Konceptualna arhitektura LANA modela.** Lijevo je prikazan diskretni prostorni prikaz neuronskih agenata, signalnih događaja, lokalnog okolišnog polja  $E(i,j)$  i područja smanjene funkcionalnosti. Desno je prikazan redoslijed ažuriranja u jednom simulacijskom koraku (*tick*), od integracije lokalnih ulaza do povratne modulacije neuronske funkcionalnosti

U odnosu na pristupe u kojima lokalna okolina nije eksplicitno modelirana, LANA uvodi tri osnovne komponente: neuron kao heterogeni agent s pragom pobude i refraktornim stanjem, signal kao diskretni događaj koji se širi prostorom s definiranim intenzitetom i raspadom te međustanični prostor, odnosno lokalno okolišno polje, kao dinamičku varijablu koja povezuje aktivnost neurona s njihovom kasnijom funkcionalnom modulacijom. Na taj način model zadržava jednostavnost potrebnu za sustavnu varijaciju parametara, ali istodobno omogućuje eksplicitno razmatranje prostornih interakcija, lokalnih oštećenja i emergentne reorganizacije mreže. Kako bi se ova povratna sprega između aktivnosti i lokalnog okoliša kvantitativno definirala, u Okviru 1 prikazan je minimalni diskretni model okolišnog polja s difuzijom, raspadom i izvorom aktivnosti.

### Okvir 1. Diskretni difuzijsko-raspadni model okolišnog polja

Ovaj formalizam služi kao konceptualna osnova za pravila ažuriranja okolišnog polja i modulacije neuronske funkcionalnosti, koja se detaljno specificiraju u metodološkom poglavlju. Neka je  $E_{i,j}(t)$  normalizirano stanje okolišnog polja u prostornoj ćeliji  $(i,j)$  u vremenskom koraku  $t$ . U ovoj disertaciji  $E_{i,j}(t)$  predstavlja mezoskopski trag lokalne aktivnosti, a ne izravno mjerenu fiziološku veličinu. Minimalni diskretni model difuzije s raspadom i izvorom aktivnosti može se zapisati kao [25]:

$$E_{i,j}(t+1) = (1 - \rho)E_{i,j}(t) + D(\bar{E}_{\mathcal{N}(i,j)}(t) - E_{i,j}(t)) + S_{i,j}(t).$$

Ovdje je  $\rho$  koeficijent raspada,  $D$  koeficijent difuzije,  $\bar{E}_{\mathcal{N}(i,j)}(t)$  prosječna vrijednost okolišnog polja u susjedstvu prostorne ćelije  $(i,j)$ , primjerice u Mooreovu susjedstvu, a  $S_{i,j}(t)$

izvorni član koji predstavlja lokalni doprinos aktivnosti, poput generiranja signala ili šiljka u toj ćeliji. U implementaciji modela LANA korištenoj u ovoj disertaciji okolišno polje ne mijenja izravno prag pobude neurona. Prag ostaje zaseban modelni parametar, dok okolišno polje povratno modulira efektivnu funkcionalnost neuronskog agenta, kako je formalno definirano u metodološkom poglavlju.

Okolišno polje u modelu LANA ne predstavlja izravnu rekonstrukciju stvarnih izvanstaničnih ionskih koncentracija. Ono je normalizirana mezoskopska varijabla kojom se opisuje trag lokalne aktivnosti i njegov povratni učinak na funkcionalno stanje neurona. Zbog toga se interpretacija mrežnih režima ne smije oslanjati samo na vizualnu pojavu emergentnih obrazaca, nego mora uključivati provjeru osnovnih operatora modela: kašnjenja, raspada, difuzije, pragovne aktivacije i refraktornosti.

## 1.2. Problematika istraživanja

Jedan od središnjih metodoloških problema u računalnom modeliranju neuronskih mreža jest odabir razine apstrakcije. Model treba zadržati vezu s biološki relevantnim mehanizmima, ali istodobno mora biti dovoljno računalno izvediv za simulaciju mreža srednje i veće veličine te za analizu emergentnih mrežnih obrazaca. Detaljni biofizički modeli pružaju snažnu mehanističku osnovu jer omogućuju opis ionskih struja, membranske dinamike i nastanka akcijskog potencijala. Međutim, njihova računalna složenost postaje ograničavajuća kada se u isti model žele uključiti prostorna organizacija, heterogenost parametara, plastičnost i dulji simulacijski intervali [12]. S druge strane, populacijski i kontinuirani pristupi učinkovito opisuju kolektivnu dinamiku i prostorno raspoređene valove aktivnosti, ali često ne prikazuju eksplicitno diskretne interakcije pojedinačnih elemenata, lokalizirana oštećenja ni povratni učinak mikrookoliša na funkcionalno stanje neurona [17–20].

Dodatni izazov proizlazi iz činjenice da biološke neuronske mreže ne djeluju u izoliranom i statičnom mediju. Prijenos signala, ekscitabilnost i funkcionalno stanje neurona povezani su s uvjetima u izvanstaničnom prostoru, ionskom ravnotežom, difuzijskim procesima i lokalnim promjenama okoliša. U računalnom modelu nije uvijek potrebno opisivati te procese u punoj biokemijskoj i biofizičkoj složenosti, ali je važno omogućiti prikaz njihova ukupnog učinka na dinamiku mreže. Takvi učinci mogu biti posebno izraženi u režimima povećane ekscitabilnosti ili lokalnog oštećenja, gdje promjene homeostaze, smanjenje funkcionalnosti dijela mreže ili poremećaj prijenosnih putova mogu promijeniti način širenja aktivnosti i dovesti do reorganizacije mrežnih obrazaca [1–3, 7].

Iz toga proizlazi istraživački problem koji se razmatra u ovoj disertaciji: potreban je model koji zadržava jednostavnost potrebnu za ponovljive simulacije i sustavnu varijaciju parametara, ali istodobno eksplicitno uključuje heterogenost neurona, prostornu organizaciju, lokalne interakcije i povratnu vezu između neuronske aktivnosti i uvjeta lokalnog okoliša. Pristup temeljen na agentima prikladan je za takav cilj jer omogućuje da se svaki neuron opiše kao zaseban element s vlastitim parametrima, dok se prostor može prikazati kao diskretno polje koje sudjeluje u prijenosu signala i modulaciji funkcionalnosti mreže [21–23].

U tom je smjeru razvijen model LANA. Mreža se u modelu sastoji od neuronskih agenata i signalnih događaja, dok je međustanični prostor prikazan kao diskretno okolišno polje. U tom se polju normalizirani trag lokalne aktivnosti može akumulirati, difundirati i raspadati, pri čemu stanje okoliša povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. Takva struktura omogućuje

ispitivanje međudjelovanja neuronske aktivnosti i lokalnog okoliša na način koji je teško postići u modelima u kojima okolišna komponenta nije eksplicitno prikazana.

Tablica 1.2. Konceptualna interpretacija operativnih režima S1, S2 i S3 u modelu LANA

| Parametar ili modelni element                | S1 – referentni režim mirovanja                                            | S2 – režim povećane ekscitabilnosti                                                                                                                           | S3 – režim lokalne lezije                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vrsta režima ili perturbacije</b>         | Nominalna referentna konfiguracija mreže.                                  | Globalna parametarska konfiguracija primijenjena na cijelu mrežu.                                                                                             | Dinamička lokalna perturbacija koja se uvodi nakon inicijalizacije mreže u režimu S1.                                                                              |
| <b>Prag pobude, THRESHOLD</b>                | 1,0                                                                        | Snižen na 0,8; olakšano generiranje šiljaka.                                                                                                                  | Nije mijenjan; ostaje 1,0.                                                                                                                                         |
| <b>Udio inhibitornih neurona, INHIB-FRAC</b> | 0,2                                                                        | Smanjen na 0,1; manji inhibitorni doprinos mreži.                                                                                                             | Nije mijenjan; ostaje 0,2.                                                                                                                                         |
| <b>Raspad okolišnog polja, RHO</b>           | 0,01                                                                       | Smanjen na 0,005; sporiji raspad i dulje zadržavanje okolišnog traga aktivnosti.                                                                              | Nije mijenjan; ostaje 0,01.                                                                                                                                        |
| <b>Okolišna povratna sprega, KAPPA-E</b>     | 0,6                                                                        | Smanjena na 0,2; slabija supresivna modulacija efektivne funkcionalnosti neurona.                                                                             | Nije mijenjana; ostaje 0,6.                                                                                                                                        |
| <b>Bazna funkcionalnost neurona, NFun</b>    | Nema dodatnog režimskog smanjenja funkcionalnosti.                         | Nema dodatnog režimskog smanjenja funkcionalnosti; početna raspodjela funkcionalnosti ostaje kao u S1.                                                        | U 250. simulacijskom koraku funkcionalnost neurona u lezijskoj zoni smanjuje se na 30 % početne vrijednosti.                                                       |
| <b>Prostorni opseg lezije</b>                | Nije primjenjivo.                                                          | Nije primjenjivo.                                                                                                                                             | Radijus lezije iznosi 5 prostornih jedinica.                                                                                                                       |
| <b>Vrijeme uvođenja lezije</b>               | Nije primjenjivo.                                                          | Nije primjenjivo.                                                                                                                                             | Lezija se uvodi u 250. simulacijskom koraku.                                                                                                                       |
| <b>Ostali glavni parametri</b>               | Koriste se referentne vrijednosti.                                         | N-NODES, ALPHA, PO <sub>p</sub> , BETA, GAMMA, D, RADIUS-SIGNAL i OUT-RANGE ostaju jednaki vrijednostima u S1.                                                | Ostaju jednaki vrijednostima u S1; mijenja se samo bazna funkcionalnost neurona unutar lezijske zone.                                                              |
| <b>Modelni učinak koji se ispituje</b>       | Referentna mrežna aktivnost prema kojoj se uspoređuju promijenjeni uvjeti. | Učinak nižeg praga, manje inhibicije, sporijeg raspada okolišnog polja i slabije supresivne povratne sprege na aktivnost, regrutaciju i okolišnu akumulaciju. | Odgovor mreže na prostorno ograničen gubitak funkcionalnosti, uključujući akutni pad aktivnosti, djelomični oporavak i završnu aktivnost ispod prelezijske razine. |

*Napomena: S1, S2 i S3 predstavljaju kontrolirane simulacijske uvjete. S2 je globalna parametarska konfiguracija, dok je S3 dinamički lokalni perturbacijski protokol koji se inicijalizira kao S1. Režimi se ne tumače kao klinički validirani modeli konkretnih bolesti. Potpune implementacijske vrijednosti navedene su u Tablici 3.3. i Dodatku A [56, 57].*

### 1.3. Cilj doktorskog rada

Opći cilj ove doktorske disertacije jest razviti, formalizirati, implementirati i verificirati LANA model, prostorno eksplicitni *spiking* model neuronske mreže temeljen na agentima. U modelu se neuronska ekscitabilnost, prijenos signala, sinaptičko kašnjenje i okolišno posredovana povratna veza opisuju kao zasebne, ali međusobno povezane komponente. Model se koristi za analizu triju kontroliranih simulacijskih režima: referentnog režima mirovanja, režima povećane ekscitabilnosti i režima lokalne lezije. Budući da model nije izravno kalibriran prema neobrađenom neurofiziološkom signalu, validacija se razumije kao hijerarhijska provjera unutarne konzistentnosti modela i ograničena vanjska usporedba s EEG značajkama na razini agregatnih metrika i smjera promjene, dok se usporedba s LFP značajkama razmatra kao smjer budućih istraživanja. Izraz „biofizički parametri” u naslovu disertacije odnosi se na biofizički motivirane klase parametara i funkcionalne odnose modela, a ne na numeričke vrijednosti izravno kalibrirane prema određenom neuronskom tkivu.

Specifični ciljevi rada su:

1. Konceptualno i formalno definirati model LANA kao sustav neuronskih agenata, signalnih događaja, usmjerenih sinaptičkih veza i okolišnog polja. U tom okviru neuron integrira lokalne ulaze, generira šiljak pri prelasku praga pobude i prolazi kroz refraktorno razdoblje, dok signal predstavlja lokalni propagacijski događaj određen intenzitetom, prostornim dosegom, trajanjem i raspadom.
2. Implementirati model u simulacijskom okruženju NetLogo te osigurati ponovljivost simulacija kroz jasno definirane parametre, inicijalizaciju populacije, pravila ažuriranja i mehanizme zapisivanja izlaznih podataka [24].
3. Modelirati međustanični prostor kao diskretno okolišno polje s izvorom aktivnosti, difuzijom i raspadom te uvesti mehanizam kojim stanje okoliša povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. Time se omogućuje ispitivanje uvjeta u kojima akumulacija lokalne aktivnosti mijenja stabilnost i učinkovitost prijenosa signala.
4. Definirati eksperimentalne protokole za tri operativna mrežna režima: referentni režim mirovanja, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije. Za svaki režim potrebno je odrediti ključne parametre modela i provesti sustavne simulacije s kontroliranom varijacijom parametara.
5. Provesti hijerarhijski protokol verifikacije i validacijske procjene modela, kojim se provjeravaju osnovni operatori, neuronski mehanizmi, propagacija signala, prijelazi između mrežnih režima, osjetljivost na parametre i robusnost simulacijskih ishoda.
6. Kvantitativno analizirati izlazne podatke simulacija, uključujući broj i vremensku raspodjelu šiljaka, prostorne obrasce širenja signala, promjene okolišnog polja, stabilnost režima i robusnost na početne uvjete i stohastičnost. Poseban cilj je identificirati parametre koji najviše doprinose razlikama između simulacijskih režima.
7. Razmotriti ograničenu vanjsku usporedbu LANA izlaza s EEG značajkama na razini agregatnih metrika i smjera promjene, bez tvrdnje o izravnoj rekonstrukciji, predikciji ili kalibraciji modela na sirovi neurofiziološki signal, dok se usporedba s LFP značajkama izdvaja kao smjer budućih istraživanja.

## 1.4. Temeljna hipoteza i istraživačka pitanja

Temeljna hipoteza ove doktorske disertacije jest da prostorno eksplicitni LANA model, temeljen na agentima, može na kontroliran i ponovljiv način simulacijski prikazati odabrane funkcionalne mehanizme neuronske aktivnosti i razlikovati više režima mrežne dinamike. U modelu su neuronska integracija, prijenos signalnih događaja, sinaptičko kašnjenje i okolišno posredovana povratna veza definirani kao odvojene, ali međusobno povezane i mjerljive komponente. Pretpostavlja se da takva arhitektura omogućuje provjeru očekivanog ponašanja modela na razini osnovnih operatora, pojedinačnog neurona, propagacije signala i mrežne aktivnosti te kvantitativno razlikovanje referentnog režima mirovanja, režima povećane ekscitabilnosti i režima lokalne lezije.

Ova hipoteza ne odnosi se samo na sposobnost modela da proizvede mrežnu aktivnost. Njezin je naglasak na tome može li LANA arhitektura razdvojiti i kvantificirati doprinose pojedinih komponenti modela. Posebno se ispituje omogućuje li eksplicitni prijenos signalnih događaja prostorno-vremensku regrutaciju neuronskih elemenata koja nije dostupna u osnovnoj konfiguraciji bez eksplicitnog signalnog sloja, djeluje li okolišno polje kao regulacijski sloj mrežne dinamike te pruža li hijerarhijski protokol verifikacije i validacijske procjene dovoljno pouzdanu osnovu za interpretaciju režima S1, S2 i S3.

Iz navedene hipoteze proizlaze sljedeća istraživačka pitanja:

*IP1.* Jesu li osnovni operatori modela LANA implementirani u skladu s očekivanim teorijskim ponašanjem? To uključuje provjeru sinaptičkog kašnjenja, slabljenja i raspada signala, difuzije i raspada okolišnog polja, pragovne aktivacije i refraktornosti.

*IP2.* Kako eksplicitno razdvajanje neuronskih agenata, signalnih događaja i okolišnog polja mijenja mrežnu dinamiku u odnosu na osnovnu konfiguraciju samo s neuronskim agentima?

*IP3.* Koje se prostorne i vremenske metrike propagacije mogu pratiti kada se prijenos aktivnosti modelira preko eksplicitnih signalnih događaja? Posebno se razmatraju vrijeme prve aktivacije,  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , radijus propagacije, opisna brzina valne fronte i aktivna frakcija neurona.

*IP4.* Može li LANA model razlikovati referentni režim mirovanja, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije pomoću mjerljivih pokazatelja aktivnosti, varijabilnosti, prostorne regrutacije, akumulacije okolišnog polja i robusnosti mreže?

*IP5.* Koji parametri modela najviše utječu na stopu generiranja šiljaka, varijabilnost, prostornu regrutaciju i stabilnost mrežnih režima?

*IP6.* U kojoj se mjeri agregatni izlazi LANA modela mogu ograničeno usporediti s EEG značajkama na razini smjera promjene i općih metrika, dok se usporedba s LFP značajkama razmatra kao smjer buduće validacije?

### 1.4.1. Originalni znanstveni doprinos doktorskog rada

Znanstveni doprinos disertacije jest arhitektura u kojoj se prijenos aktivnosti razlaže na nekoliko provjerljivih mehanizama, umjesto da se promatra samo kao ukupni izlaz simulacije. LANA je prostorno eksplicitni model temeljen na agentima u kojem se lokalna neuronska pravila,

signalni događaji, usmjerene sinaptičke veze i okolišno polje mogu pratiti zasebno, a njihovi učinci analizirati u zajedničkoj mrežnoj dinamici.

Model LANA nije zamišljen kao zamjena za postojeće biofizičke modele, modele neuronskih mreža sa šiljcima, modele neuronskih masa ili neuronskih polja. Njegov je doprinos dopunski: signalni transport, okolišna modulacija i osnovni operatori definirani su tako da se mogu mjeriti, isključivati i međusobno uspoređivati.

Prvi je doprinos eksplicitno uvođenje sloja signalnih događaja. U toj arhitekturi prijenos aktivnosti nije skriven samo u promjeni stanja neurona ili sinaptičke težine, nego se pojavljuje kao prostorno-vremenski događaj koji ima putanju, doseg, trajanje i učinak na regrutaciju drugih neurona. Zbog toga se propagacija može analizirati od razine pojedinačnog šiljka do agregatnog mrežnog odgovora.

Drugi je doprinos uvođenje okolišnog polja kao normalizirane mezoskopske varijable. To polje ne predstavlja izravnu rekonstrukciju stvarnih izvanstaničnih ionskih koncentracija, nego modelni trag lokalne aktivnosti koji se akumulira, podliježe difuziji i raspadanju te povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. Takva definicija služi za mjerenje utjecaja prethodne lokalne aktivnosti na stabilnost i propagaciju u mreži.

Treći je doprinos hijerarhijski pristup verifikaciji i validacijskoj procjeni. U radu se složeni mrežni obrasci ne tumače odmah kao mehanistički važni, nego se najprije provjerava ponašanje osnovnih operatora: kašnjenja, raspada, difuzije, pragovne aktivacije i refraktornosti. Tek nakon toga se analiziraju puni model, osnovna konfiguracija, ablacije, režimi S1/S2/S3 i robusnost. Takav slijed smanjuje rizik da se rezultat pripiše biološki smislenom mehanizmu ako je zapravo posljedica načina implementacije.

Ta tri elementa zajedno čine glavni doprinos disertacije. Mrežna se aktivnost analizira kroz signalni prijenos, okolišnu modulaciju i provjeru modelnih pravila, a ne kroz konačni broj šiljaka ili izgled simulacije. Režimi mirovanja, povećane ekscitabilnosti i lokalne lezije zato se uspoređuju prema promjenama aktivnosti, propagacije, okolišnog polja i robusnosti mreže.

## 2. TEORIJSKI OKVIR I PREGLED LITERATURE

Ovo poglavlje postavlja teorijsku i metodološku osnovu za razumijevanje neuronske signalizacije i za odabir odgovarajuće razine apstrakcije u računalnom modeliranju. Najprije se razmatraju biofizički temelji neuronske aktivnosti, uključujući membranu, ionske struje, sinaptički prijenos i ulogu mikrokruženja. Zatim se sistematiziraju glavne klase matematičkih modela pojedinačnih neurona, od biofizički realističnih modela vodljivosti do pojednostavljenih pragovnih i niskodimenzionalnih nelinearnih modela. Nakon toga se analiziraju populacijski i prostorno kontinuirani pristupi, osobito neural mass i modeli neuronskih polja, koji su važni za interpretaciju makroskopskih mjerenja poput EEG-a, MEG-a i fMRI-ja. Konačno, prikazuju se stohastički, sinkronizacijski i plastični modeli, jer upravo varijabilnost, kolektivna koherencija i adaptivna reorganizacija često određuju stabilnost i prijelaze režima u neuronskim mrežama [33].

## **2.1. Biofizičke osnove neuronske signalizacije**

### **2.1.1. Neuron kao biofizički sustav**

Neuron se promatra kao biofizički sustav u kojem oblik stanice, svojstva membrane i ionski kanali zajedno određuju nastanak i prijenos električnog signala. Dendriti, soma i akson nemaju samo anatomske uloge, nego utječu na to kako se sinaptički ulazi primaju, filtriraju i prenose prema mjestu nastanka akcijskog potencijala. Električni signal neurona zato nije samo apstraktna promjena stanja, nego posljedica mjerljivih membranskih struja, promjena membranskog potencijala i preraspodjele naboja u prostoru. Stoga se u biofizičkom opisu neurona često koriste električni ekvivalentni krugovi, u kojima se kapacitivna i otporna svojstva membrane povezuju s aktivnim, nelinearnim elementima koji predstavljaju naponski ovisne ionske kanale [1–3, 26].

Električna dinamika stvarnog neurona nije prostorno ujednačena. Dendritičko stablo uvodi prostornu raspodjelu sinaptičkih ulaza i vremenska kašnjenja u njihovoj integraciji. Klasična teorija kabela i rani dendritički modeli pokazali su da morfologija neurona može znatno promijeniti amplitudu i vremenski tijek postsinaptičkih potencijala koji dolaze do some. Time se neizravno mijenja i vjerojatnost da će neuron dosegnuti prag pobude [27]. Taj je uvid važan i za modele na razini mreže. Čak i kada se pojedinačni neuron pojednostavi, prostorni raspored elemenata i put kojim se signal prenosi kroz mrežu ostaju važni za dinamiku cijelog sustava.

Neuron također ne djeluje u potpuno izoliranom okolišu. Njegova podražljivost i pouzdanost prijenosa ovise o uvjetima u izvanstaničnom prostoru, uključujući koncentracije iona, difuzijske procese, metaboličko stanje tkiva i interakcije s glijalnim stanicama. Takvi uvjeti mogu utjecati na stabilnost membranskog potencijala, prag pobude i sposobnost neurona da ponovljivo prenosi signal. To je posebno važno u stanjima povećane ekscitabilnosti, lokalnog oštećenja ili promjene homeostaze, gdje i male lokalne promjene mogu izmijeniti način širenja aktivnosti kroz mrežu [28, 29].

U ovoj se disertaciji ti procesi ne modeliraju u punoj biokemijskoj složenosti. Umjesto toga, njihov se ukupni učinak prikazuje okolišnim poljem, odnosno pojednostavljenom mezoskopskom varijablom. Takav pristup omogućuje ispitivanje veze između lokalne aktivnosti, prostornog širenja signala i promjene funkcionalnog stanja neurona na kontroliran i računalno izvediv način.

### **2.1.2. Membranski potencijal i akcijski potencijal**

Membranski potencijal nastaje zbog razlike u raspodjeli iona s unutarnje i vanjske strane membrane te zbog selektivne propusnosti membrane za pojedine ionske vrste. Potencijal mirovanja zato nije potpuno pasivno stanje. On predstavlja dinamičku ravnotežu između struja curenja, elektrokemijskih gradijenata i aktivnog transporta, posebno djelovanja  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpe. Kada se propusnost membrane promijeni, primjerice otvaranjem sinaptičkih kanala, mijenja se i membranski napon. Zbog toga neuron ne zbraja ulaze jednostavno linearno, nego njegov odgovor ovisi o trenutnom stanju membrane i aktiviranim ionskim kanalima [26].

Aksijski potencijal nastaje kada depolarizacija membrane dosegne prag pobude. Tada se otvaraju naponski ovisni ionski kanali, što dodatno mijenja membranski potencijal i pokreće brzu promjenu napona. U tipičnom slučaju, aktivacija natrijevih kanala pojačava depolarizaciju, nakon čega slijede inaktivacija natrijevih kanala i aktivacija kalijevih struja koje vraćaju membranu prema početnom stanju. Zbog takve dinamike akcijski potencijal se najčešće opisuje kao događaj tipa „sve ili ništa”.

Za mrežnu dinamiku nije važan samo sam akcijski potencijal, nego i ono što se događa prije i poslije njega. Prag pobude određuje kada neuron prelazi u aktivno stanje, dok refraktorno razdoblje ograničava koliko brzo može ponovno generirati šiljak. Važni su i adaptacija te ovisnost ekscitabilnosti o prethodnoj aktivnosti. Zato se u pojednostavljenim modelima često zadržavaju upravo ti elementi: prag, resetiranje, refraktornost i sporiji oporavak. Oni nisu detaljan opis svih ionskih procesa, ali su dovoljni da model zadrži osnovnu logiku pobuđivanja i stabilnosti mreže [3].

U kontekstu ove disertacije, ti mehanizmi predstavljaju osnovu za definiranje neuronskog agenta u modelu LANA. Neuron se ne opisuje punim Hodgkin-Huxleyjevim formalizmom, nego preko onih svojstava koja su ključna za mrežnu simulaciju: praga pobude, generiranja šiljka, refraktornog stanja i promjene funkcionalnosti pod utjecajem lokalnog okoliša.

### **2.1.3. Ekscitatorni i inhibitorni mehanizmi**

Sinaptički ulaz mijenja električno stanje neurona najčešće kroz promjenu membranske vodljivosti. Pobudni, najčešće glutamatergički, ulazi pomiču membranski potencijal prema depolarizaciji i povećavaju vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala. Inhibitorni, najčešće GABAergički, ulazi djeluju suprotno: mogu pomaknuti membranski potencijal prema hiperpolarizaciji ili smanjiti učinak istodobnih pobudnih ulaza povećanjem ukupne vodljivosti membrane. Na taj se način biokemijski događaj na sinapsi prevodi u električnu promjenu koju neuron može integrirati kroz vrijeme [1–3].

U modelima neuronske aktivnosti ti se procesi najčešće prikazuju kao vremenski ograničene promjene struje ili vodljivosti. Takav opis ne mora obuhvatiti sve detalje sinaptičke biokemije, ali zadržava ono što je važno za mrežnu dinamiku: smjer djelovanja ulaza, njegovo trajanje, jačinu i trenutak u kojem dolazi do neurona. Zbog toga pobuda i inhibicija nisu samo svojstva pojedinačne sinapse, nego mehanizmi koji određuju kako se aktivnost širi kroz mrežu.

Ravnoteža pobude i inhibicije posebno je važna za stabilnost neuronskih mreža. Kada su pobudni i inhibitorni utjecaji jaki, ali međusobno uravnoteženi, mreža može zadržati stabilnu ukupnu aktivnost, iako pojedinačni neuroni pokazuju nepravilno paljenje. Takav asinkrono-nepravilan režim nije običan šum, nego posljedica velikog broja međusobnih interakcija u mreži [30–32]. On je važan jer pokazuje da stabilnost mreže ne znači nužno pravilno ili ritmično ponašanje svakog neurona.

Promjena ravnoteže između pobude i inhibicije može znatno promijeniti mrežnu dinamiku. Ako se pobuda pojača ili inhibicija oslabi, aktivnost se lakše širi i mreža može postati sklonija sinkronizaciji. Ako je inhibicija prejaka ili je prijenos lokalno narušen, širenje aktivnosti može biti ograničeno. Ova je perspektiva važna za tumačenje režima povećane ekscitabilnosti i lokalne lezije u ovoj disertaciji, jer oba režima uključuju promjene koje mogu poremetiti stabilan odnos između lokalne pobude, prijenosa signala i funkcionalnog stanja mreže.

U modelu LANA ti se mehanizmi ne opisuju kroz detaljnu sinaptičku biokemiju. Umjesto toga, njihov se učinak uvodi kroz parametre praga pobude, učinkovitosti prijenosa, kašnjenja, refraktornosti i funkcionalnosti neurona. Takav pristup omogućuje da se promjene pobudljivosti i lokalnog prijenosa analiziraju na razini mreže, bez potrebe da se model optereti punim opisom svih sinaptičkih procesa.

## 2.2. Matematički modeli pojedinačnih neurona

U modeliranju pojedinačnog neurona uvijek se mora odlučiti koliko biofizičkih detalja treba zadržati. Detaljniji modeli bolje opisuju membranske struje, ionske kanale i nastanak akcijskog potencijala, ali su računalno zahtjevniji. Jednostavniji modeli lakše se koriste u većim mrežama, ali ne mogu prikazati sve procese koji se odvijaju u stvarnom neuronu. Zato izbor modela ne ovisi samo o tome koliko je model biološki realističan, nego i o tome koji su mehanizmi važni za pitanje koje se istražuje.

U kontekstu mrežnih simulacija posebno je važno odabrati minimalan skup pravila koji omogućuje pojavu ciljanih obrazaca aktivnosti. Ako je cilj opisati detaljnu ionsku dinamiku, prikladni su modeli temeljeni na membranskim vodljivostima, poput Hodgkin-Huxleyjeva modela. Ako je cilj pratiti propagaciju aktivnosti, prag pobude, refraktornost i promjene mrežnog režima, često su dovoljni pojednostavljeni modeli praga ili niskodimenzionalni nelinearni modeli [33, 34].

U literaturi se stoga mogu razlikovati dvije široke skupine modela pojedinačnog neurona. Prvu skupinu čine biofizički detaljni modeli, koji polaze od ionskih struja i promjena membranske vodljivosti. Drugu skupinu čine pojednostavljeni modeli, u kojima se zadržavaju samo ključna svojstva neuronske pobudljivosti, kao što su prag aktivacije, generiranje šiljka, resetiranje i refraktorno razdoblje. Takva podjela nije stroga, ali je korisna jer pokazuje osnovni izbor s kojim se susreće svako mrežno modeliranje: veća biofizička vjernost ili veća računalna učinkovitost.

U ovoj disertaciji taj je izbor važan jer LANA model nije zamišljen kao detaljna rekonstrukcija ionske dinamike pojedinačnog neurona. Umjesto toga, neuron se opisuje kroz ona svojstva koja su potrebna za analizu mrežne propagacije: prag pobude, prijenos signalnog događaja, kašnjenje, refraktornost i promjenu funkcionalnosti pod utjecajem lokalnog okoliša.

### 2.2.1. Biološki realistični modeli

Biološki realistični, odnosno biofizički detaljni modeli, polaze od svojstava neuronske membrane i ionskih kanala. U takvim modelima membranska struja kroz pojedini ionski kanal obično se opisuje pomoću vodljivosti i razlike između membranskog potencijala i ravnotežnog potencijala za određenu ionsku vrstu. Na taj se način električna aktivnost neurona povezuje s konkretnim biofizičkim procesima u membrani. Model se najčešće zapisuje kao sustav diferencijalnih jednadžbi, pri čemu pojedine ionske struje imaju vlastitu kinetiku aktivacije i inaktivacije [12, 26].

Takvi modeli omogućuju izravno ispitivanje mehanističkih pitanja. Na primjer, mogu se koristiti za analizu uloge pojedinog ionskog kanala u nastanku akcijskog potencijala, adaptaciji ili promjeni ekscitabilnosti. Zbog toga su posebno korisni kada je cilj razumjeti kako određeni membranski proces doprinosi ponašanju neurona. Njihovo ograničenje je računalna zahtjevnost. Kada se detaljan opis pojedinačnog neurona prenese na mrežu s velikim brojem elemenata, broj varijabli i parametara brzo raste. To otežava sustavno ispitivanje parametarskog prostora i izvođenje dugih simulacija [12, 26].

Dodatna razina detalja uvodi se kada se neuron ne prikazuje kao jedna točka, nego kao prostorno proširena struktura. Teorija kabela i kompartmentski modeli omogućuju da se dendriti, soma i akson opišu kao povezani dijelovi s različitim električnim svojstvima. Takav pristup bolje prikazuje dendritičku integraciju i širenje signala kroz morfološki složen neuron. Rallovi radovi

dali su važnu formalnu osnovu za takve modele i pokazali da geometrija dendrita i pasivna svojstva membrane mogu znatno oblikovati amplitudu i vremenski tijek sinaptičkih ulaza koji dolaze do same [27].

Biofizički detaljni i kompartmentnski modeli zato imaju važnu ulogu u razumijevanju neuronske signalizacije. Ipak, oni nisu uvijek najprikladniji izbor za pitanja koja se odnose na mrežne režime, robusnost i propagaciju aktivnosti u većim mrežama. U takvim slučajevima često je korisnije zadržati samo one mehanizme koji su ključni za mrežnu dinamiku: prag pobude, generiranje šiljka, refraktornost, kašnjenje i učinkovitost prijenosa signala. Upravo iz tog razloga u ovoj disertaciji LANA model ne koristi puni kompartmentnski opis neurona, nego pojednostavljeni opis koji omogućuje analizu prostorne propagacije i promjena mrežnog režima u računalno izvedivim uvjetima.

#### 2.2.1.1. Hodgkin – Huxley model

Hodgkin–Huxleyjev model jedan je od klasičnih primjera biofizički detaljnog opisa neuronske pobudljivosti. U tom se modelu akcijski potencijal ne uvodi kao unaprijed zadano pravilo tipa „prag–okidanje”, nego nastaje iz dinamike ionskih struja kroz membranu. Osnovna ideja modela je jednostavna: membrana se ponaša kao kapacitivni element, dok se ionski kanali opisuju kao naponski ovisne vodljivosti koje se mijenjaju kroz vrijeme. Zbog toga Hodgkin–Huxleyjev model služi kao važna referentna točka za razumijevanje nastanka šiljka, oblika akcijskog potencijala i refraktornosti [12, 26].

Polazi se od strujne ravnoteže na membrani:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - (I_{Na} + I_K + I_L),$$

pri čemu  $C_m$  predstavlja membransku kapacitivnost,  $V(t)$  membranski potencijal,  $I_{ext}$  vanjsku pobudnu struju, a članovi  $I_{Na}$ ,  $I_K$  i  $I_L$  predstavljaju natrijevu, kalijevu i pasivnu struju curenja. U ovakvom zapisu promjena membranskog potencijala određena je odnosom između ulazne struje i ukupnih ionskih struja kroz membranu [12].

Ionske struje zatim se zapisuju kao umnožak vodljivosti i pogonske sile ( $V - E_x$ ):

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}),$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K),$$

$$I_L = \bar{g}_L (V - E_L).$$

gdje su  $\bar{g}_{Na}$ ,  $\bar{g}_K$  i  $\bar{g}_L$  maksimalne provodljivosti,  $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_L$  reverzni potencijali, dok  $m(t)$  i  $h(t)$  opisuju aktivaciju i inaktivaciju natrijevih kanala, a  $n(t)$  aktivaciju kalijevih kanala. EkspONENTI  $m^3 h$  i  $n^4$  predstavljaju standardni Hodgkin–Huxleyjev način opisivanja vjerojatnosti otvaranja kanala preko više nezavisnih aktivacijskih i inaktivacijskih procesa [12, 26].

Varijable aktivacije i inaktivacije ovise o membranskom potencijalu i mijenjaju se prema jednađbi:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x, \quad x \in \{m, n, h\}$$

Isti se izraz često zapisuje i u obliku:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x(V)}$$

U tom zapisu  $x_\infty(V)$  označava stacionarnu vrijednost prema kojoj varijabla teži pri zadanom naponu, dok  $\tau_x(V)$  određuje brzinu približavanja toj vrijednosti. Brza aktivacija natrijevih kanala, njihova kasnija inaktivacija i sporija aktivacija kalijevih struja zajedno oblikuju faze akcijskog potencijala. Na taj način Hodgkin–Huxleyjev model opisuje depolarizaciju, repolarizaciju i refraktornost bez uvođenja dodatnog pravila za paljenje neurona [12, 26].

Prednost Hodgkin–Huxleyjeva modela je njegova mehanistička utemeljenost. Parametri imaju jasno biofizičko značenje i mogu se povezati s eksperimentalnim mjerenjima ili s hipotezama o ulozi pojedinih ionskih komponenti. Glavno ograničenje modela je računalna zahtjevnost. Već za jedan neuron model uključuje više povezanih diferencijalnih jednačbi, a u velikim mrežama broj varijabli i parametara brzo raste. Zato se u mrežnim simulacijama često koriste reducirani ili pragovni modeli. Oni ne opisuju detaljnu kinetiku ionskih kanala, ali zadržavaju ključne elemente pobudljivosti: prag, generiranje šiljka, resetiranje i oporavak [3, 15, 33, 34].

U kontekstu LANA modela, Hodgkin–Huxleyjev formalizam služi kao biofizička osnova za izbor minimalnih svojstava koja pojednostavljeni neuronski agent treba zadržati. Prag pobude i nagli prijelaz u šiljak odgovaraju funkcionalnom učinku brze depolarizacije, dok resetiranje i refraktornost predstavljaju pojednostavljeni opis oporavnih procesa nakon akcijskog potencijala. Na taj se način u modelu zadržava osnovni obrazac neuronskog ponašanja, prag, šiljak i oporavak, ali bez pune kinetike ionskih kanala. Takav je opis računalno jednostavniji i prikladniji za veće mreže te za ponovljive simulacije u više parametarskih režima [12, 15, 26, 33, 34].

#### 2.2.1.2. Morris–Lecar model

Morris–Lecarov model zauzima srednje mjesto između detaljnih biofizičkih modela i jednostavnijih pragovnih modela. Zadržava opis ionskih struja kroz membranu, ali smanjuje broj varijabli u odnosu na Hodgkin–Huxleyjev formalizam. Zbog toga je pogodan kada se želi analizirati osnovna dinamika pobuđivanja, prijelaz u oscilacije i tip ekscitabilnosti neurona, bez pune složenosti modela s više ionskih kanala [33, 35].

Model se najčešće zapisuje kao dvodimenzionalni sustav. Jedna varijabla je membranski potencijal  $V(t)$ , a druga je spora varijabla oporavka  $w(t)$ , koja se obično povezuje s aktivacijom kalijeve vodljivosti. U tipičnoj formulaciji model glasi:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{Ca}(V) - I_K(V, w) - I_L,$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{w_\infty(V) - w}{\tau_w(V)}$$

Ovdje je  $C_m$  membranska kapacitivnost,  $I_{\text{ext}}$  vanjska pobudna struja, a  $\phi$  parametar koji određuje brzinu oporavka. U nekim zapisima faktor  $\phi$  se izostavlja ili se uključuje u vremensku konstantu  $\tau_w(V)$ .

Ionske struje imaju isti osnovni oblik kao u drugim modelima temeljenim na vodljivostima: vodljivost pomnoženu s pogonskom silom. Najčešće se pišu kao:

$$I_{Ca}(V) = \bar{g}_{Ca} m_{\infty}(V)(V - E_{Ca}),$$

$$I_K(V, w) = \bar{g}_K w(V - E_K),$$

$$I_L = \bar{g}_L(V - E_L).$$

U izrazima  $\bar{g}_{Ca}$ ,  $\bar{g}_K$  i  $\bar{g}_L$  označavaju maksimalne vodljivosti, dok su  $E_{Ca}$ ,  $E_K$  i  $E_L$  reverzijski potencijali. Funkcija  $m_{\infty}(V)$  opisuje brzu, gotovo trenutačnu aktivaciju kalcijeve struje. Varijabla  $w(t)$  mijenja se sporije i uvodi oporavak sustava nakon pobuđivanja [26, 35].

Za stacionarne aktivacijske funkcije često se koriste sigmoidni oblici:

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh \left( \frac{V - V_1}{V_2} \right) \right],$$

$$w_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left[ 1 + \tanh \left( \frac{V - V_3}{V_4} \right) \right]$$

Funkcija  $\tau_w(V)$  određuje koliko brzo varijabla  $w$  prati promjene membranskog potencijala. Na taj se način Morris–Lecarov model može promatrati kao sustav s dvije vremenske skale. Membranski potencijal reagira brzo na ulaznu struju, dok se varijabla oporavka mijenja sporije i vraća sustav prema stabilnijem stanju. Upravo odnos tih dviju vremenskih skala određuje hoće li se pojaviti pojedinačni odgovor, ponavljano paljenje ili stabilne oscilacije [33, 35].

Morris–Lecarov model zadržava biofizički smisao ionskih struja, a pritom ostaje dovoljno jednostavan za analizu. Budući da ima dvije glavne varijable, njegova se dinamika može prikazati u faznoj ravlini. Tako se mogu analizirati nulcline, stabilne točke, granični ciklusi i prijelazi između režima aktivnosti. To ga čini korisnim za razumijevanje osnovnih mehanizama ekscitabilnosti, posebno kada nije cilj detaljno opisati oblik svakog akcijskog potencijala.

Ograničenje modela proizlazi upravo iz njegove jednostavnosti. Morris–Lecarov model ne opisuje eksplicitnu natrijevu dinamiku kao Hodgkin–Huxleyjev model, pa se ne koristi kada je potreban detaljan opis faza akcijskog potencijala. U mnogim primjenama on bolje služi kao model srednje razine: dovoljno je blizak biofizici da se može mehanistički tumačiti, ali dovoljno jednostavan da se promjene režima mogu jasno analizirati [3, 33, 35].

Za model LANA, Morris–Lecarov formalizam je koristan kao primjer kako se složena pobudljivost može svesti na odnos brze aktivacije i sporijeg oporavka. U LANA modelu taj se princip ne preuzima u obliku diferencijalnih jednačbi, nego kroz pravila agenta: prag pobude, generiranje šiljka, refraktorno stanje i oporavak funkcionalnosti. Time se zadržava osnovna ideja da mrežni režim ne ovisi samo o trenutnom ulazu, nego i o prethodnom stanju neurona. Takav je

opis jednostavniji od pune biofizičke dinamike, ali je prikladan za analizu propagacije signala, povećane ekscitabilnosti i prijelaza između mrežnih režima [15, 35].

### 2.2.1.3. Connor – Stevens model

Connor–Stevensov model proširuje Hodgkin–Huxleyjev opis neuronske pobudljivosti uvođenjem dodatnih ionskih struja koje mogu promijeniti vremenski obrazac izbijanja neurona. Osnovna logika modela ostaje ista kao u Hodgkin–Huxleyjevom formalizmu: akcijski potencijal nastaje iz dinamike membranskih struja, a ne iz unaprijed zadanog pravila okidanja. Razlika je u tome što Connor–Stevensov model, uz klasične natrijeve, kalijeve i pasivne struje curenja, uključuje i prolaznu kalijevu struju A-tipa. Ta struja može odgoditi prvi šiljak, promijeniti učestalost ponavljano izbijanja i doprinijeti adaptaciji odgovora neurona [36, 37].

Osnovna jednadžba strujne ravnoteže može se zapisati u obliku:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - (I_{Na} + I_K + I_A + I_L),$$

gdje je  $C_m$  membranska kapacitivnost,  $V(t)$  membranski potencijal, a  $I_{ext}$  vanjska pobudna struja. Struje  $I_{Na}$ ,  $I_K$  i  $I_L$  odgovaraju standardnim Hodgkin–Huxleyjevim natrijevim, kalijevim i pasivnim strujama. Dodatni član  $I_A$  predstavlja prolaznu kalijevu struju A-tipa [12,26,36].

A-struja se najčešće zapisuje kao:

$$I_A = \bar{g}_A a^p b^q (V - E_K).$$

U ovom izrazu  $\bar{g}_A$  označava maksimalnu vodljivost A-struje,  $E_K$  reverzijski potencijal za kalij,  $a(t)$  aktivacijsku varijablu, a  $b(t)$  inaktivacijsku varijablu. Eksponenti  $p$  i  $q$  ovise o konkretnoj formulaciji modela i opisuju kako se doprinos više aktivacijskih ili inaktivacijskih procesa odražava na ukupnu vodljivost kanala. Fiziološki je važno da se A-struja brzo aktivira pri depolarizaciji, ali se zatim inaktivira. Zbog toga ona djeluje kao privremena izlazna kalijeva struja koja kratko smanjuje porast pobude i mijenja vrijeme do sljedećeg šiljka [26, 37].

Kao i u Hodgkin–Huxleyjevom modelu, varijable aktivacije i inaktivacije opisuju se naponski ovisnim stacionarnim vrijednostima i vremenskim konstantama:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x}{\tau_x(V)}, \quad x \in \{m, h, n, a, b\}.$$

Na taj način model ostaje u biofizičkom okviru. Vodljivosti, reverzijski potencijali i kinetika varijabli imaju jasnu fiziološku interpretaciju. Različiti obrasci odgovora neurona nastaju zato što dodatna A-komponenta mijenja odnos brzih i sporijih procesa tijekom pobude. Time se mogu opisati odgođeno okidanje, fazični odgovor na podražaj, adaptacija i prijelaz prema složenijim obrascima izbijanja [12, 26, 37].

Connor–Stevensov model zadržava mehanističku osnovu Hodgkin–Huxleyjeva pristupa i bolje prikazuje razlike u vremenskom obrascu odgovora. Koristan je kada su adaptacija, kašnjenje prvog šiljka ili promjena učestalosti izbijanja važni za interpretaciju. Ograničenje je veća složenost modela. Uvođenje dodatnih struja povećava broj varijabli i parametara, pa kalibracija postaje zahtjevnija, a simulacije velikih mreža računalno skuplje. Zbog toga se za mrežne simulacije često

koriste jednostavniji modeli koji ne opisuju eksplicitno dodatne ionske struje, ali zadržavaju njihove funkcionalne učinke kroz prag, oporavak, refraktornost ili promjenjivu ekscitabilnost [3, 15, 33].

Connor–Stevensov model nije u modelu LANA preuzet kao puni biofizički formalizam. Njegova je važnost u tome što pokazuje kako dodatni oporavni ili adaptacijski procesi mogu promijeniti obrazac izbijanja neurona bez promjene osnovnog mehanizma pobude. Taj se uvid u LANA pristupu može koristiti na pojednostavljenoj razini: kroz refraktorno stanje, promjenu praga pobude ili smanjenje efektivne funkcionalnosti neurona nakon prethodne aktivnosti. Odgovor neurona tako ne ovisi samo o trenutnom ulazu, nego i o njegovoj kratkoj prethodnoj povijesti. Takav je opis jednostavniji od pune kinetike ionskih kanala, ali je prikladan za analizu stabilnosti mreže, povećane ekscitabilnosti i prijelaza između režima aktivnosti [15, 33, 37].

### 2.2.2. Pojednostavljeni pragovni i nelinearni modeli

U mrežnim simulacijama često nije potrebno opisivati puni oblik akcijskog potencijala ni detaljnu kinetiku ionskih kanala. Ako je cilj ispitati širenje aktivnosti, stabilnost režima aktivnosti, utjecaj mrežne topologije ili robusnost mreže, važnije je odrediti kada neuron generira šiljak i kako nakon toga ponovno postaje pobudljiv. Stoga pojednostavljeni modeli zadržavaju samo osnovne elemente neuronske pobudljivosti: integraciju ulaznih signala, prag pobude, generiranje šiljka, resetiranje i refraktorno razdoblje [3, 15, 33].

Najjednostavniji primjer takvog pristupa čine modeli iz obitelji *Integrate-and-Fire*. U njima se membranski potencijal opisuje kao varijabla koja prikuplja ulazne signale. Kada ta varijabla dosegne zadani prag, neuron generira šiljak, nakon čega se membranski potencijal vraća na početnu ili resetiranu vrijednost. U modelima s curenjem, kao što je *Leaky Integrate-and-Fire* model, membranski potencijal se bez dodatnog ulaza postupno vraća prema ravnotežnoj vrijednosti. Time se uvodi jednostavniji opis pasivnih svojstava membrane, ali bez eksplicitnog modeliranja ionskih kanala.

Ova obitelj modela ima više proširenja. Prag može biti stalan ili promjenjiv, šiljak može biti određen deterministički ili stohastički, a oporavak se može opisati refraktornim razdobljem ili dodatnom adaptacijskom varijablom. Takve varijante omogućuju da se u model uključe osnovni učinci umora, promjene pobudljivosti ili nepravilnosti paljenja, ali bez prelaska na puni biofizički opis. Zato su pragovni modeli posebno korisni kada je važna mrežna dinamika, a ne detaljan oblik pojedinačnog šiljka [3, 15, 33].

Drugu skupinu čine niskodimenzionalni nelinearni modeli ekscitabilnosti. Oni ne opisuju sve ionske struje, ali zadržavaju osnovni odnos između brze pobude i sporijeg oporavka. FitzHugh–Nagumov model jedan je od najpoznatijih primjera. U njemu se dinamika neurona može prikazati pomoću dvije varijable: jedne koja opisuje pobuđivanje i druge koja opisuje oporavak. Takav zapis omogućuje analizu fazne ravnine, stabilnih stanja i prijelaza između mirovanja i oscilatorne aktivnosti [13, 14].

Izhikevichev model povezuje neke prednosti pragovnih i nelinearnih modela. S jedne strane, koristi prag i resetiranje, što ga čini računalno učinkovitim. S druge strane, nelinearna dinamika prije šiljka i varijabla oporavka omogućuju mu da prikaže različite obrasce neuronskog izbijanja, uključujući toničko paljenje, fazični odgovor, adaptaciju i složenije obrasce aktivnosti. Zbog toga je posebno koristan u velikim mrežama u kojima je važno uključiti heterogenost neuronskog ponašanja, ali bez velike računalne cijene [16, 34].

Za ovu disertaciju pojednostavljeni pragovni i nelinearni modeli važni su jer pokazuju kako se osnovna svojstva pobudljivosti mogu prenijeti u mrežni model bez punog opisa ionske dinamike. LANA model slijedi taj princip. Neuronski agent opisuje se kroz prag pobude, refraktorno stanje, prijenos signalnog događaja i promjenu funkcionalnosti pod utjecajem lokalnog okoliša. Takav opis nije zamjena za detaljne biofizičke modele, nego izbor razine opisa koja omogućuje analizu propagacije signala, povećane ekscitabilnosti i lokalne lezije u prostorno organiziranoj mreži.

#### 2.2.2.1. Integrate-and-Fire model

Modeli iz obitelji *Integrate-and-Fire* temelje se na jednostavnoj pretpostavci: za mnoge mrežne probleme nije potrebno detaljno opisati oblik akcijskog potencijala. Dovoljno je opisati kako neuron prikuplja ulaze, kada prelazi prag pobude i kako se nakon šiljka vraća u stanje u kojem može ponovno reagirati. Zbog toga se neuron u ovim modelima opisuje malim brojem varijabli, najčešće membranskim potencijalom  $V(t)$ . Šiljak se ne opisuje kao kontinuirani valni oblik, nego kao diskretni događaj koji nastaje kada membranski potencijal dosegne prag. Nakon toga slijedi resetiranje potencijala i, u mnogim varijantama, refraktorno razdoblje [15, 33].

Najčešće korištena varijanta je *Leaky Integrate-and-Fire* model. U njemu se neuron može promatrati kao jednostavan membranski element s curenjem prema ravnotežnom potencijalu. Osnovna jednačba glasi:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + I(t).$$

Ovdje je  $C_m$  membranska kapacitivnost,  $g_L$  vodljivost curenja,  $E_L$  ravnotežni potencijal, a  $I(t)$  ukupni ulaz u neuron, koji može uključivati sinaptičke i vanjske struje. Član  $-g_L(V - E_L)$  opisuje pasivno vraćanje membranskog potencijala prema ravnotežnoj vrijednosti.

Pravilo generiranja šiljka uvodi se odvojeno od diferencijalne jednačbe. Ako membranski potencijal dosegne prag,

$$V(t^-) \geq V_{th},$$

registrira se šiljak u vremenu  $t$ . Nakon toga se membranski potencijal postavlja na vrijednost resetiranja,

$$V \leftarrow V_{reset},$$

a neuron može ući u refraktorno razdoblje  $\tau_{ref}$ , tijekom kojeg ne može ponovno generirati šiljak [15, 33].

Unutar ove obitelji postoji više varijanti. Osnovni *Integrate-and-Fire* model opisuje idealnu integraciju ulaza bez curenja. *Leaky Integrate-and-Fire* dodaje pasivno curenje i time daje stabilniji opis membranske dinamike. Stohastičke varijante uključuju šum ili slučajne ulaze, što omogućuje opis varijabilnosti paljenja. *Exponential Integrate-and-Fire* uvodi eksponencijalni član koji bolje opisuje nagli početak šiljka. *Adaptive Exponential Integrate-and-Fire* dodatno uvodi varijablu adaptacije, pa može opisati smanjenje učestalosti paljenja tijekom trajnog podražaja. *Quadratic Integrate-and-Fire* i srodni theta-neuron predstavljaju jednostavne nelinearne forme koje su korisne za analizu ekscitabilnosti i prijelaza u ponavljano paljenje [15, 33, 38].

Prednost ovih modela je računalna učinkovitost. Mogu se koristiti u velikim mrežama i u ponovljenim simulacijama s različitim parametrima, bez velikog računalnog opterećenja. Istodobno zadržavaju osnovne funkcionalne elemente neuronske aktivnosti: integraciju ulaza, prag, šiljak, resetiranje, refraktornost i, u proširenim modelima, adaptaciju. Zbog toga se IF i LIF modeli često koriste u teorijskim studijama mrežnih režima, uključujući modele uravnotežene ekscitacije i inhibicije te asinkrono-nepravilne aktivnosti [30–33].

Ograničenja su također jasna. Šiljak je u ovim modelima događaj bez realističnog valnog oblika. Detaljni biofizički procesi, poput kinetike ionskih kanala, opisani su samo posredno kroz nekoliko parametara. Zbog toga je njihova veza s konkretnim ionskim mehanizmima slabija nego u modelima temeljenim na membranskim vodljivostima. IF modeli su zato najprikladniji kada je istraživačko pitanje usmjereno na mrežnu dinamiku, propagaciju, sinkronizaciju, robusnost ili učinak topologije, a manje kada je cilj ispitati ulogu specifične ionske struje [3, 15, 33, 34].

Za model LANA, pragovni modeli daju osnovu za opis ponašanja neuronskog agenta. Interno stanje pobude u LANA modelu ima ulogu sličnu membranskom potencijalu: ažurira se na temelju sinaptičkih ulaza, lokalnih signalnih događaja i stanja okolišnog polja. Prag određuje kada agent generira šiljak, dok resetiranje i refraktornost predstavljaju pojednostavljeni opis oporavka nakon aktivnosti. Ako je potrebno uključiti sporiju promjenu pobudljivosti, ona se može opisati dodatnim pravilom adaptacije ili promjenom efektivne funkcionalnosti neurona. Na taj se način zadržava osnovna logika pragovnog modela, ali se ona proširuje na prostorno eksplicitnu mrežu s lokalnim prijenosom signala i okolišnom modulacijom [15, 33, 38].

#### 2.2.2.2. FitzHugh–Nagumo model

FitzHugh–Nagumov model jedan je od najpoznatijih pojednostavljenih modela neuronske pobudljivosti. Model svodi osnovnu logiku Hodgkin–Huxleyjeva formalizma na dvije varijable: brzu pobudu i sporiju oporavak. Model ne opisuje detaljnu elektrofiziologiju ionskih kanala, nego zadržava ono što je važno za ekscitabilno ponašanje: prag, nagli odgovor na dovoljno jak podražaj i povratak u stanje mirovanja [12–14, 33].

Najčešće se zapisuje u bezdimenzijskoj (kanonskoj) formi s brzom varijablom pobude  $v(t)$  i sporom varijablom oporavka  $w(t)$  :

$$\frac{dv}{dt} = v - \frac{v^3}{3} - w + I_{\text{ext}},$$

$$\frac{dw}{dt} = \varepsilon(v + a - bw)$$

gdje je  $v(t)$  predstavlja brzu varijablu pobude, a  $w(t)$  sporiju varijablu oporavka. Član  $I_{\text{ext}}$  označava vanjski podražaj ili efektivni ulaz u sustav. Parametar  $\varepsilon$  određuje razliku vremenskih skala; kada je  $\varepsilon \ll 1$ , pobuda se mijenja brzo, dok je oporavak sporiji. Parametri  $a$  i  $b$  utječu na položaj i oblik oporavne dinamike te time na tip odgovora sustava. U literaturi postoje različiti, ali ekvivalentni zapisi ovog modela. Njihova zajednička ideja ostaje ista: jedna varijabla opisuje brzo pobuđivanje, a druga sporiju oporavak [13, 14, 33].

FitzHugh–Nagumov model posebno je koristan jer se njegova dinamika može jasno prikazati u faznoj ravnini. U faznoj ravnini  $(v, w)$ ,  $v$ -nulkline, definirana uvjetom  $dv/dt = 0$ , ima oblik kubične krivulje, dok je  $w$ -nulkline, definirana uvjetom  $dw/dt = 0$ , pravac u standardnom

kanonskom zapisu modela. Njihov međusobni položaj i presjeci određuju ravnotežna stanja te pomažu objasniti pragovno i ekscitabilno ponašanje sustava. Kada je podražaj dovoljno jak, sustav napušta područje mirovanja i prolazi kroz veliki ekscitacijski izlet prije nego što se vrati prema stabilnom stanju [13, 33].

Kada je potrebno opisati i prostorno širenje pobude, FitzHugh–Nagumov model može se proširiti u reakcijsko-difuzijski oblik. U najjednostavnijoj varijanti difuzijski član dodaje se pobudnoj varijabli:

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= v - \frac{v^3}{3} - w + I_{\text{ext}} + D\nabla^2 v, \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \varepsilon(v + a - bw).\end{aligned}$$

Parametar  $D$  određuje jačinu prostornog širenja pobude. Ovakav zapis koristi se za analizu valova aktivnosti, njihova širenja, gašenja ili održavanja u ekscitabilnim medijima [25]. Zbog toga je FitzHugh–Nagumov model važan ne samo kao model pojedinačne pobudljive jedinice, nego i kao jednostavan okvir za razumijevanje prostorne propagacije aktivnosti.

Prednost ovog modela je njegova jednostavnost. S malim brojem varijabli može prikazati pragovito ponašanje, oporavak, oscilacije i prijelaze između različitih režima aktivnosti. Zbog toga je prikladan za analizu stabilnosti i promjena režima, posebno kada nije cilj detaljno opisati ionske struje. Njegovo ograničenje proizlazi iz iste jednostavnosti. Parametri su efektivni i nemaju uvijek izravnu vezu s pojedinačnim ionskim kanalima. Oblik akcijskog potencijala nije biofizički rekonstruiran, nego je prikazan kao dinamički izlet sustava. Zato je FitzHugh–Nagumov model najkorisniji kada je fokus na pragu, oporavku, oscilacijama i prostornom širenju aktivnosti, dok su za detaljna pitanja o ionskim mehanizmima prikladniji modeli temeljeni na membranskim vodljivostima [12–14, 33].

FitzHugh–Nagumov model je važan kao primjer kako se složena pobudljivost može opisati kroz odnos brze pobude i sporijeg oporavka. LANA ne preuzima FitzHugh–Nagumove jednadžbe u punom obliku. Ipak, zadržava istu osnovnu logiku na razini agentskih pravila: neuron integrira ulaze, prelazi prag pobude, generira šiljak i zatim prolazi kroz oporavak ili refraktorno stanje. Na taj način adaptacija i refraktornost nisu samo tehnička pravila modela, nego pojednostavljeni opis dvije vremenske komponente neuronskog odgovora. To omogućuje da se u većoj mreži ispituju stabilno mirovanje, povećana ekscitabilnost i širenje aktivnosti, bez potrebe za detaljnim opisom ionske dinamike [13, 14, 33].

### 2.2.2.3. Izhikevich model

Izhikevichev model razvijen je kao računalno učinkovit model neuronskog izbijanja koji zadržava jednostavnost pragovnih modela, ali uvodi nelinearnu dinamiku prije nastanka šiljka. Model ne pokušava detaljno rekonstruirati biofizički oblik akcijskog potencijala. Njegova je prednost u tome što s dvije varijable i malim brojem parametara može prikazati različite obrasce neuronske aktivnosti, uključujući toničko izbijanje, fazični odgovor, adaptaciju i složenije obrasce poput izbijanja u rafalima (*bursting* aktivnosti) [16, 34].

Standardni oblik modela zapisuje se kao sustav dviju jednadžbi:

$$\frac{dv}{dt} = 0,04v^2 + 5v + 140 - u + I(t),$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u).$$

Ovdje je  $v(t)$  efektivni membranski potencijal,  $u(t)$  varijabla oporavka, a  $I(t)$  ukupni ulaz u neuron, koji može uključivati vanjske i sinaptičke doprinose. Varijabla  $u$  predstavlja ukupni učinak sporijih procesa koji smanjuju pobudljivost nakon prethodne aktivnosti. Time model zadržava osnovnu razliku između brze promjene pobude i sporijeg oporavka [16].

Nastanak šiljka uvodi se pravilom praga i resetiranja. Kada membranski potencijal dosegne zadanu vršnu vrijednost, najčešće  $v_{\text{peak}} = 30$ , provodi se resetiranje:

$$\text{ako } v \geq v_{\text{peak}}, \text{ tada } \begin{cases} v \leftarrow c, \\ u \leftarrow u + d. \end{cases}$$

Parametar  $c$  određuje vrijednost na koju se membranski potencijal vraća nakon šiljka, dok  $d$  određuje porast oporavne varijable nakon izbijanja. Na taj se način nakon svakog šiljka uvodi kratkoročna promjena stanja neurona, što može utjecati na učestalost sljedećih šiljaka i oblik odgovora na podražaj [16, 34].

Parametri  $a$ ,  $b$ ,  $c$  i  $d$  određuju tip neuronskog odgovora. Parametar  $a$  postavlja vremensku skalu oporavka: manja vrijednost znači sporiji oporavak, a veća brži povratak prema ravnoteži. Parametar  $b$  određuje koliko je varijabla oporavka osjetljiva na promjene membranskog potencijala. Parametri  $c$  i  $d$  opisuju stanje neurona neposredno nakon šiljka, odnosno resetiranje napona i promjenu oporavne varijable. Kombinacijom tih parametara model može reproducirati različite obrasce izbijanja bez uvođenja velikog broja ionskih struja i dodatnih varijabli [16, 34].

U metodološkom smislu, Izhikevichev model pokazuje da za mnoge mrežne simulacije nije potrebno birati između vrlo detaljnog biofizičkog modela i potpuno jednostavnog pragovnog modela. Moguće je zadržati prag i resetiranje, ali dodati dovoljno nelinearne dinamike da se dobije raznoliko i biološki uvjerljivije ponašanje neurona. Zbog toga je model koristan u velikim mrežama u kojima je važno uključiti heterogenost neuronskih odgovora, ali bez velikog računalnog troška [16, 34].

Glavno ograničenje modela je u tome što njegovi parametri nemaju izravnu vezu s pojedinačnim ionskim kanalima i membranskim vodljivostima. Varijabla  $u$  može se tumačiti kao ukupni učinak oporavnih procesa, ali ne predstavlja jednu konkretnu ionsku struju. Zbog toga Izhikevichev model nije prikladan kada je cilj ispitati detaljnu ulogu pojedinog ionskog kanala ili precizno rekonstruirati oblik akcijskog potencijala. Njegova je uloga drugačija: omogućuje funkcionalan i računalno učinkovit opis različitih obrazaca paljenja neurona u mrežnim simulacijama [16, 34].

Izhikevichev je pristup važan jer pokazuje kako se prag, resetiranje i oporavak mogu povezati s jednostavnom nelinearnom dinamikom. LANA ne mora preuzeti Izhikevicheve jednadžbe u punom obliku da bi zadržala tu osnovnu logiku. Interno stanje pobude neuronskog agenta može se promatrati kao varijabla koja prikuplja ulaze i prelazi prag, dok refraktorno stanje, promjenjivi prag ili promjena funkcionalnosti mogu imati ulogu sporijeg oporavka nakon aktivnosti. Na taj se način odgovor neurona povezuje i s njegovim prethodnim stanjem, a ne samo s trenutnim ulazom. Takav je opis dovoljno jednostavan za prostorno eksplicitne mrežne

simulacije, a ipak omogućuje analizu povećane ekscitabilnosti, adaptacije i prijelaza između režima aktivnosti [16, 34].

### 2.3. Modeli neuronskih populacija i neuronskih polja

Kada se istraživanje ne usmjerava na pojedinačni neuron, nego na aktivnost većih neuronskih sklopova, mijenja se i razina modeliranja. U tom slučaju nije nužno pratiti svaki pojedinačni šiljak. Umjesto toga prate se veličine koje opisuju zajedničko ponašanje populacije, kao što su srednja frekvencija izbijanja, prosječni postsinaptički potencijal ili srednja sinaptička struja. Pojedinačna svojstva neurona pritom se ne zanemaruju, nego se njihova aktivnost sažima u populacijske veličine kako bi se lakše analizirali obrasci na razini mreže. Takvi modeli posebno su korisni za proučavanje oscilacija, multistabilnosti, prijelaza između režima i prostornog širenja aktivnosti [33, 39].

Ova razina opisa važna je i zbog veze s makroskopskim signalima. EEG i MEG ne odražavaju aktivnost jedne stanice, nego zajedničku aktivnost većih neuronskih populacija. Zbog toga populacijski modeli mogu poslužiti kao prijelaz između mikroskopskih modela pojedinačnih neurona i makroskopskih obrazaca koji se opažaju eksperimentalnim metodama [17–20].

U literaturi se najčešće razlikuju dvije blisko povezane skupine modela. Prvu čine modeli neuronskih masa (engl. *neural mass models*). U njima se jedna populacija, ili nekoliko međusobno povezanih populacija, opisuje malim brojem varijabli. Takav pristup često uključuje odvojene ekscitatorne i inhibitorne populacije te omogućuje analizu ukupne aktivnosti bez eksplicitnog prikaza svakog pojedinačnog neurona.

Drugu skupinu čine modeli neuronskih polja (engl. *neural field models*), koji populacijsku dinamiku proširuju na prostornu dimenziju. Umjesto da aktivnost promatraju isključivo kao vremensku promjenu jedne populacije, modeli neuronskih polja opisuju kako se ona tijekom vremena mijenja unutar kontinuiranog ili diskretiziranog kortikalnog sloja [17–20]. Zato su posebno korisni za opis valova aktivnosti, prostorne sinkronizacije i prijelaza između lokalnog i šireg širenja pobude.

Za ovu su disertaciju ovi modeli važni jer pokazuju kako se neuronska aktivnost može opisati na razini kolektivne dinamike. Ipak, populacijski modeli i modeli neuronskih polja često ne prikazuju eksplicitno pojedinačne elemente mreže, lokalnu heterogenost, signalne događaje i prostorno ograničene promjene funkcionalnosti. Upravo zbog toga se u modelu LANA koristi pristup temeljen na agentima. Tako se zadržava mogućnost praćenja pojedinačnih neuronskih agenata i lokalnih interakcija, ali se istodobno mogu analizirati obrasci koji nastaju na razini cijele mreže.

#### 2.3.1. Modeli neuronskih masa (engl. *neural mass models*)

Modeli neuronskih masa opisuju aktivnost veće skupine neurona pomoću malog broja agregiranih varijabli. Umjesto da se prati svaki pojedinačni šiljak, modelira se prosječno stanje populacije, na primjer srednji postsinaptički potencijal, srednja sinaptička struja ili prosječna stopa izbijanja. Takav je pristup koristan kada je cilj razumjeti ukupnu dinamiku populacije, a ne detaljan odgovor svakog neurona.

U osnovnom obliku pretpostavlja se da populacija ima unutarnje stanje  $v(t)$ , koje može predstavljati prosječni postsinaptički potencijal ili srodnu agregiranu veličinu. Izlaz populacije tada se opisuje kao prosječna stopa izbijanja  $r(t)$ , koja ovisi o tom stanju:

$$r(t) = S(v(t)),$$

gdje je  $S(v(t))$  najčešće sigmoidna funkcija. Ona opisuje prijelaz od slabe aktivnosti pri niskim vrijednostima  $v(t)$  prema većoj stopi izbijanja kada se populacija približi području pobude. Time se u model uvodi nelinearnost koja proizlazi iz postojanja praga aktivacije pojedinačnih neurona. Iako se aktivnost usrednjava na razini populacije, odgovor populacije ne mora biti linearan [33].

Modeli neuronskih masa omogućuju opis kolektivne dinamike uz mali broj varijabli. Zbog toga su korisni za analizu oscilacija, stabilnih i nestabilnih režima, prijelaza između stanja aktivnosti te odnosa između ekscitatornih i inhibitornih populacija. Takvi se modeli često koriste i kada se modelirana populacijska aktivnost želi povezati s makroskopskim signalima, poput EEG-a i MEG-a, jer ti signali također odražavaju agregiranu aktivnost većih neuronskih populacija [17–20, 33].

Ograničenje ovog pristupa je gubitak pojedinačnih detalja. Model neuronske mase ne prikazuje prostorni položaj svakog neurona, lokalnu heterogenost ni pojedinačne putanje širenja signala. Prikladan je stoga za opis ukupnog ponašanja populacije, ali manje za pitanja u kojima su važni diskretni elementi, lokalna oštećenja, prostorna regrutacija ili učinak lokalnog okoliša. Upravo ta razlika je važna za ovu disertaciju, jer LANA model zadržava pojedinačne neuronske agente i lokalne interakcije, dok istodobno omogućuje analizu obrazaca koji nastaju na razini cijele mreže.

#### 2.3.1.1. Wilson–Cowanov model

Wilson–Cowanov model jedan je od najpoznatijih modela neuronskih masa. Njime se aktivnost većeg neuronskog sklopa opisuje preko dvije međusobno povezane populacije: ekscitatorne i inhibitorne. Umjesto da se prate pojedinačni neuroni i njihovi šiljci, model opisuje prosječnu aktivnost populacija i njihovu povratnu vezu. Posebno koristan za analizu stabilnih stanja, oscilacija i prijelaza između različitih režima aktivnosti [17, 33].

U jednoj pojednostavljenoj formi, dinamika ekscitatorne aktivnosti  $E(t)$  i inhibitorne aktivnosti  $I(t)$  može se zapisati kao:

$$\begin{aligned}\tau_E \frac{dE}{dt} &= -E + S_E(w_{EE}E - w_{EI}I + P_E), \\ \tau_I \frac{dI}{dt} &= -I + S_I(w_{IE}E - w_{II}I + P_I),\end{aligned}$$

gdje su  $\tau_E, \tau_I$  vremenske konstante ekscitatorne i inhibitorne populacije, parametri  $w_{EE}, w_{EI}, w_{IE}$  i  $w_{II}$  predstavljaju efektivne jakosti veza između populacija,  $P_E, P_I$  vanjski ulazi, a  $S_E, S_I$  nelinearne funkcije odaziva koje pretvaraju ukupni ulaz u prosječnu aktivnost populacije.

Wilson–Cowanov model već s malim brojem varijabli prikazuje različite oblike kolektivne dinamike. Ovisno o parametrima, sustav može prijeći u stabilno stanje, oscilatorni režim ili

pokazati multistabilnost. Takvo ponašanje važno je za razumijevanje kako se odnos između pobude i inhibicije može odraziti na ukupnu aktivnost mreže. Na primjer, promjena jakosti ekscitatornih ili inhibitornih veza može pomaknuti sustav iz mirnog režima prema ritmičkoj ili pojačanoj aktivnosti [17, 33].

Ovaj je model važan i zato što jasno pokazuje da se složena mrežna dinamika ne mora uvijek opisivati na razini pojedinačnih neurona. Ponekad je dovoljno pratiti prosječnu aktivnost ekscitatorne i inhibitorne populacije kako bi se razumjeli osnovni prijelazi između režima. Ipak, takav pristup ne prikazuje prostorni položaj pojedinačnih elemenata, lokalnu propagaciju signala niti heterogenost pojedinačnih neurona. Zbog toga je Wilson–Cowanov model prikladan za opis ukupne populacijske dinamike, dok je za pitanja lokalnog širenja aktivnosti i prostorno ograničenih promjena potrebna drugačija razina opisa.

U kontekstu ove disertacije, Wilson–Cowanov model je važan kao referentni primjer populacijskog opisa ekscitatorno-inhibitorne dinamike. LANA model ne preuzima Wilson–Cowanove jednačbe u punom obliku, ali se nadovezuje na istu osnovnu ideju da ravnoteža pobude, inhibicije i povratnih veza određuje mrežni režim. Razlika je u tome što LANA zadržava pojedinačne neuronske agente, lokalne signalne događaje i okolišno polje, pa omogućuje analizu prostorne propagacije i lokalnih promjena funkcionalnosti koje modeli neuronskih masa obično ne prikazuju eksplicitno.

### 2.3.1.2. Jansen–Rit model

Jansen–Ritov model jedan je od najpoznatijih modela neuronskih masa za opis lokalne kortikalne dinamike i ritmova koji se mogu usporediti s EEG signalom. Model polazi od ideje da se aktivnost lokalnog kortikalnog sklopa može prikazati kroz međudjelovanje nekoliko populacija, najčešće piramidalnih stanica, ekscitatornih interneurona i inhibitornih interneurona. Umjesto pojedinačnih šiljaka, model opisuje prosječne postsinaptičke potencijale i prosječne stope izbijanja populacija [18, 33].

Jedan od osnovnih elemenata Jansen–Ritova pristupa jest opis sinaptičkog odziva kao linearnog filtera. Ako je  $y(t)$  postsinaptički potencijal, a  $S(v(t))$  prosječna stopa izbijanja koja pobuđuje sinaptički filter, tada se u pojednostavljenom obliku može zapisati:

$$\frac{d^2y}{dt^2} = AaS(v) - 2a\frac{dy}{dt} - a^2y,$$

gdje  $A$  označava efektivnu amplitudu postsinaptičkog odziva, a  $a$  vremenski parametar koji određuje brzinu sinaptičke dinamike. Funkcija  $S(v)$  pretvara prosječni membranski potencijal ili populacijsku aktivaciju u prosječnu stopu izbijanja. U potpunijem Jansen–Ritovu modelu ovakvi se sinaptički operatori koriste za više međusobno povezanih populacija. Za ekscitatorne i inhibitorne doprinose mogu se koristiti različite amplitude i vremenske konstante, primjerice  $A$ ,  $a$  za ekscitatorni dio i  $B$ ,  $b$  za inhibitorni dio [18, 33].

Izlaz modela često se tumači kao prosječna aktivnost piramidalne populacije, odnosno kao razlika između ekscitatornih i inhibitornih postsinaptičkih doprinosa koji dolaze na piramidalne stanice. Zbog toga je Jansen–Ritov model posebno važan u kontekstu EEG-a. Ne opisuje signal elektrode izravno, ali daje populacijsku varijablu koja se može povezati s ritmičkom aktivnošću lokalnog kortikalnog sklopa [18, 33].

Prednost modela neuronskih masa, uključujući Wilson–Cowanov i Jansen–Ritov model, jest mali broj varijabli. Takvi modeli omogućuju analizu stabilnosti, oscilacija, multistabilnosti i prijelaza između režima aktivnosti. Simulacije su računalno lake, pa su pogodne za ispitivanje učinka parametara, vanjskih ulaza i promjena u odnosu između pobudnih i inhibitornih doprinosa [17, 18, 33, 39].

Njihovo ograničenje je u tome što ne prikazuju pojedinačne neurone i lokalne putanje širenja aktivnosti. Heterogenost pojedinih stanica, diskretni šiljci, topologija na razini pojedinačnih veza i lokalna oštećenja uglavnom su sažeti u efektivne parametre. Zbog toga isti populacijski obrazac može nastati iz više različitih mikroskopskih mehanizama. Interpretacija modela zato zahtijeva oprez, posebno kada se iz agregatnog signala želi zaključivati o lokalnim procesima u mreži [17, 18, 33, 39].

U kontekstu ove disertacije, modeli neuronskih masa služe kao referentni okvir za razumijevanje agregatnog ponašanja mreže. Iz LANA simulacija mogu se izračunati populacijske veličine, poput ukupne stope šiljaka u vremenu, prosječne pobude, prosječnog stanja okolišnog polja ili promjena funkcionalnosti mreže. Takve veličine mogu se usporediti s načinom na koji Wilson–Cowanov ili Jansen–Ritov model opisuju populacijske režime. Pritom LANA model ne treba pretvoriti u kontinuirani model neuronske mase. Njegova prednost je u tome što zadržava pojedinačne agente, lokalne signalne događaje i prostornu strukturu, a ipak omogućuje izdvajanje agregatnih mjera koje su korisne za usporedbu s populacijskim opisima [17, 18, 33].

### 2.3.2. Modeli neuronskih polja (engl. neural field models)

Modeli neuronskih polja (*neural field models*) nastaju kada se populacijska ideja proširi u prostor. Umjesto jedne ili nekoliko varijabli koje opisuju cijelu populaciju, uvodi se polje aktivnosti  $u(x, t)$ , koje ovisi o položaju  $x$  i vremenu  $t$ . U tom pristupu neuronska se aktivnost promatra kao prostorno organiziran proces. Aktivnost se tada ne mijenja samo u vremenu, nego i kroz prostornu domenu koja može predstavljati kortikalni sloj ili njegov pojednostavljeni model [19, 20, 39]. U modelima neuronskih polja lokalne interakcije i domet veza imaju ključnu ulogu. Ovisno o parametrima, pobuda se može zadržati lokalno, oblikovati stabilan lokalizirani obrazac ili se širiti prostorom kao val. Zbog toga su ovi modeli posebno korisni za proučavanje prostorne propagacije aktivnosti, valova pobude, stabilnih prostornih obrazaca i prijelaza između različitih režima aktivnosti [20, 39–41]. Za ovu je disertaciju bitno da modeli neuronskih polja dobro opisuju prostor i valne obrasce, ali najčešće rade s prosječnim veličinama, poput srednje aktivnosti ili stope izbijanja. Pojedinačni šiljci, heterogenost neurona i lokalne diskretne putanje signala obično nisu eksplicitno prikazani.

Klasični oblik jednadžbe neuronskog polja često se zapisuje u integralnom obliku, poznatom iz Amarijeva pristupa. U njemu prostorna povezanost ulazi preko jezgre  $W(x - x')$ , koja opisuje kako aktivnost iz položaja  $x'$  utječe na aktivnost u položaju  $x$ :

$$\tau \frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = -u(x, t) + \int_{\Omega} W(x - x') f(u(x', t)) dx' + I(x, t),$$

gdje je  $\tau$  vremenska konstanta,  $u(x, t)$  aktivnost polja u položaju  $x$ , a  $I(x, t)$  vanjski ulaz. Funkcija  $f$  predstavlja nelinearni odaziv populacije, slično sigmoidnoj funkciji u modelima neuronskih masa. Jezgra  $W(x - x')$  opisuje prostorni doseg i jakost interakcije između dijelova polja. Njezin oblik određuje hoće li prevladati lokalna pobuda, šira propagacija, inhibicija ili složeniji prostorni obrazac [19, 20].

U ovom zapisu jasno se vidi razlika u odnosu na modele neuronskih masa. Aktivnost u jednoj točki prostora ne ovisi samo o lokalnom stanju, nego i o doprinosima iz drugih dijelova domene. Zbog toga izbor jezgre povezanosti ima veliku ulogu. Širina jezgre, odnos pobudnih i inhibitornih dijelova te moguća asimetrija povezanosti mogu promijeniti stabilnost sustava i oblik prostornih obrazaca koji nastaju.

U literaturi o neuronskim poljima često se razmatraju dvije skupine fenomena. Prvu čine lokalizirana stanja aktivnosti, često nazvana *bump* stanja. U njima se povećana aktivnost održava u ograničenom dijelu prostora. Takva rješenja koriste se kao jednostavan matematički opis trajne lokalne reprezentacije, primjerice u modelima prostorne ili radne memorije. Drugu skupinu čine valovi i prostorni obrasce, uključujući putujuće valove, spiralne obrasce i prijelaze između lokalizirane i šire propagacije aktivnosti. Ti fenomeni važni su jer daju formalni opis uvjeta u kojima se pobuda kroz tkivo širi, zaustavlja ili održava [20, 40, 41]. Kada je potreban jednostavniji lokalni opis širenja, integralni modeli neuronskih polja mogu se u posebnim uvjetima aproksimirati reakcijsko-difuzijskim jednadžbama. Tada se prostorni utjecaj zapisuje preko difuzijskog člana:

$$\tau \frac{\partial u}{\partial t} = -u + f(u) + D \nabla^2 u + I(x, t).$$

U ovom izrazu  $D$  označava efektivni koeficijent prostornog širenja, a  $\nabla^2 u$  opisuje lokalnu prostornu promjenu aktivnosti. Takav je zapis blizak općim modelima ekscitabilnih medija i koristan je za analizu valova, gašenja aktivnosti i stabilnosti prostornih obrazaca [20, 25].

U modelima neuronskih polja prostor izravno ulazi u matematički opis. Time se mogu sustavno analizirati valovi aktivnosti, stabilna lokalizirana stanja i prijelazi između režima. Ujedno su takvi modeli računalno povoljniji od mreža s velikim brojem detaljno opisanih pojedinačnih neurona, jer rade s poljem prosječne aktivnosti. Njihovo ograničenje je upravo u tom sažimanju. Diskretni šiljci, heterogenost pojedinačnih neurona, lokalna topologija i specifične putanje propagacije obično se ne vide izravno. Osim toga, izbor jezgre povezanosti  $W$  i nelinearne funkcije  $f$  može imati više opravdanih oblika, pa interpretacija parametara uvijek ovisi o konkretnom modelu i dostupnim podacima [19, 20, 39–41].

Neuronska polja služe kao važna referenca za prostorne fenomene u modelu LANA. Ona pokazuju kako se valovi, lokalizirana aktivnost i prijelazi režima mogu opisati na kontinuiranoj razini. LANA, s druge strane, polazi od diskretnih neuronskih agenata, lokalnih signalnih događaja i okolišnog polja. Zbog toga omogućuje praćenje pojedinačnih putanja propagacije i lokalnih promjena funkcionalnosti. Veza između ta dva pristupa može se uspostaviti agregiranjem LANA simulacija u prostorne mape aktivnosti  $u(x, t)$ , primjerice brojem šiljaka ili prosječnom pobudom po prostornim područjima. Takvo agregiranje omogućuje usporedbu diskretne dinamike agenata s kontinuiranim opisom neuronskog polja, bez pretpostavke da jedan pristup treba zamijeniti drugi [20, 25, 40].

## 2.4. Formalni, stohastički i višerazinski modeli

Osim izbora razine na kojoj se opisuje neuron ili mreža, važno je odrediti kako model tretira varijabilnost, sinkronizaciju i promjene veza kroz vrijeme. Neuronska aktivnost nije potpuno deterministička. Fluktuacije se pojavljuju na više razina, od otvaranja ionskih kanala i sinaptičkog oslobađanja neurotransmitera do pozadinske aktivnosti mreže. Istodobno, kolektivni ritmovi mogu

nastati iz međudjelovanja velikog broja spregnutih jedinica, dok plastičnost uvodi sporije promjene koje mijenjaju učinkovitost prijenosa i funkcionalnu organizaciju mreže.

#### 2.4.1. Stohastički modeli neuronske aktivnosti

Varijabilnost je stalno prisutna u neuronskim sustavima. Ionski kanali ne otvaraju se potpuno deterministički, sinaptičko oslobađanje neurotransmitera može varirati od događaja do događaja, a neuronske mreže primaju stalne pozadinske ulaze. Zbog toga isti nominalni podražaj ne mora uvijek proizvesti potpuno isti odgovor. Stohastički modeli uvode takvu varijabilnost kroz šum u jednadžbama ili kroz probabilistička pravila generiranja šiljaka [33].

U općem obliku, šum se može uvesti kao dodatni član u dinamici membranskog potencijala:

$$dV = F(V, t)dt + \sigma dW_t,$$

gdje  $F(V, t)$  predstavlja deterministički dio dinamike, primjerice LIF model ili neki drugi reducirani opis membrane. Parametar  $\sigma$  predstavlja jačinu šuma, dok je  $W_t$  Wienerov proces, odnosno standardni matematički zapis za slučajne fluktuacije u vremenu. Takav oblik modela koristan je kada se želi analizirati raspodjela vremena do praga, varijabilnost nizova šiljaka i stabilnost režima u prisutnosti fluktuacija [33].

Stohastički modeli omogućuju statističko tumačenje neuronskog odgovora. Umjesto da se zaključak temelji na jednoj determinističkoj simulaciji, promatra se raspodjela ishoda kroz više ponavljanja. To je važno kod pragovnih procesa, jer mala fluktuacija može promijeniti trenutak prelaska praga ili čak odlučiti hoće li se šiljak pojaviti. Takav pristup omogućuje i procjenu robusnosti modela: ako se isti obrazac pojavljuje kroz više realizacija, vjerojatnije je da proizlazi iz pravila modela, a ne iz jedne slučajne konfiguracije. Ograničenje stohastičkog pristupa je složenija analiza rezultata. Ishodi se moraju promatrati kroz srednje vrijednosti, varijance, intervale pouzdanosti ili druge statističke mjere. Osim toga, interpretacija može ovisiti o tome gdje je šum uveden: u ulaznu struju, prag pobude, sinaptički prijenos, prostorni položaj ili neko drugo pravilo modela. Zato je u simulacijama važno jasno navesti izvor stohastičnosti, raspon parametara i broj ponavljanja [33].

U modelu LANA stohastičnost se može pojaviti kroz inicijalnu heterogenost agenata, raspored neurona u prostoru, lokalne interakcije i eventualne slučajne komponente u prijenosu signala. Zbog toga je važno da se rezultati ne tumače na temelju jedne simulacije. Usporedba režima S1, S2 i S3 treba uključiti više realizacija, kontrolu početnih uvjeta i provjeru stabilnosti dobivenih obrazaca. Na taj se način može razlikovati promjena koja stvarno proizlazi iz režima modela od promjene koja nastaje zbog slučajne inicijalizacije ili lokalne fluktuacije [21–23, 33].

#### 2.4.2. Formalni matematički modeli i sinkronizacija

Kada se aktivnost neurona ili neuronskih populacija može opisati kao oscilatorna, korisno je analizirati ne samo amplitudu aktivnosti, nego i odnos faza između pojedinih elemenata. Sinkronizacija tada označava stupanj u kojem više jedinica usklađuje svoju fazu kroz vrijeme. Takav opis ne mora prikazivati sve biofizičke detalje neuronske aktivnosti, ali može jasno pokazati kada mreža prelazi iz neusklađenog u koherentniji režim. Jedan od najpoznatijih formalnih modela sinkronizacije jest Kuramotov model spregnutih oscilatora. U osnovnoj verziji model se zapisuje kao:

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i).$$

gdje je  $\theta_i$  faza  $i$ -tog oscilatora,  $\omega_i$  njegova prirodna frekvencija, a  $K$  jakost sprezanja, a  $N$  broj oscilatora u sustavu. Ako je sprezanje slabo, oscilatori zadržavaju vlastite frekvencije i sustav ostaje slabo sinkroniziran. Kada se jakost sprezanja poveća, može doći do prijelaza prema sinkroniziranom režimu, u kojem veći dio oscilatora održava stabilniji fazni odnos [33, 42, 43]. Stupanj sinkronizacije često se opisuje parametrom reda:

$$Re^{i\psi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}.$$

Vrijednost  $R$  kreće se između 0 i 1. Kada je  $R$  blizu 0, faze su slabo usklađene. Kada je  $R$  blizu 1, oscilatori su snažno fazno usklađeni. Varijabla  $\psi$  predstavlja srednju fazu populacije. Ovaj zapis je koristan jer sinkronizaciju svodi na mjerljivu veličinu, umjesto da se procjenjuje samo vizualno iz vremenskih serija. Kuramotov model ne opisuje izravno generiranje akcijskih potencijala, sinaptičku dinamiku ni prostornu propagaciju signala. Njegova je uloga drugačija: daje jednostavan matematički okvir za razumijevanje uvjeta pod kojima se u mreži pojavljuje kolektivna fazna koherencija. Zbog toga je koristan kao referentni model za tumačenje ritmičke aktivnosti, posebno kada se želi razlikovati neorganizirana aktivnost od stabilnijeg oscilatornog ili sinkroniziranog režima [33, 42, 43].

Formalni modeli sinkronizacije mogu poslužiti kao osnova za kvantitativno opisivanje mrežnih ritmova. Budući da LANA generira diskretne šiljke i prostorne signalne događaje, faza nije uvijek izravno definirana kao u klasičnom oscilatornom modelu. Ipak, fazni opis može se uvesti na razini agregirane aktivnosti, primjerice iz vremenske serije ukupnog broja šiljaka, lokalnih ritmova aktivnosti ili ponavljajućih oscilacija u pojedinim područjima mreže. Tada se sinkronizacija može procijeniti kroz faznu koherenciju, periodičnost agregirane aktivnosti ili mjeru usklađenosti šiljaka među neuronima. Ovakav pristup važan je jer daje objektivnije razlikovanje mrežnih režima. U referentnom režimu mirovanja očekuje se stabilnija i slabije regrutirana aktivnost, dok režim povećane ekscitabilnosti može pokazati jaču prostornu regrutaciju i veću sklonost sinkronizaciji. Umjesto da se razlika između režima opisuje samo vizualno, ona se može kvantificirati pomoću mjera koherencije, periodičnosti i varijabilnosti agregiranog izlaza [33].

### 2.4.3. Modeli sinaptičke plastičnosti

Sinaptička plastičnost opisuje promjenu jakosti veze između neurona pod utjecajem prethodne aktivnosti. Osnovna ideja hebbovskog učenja jest da se veza pojačava kada su presinaptička i postsinaptička aktivnost istodobno ili dovoljno često povezane [44]. U modelima koji koriste stope izbijanja, takvo se pravilo može zapisati u jednostavnom obliku:

$$\Delta w = \eta_{pl} r_{pre} r_{post},$$

gdje je  $\Delta w$  promjena sinaptičke težine,  $\eta_{pl}$  koeficijent učenja u prikazanom općem pravilu plastičnosti,  $r_{pre}$  presinaptička aktivnost, a  $r_{post}$  postsinaptička aktivnost. Ovaj zapis ne opisuje sve biološke detalje plastičnosti, ali jasno prikazuje osnovni princip: veza se mijenja u skladu s povezanošću aktivnosti dviju jedinica.

U modelima koji eksplicitno opisuju šiljke, promjena sinaptičke težine često ovisi o vremenskom redoslijedu presinaptičkog i postsinaptičkog šiljka. Taj se princip naziva vremenski ovisna sinaptička plastičnost, odnosno STDP (engl. *spike-timing-dependent plasticity*) [45–47]. Ako presinaptički šiljak prethodi postsinaptičkom u kratkom vremenskom prozoru, veza se najčešće pojačava. Ako postsinaptički šiljak prethodi presinaptičkom, veza se može oslabiti. U pojednostavljenom obliku STDP pravilo može se zapisati kao:

$$\Delta w = \begin{cases} A_+ e^{-\Delta t/\tau_+}, & \Delta t > 0, \\ -A_- e^{\Delta t/\tau_-}, & \Delta t < 0, \end{cases}$$

pri čemu je  $\Delta t = t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$ . Parametri  $A_+$  i  $A_-$  određuju jačinu pojačavanja i slabljenja veze, dok  $\tau_+$  i  $\tau_-$  određuju širinu vremenskog prozora u kojem odnos šiljaka utječe na promjenu težine.

Modeli plastičnosti važni su jer uvode sporiju vremensku skalu u mrežnu dinamiku. Dok se membranski potencijal, šiljci i lokalni signali mijenjaju brzo, sinaptičke težine mogu se mijenjati postupnije. Zbog toga plastičnost omogućuje da mreža ne bude samo pasivni prijenosnik ulaza, nego adaptivni sustav. Takav sustav može mijenjati funkcionalne putove, pojačavati često korištene veze i prilagođavati se promjenama u ulazu ili strukturi mreže [33, 45–47].

Ipak, plastičnost mora biti uvedena oprezno. Ako se sinaptičke težine samo pojačavaju, bez ograničenja ili stabilizacijskih pravila, mreža može postati nestabilna. Težine tada mogu dosegnuti gornje granice, aktivnost se može pretjerano pojačati, a mreža izgubiti dinamički raspon. Zbog toga se modeli plastičnosti često kombiniraju s ograničenjem težina, normalizacijom, homeostatskom regulacijom ili mehanizmima slabljenja veza [33].

Plastičnost je za model LANA relevantna kao mogući mehanizam stabilizacije i reorganizacije putanja signala. Promjene sinaptičkih težina mogu omogućiti da se prijenos aktivnosti prilagodi promjeni uvjeta, primjerice nakon lokalnog smanjenja funkcionalnosti dijela mreže. Da bi takva interpretacija ostala jasna, plastičnost treba uvoditi kontrolirano: uz definirane granice težina, poznat faktor učenja, više ponavljanja simulacija i odvojenu analizu kratkoročnih učinaka pobude od dugoročnih promjena veza. Na taj se način može razlikovati neposredni učinak širenja signala od postupne reorganizacije mreže [21–23, 33].

#### **2.4.4. Modeliranje temeljeno na agentima i provjerljivost simulacijskih modela**

##### **2.4.4.1. Modeliranje neuronske dinamike temeljeno na agentima**

Modeliranje temeljeno na agentima polazi od pojedinačnih elemenata i njihovih lokalnih pravila ponašanja. Umjesto da se mreža opiše samo prosječnom aktivnošću, u agentnom se pristupu mogu posebno definirati neuroni, signalni događaji, sinaptičke veze i okolišno polje. Svaka od tih komponenti ima vlastite varijable stanja i pravila ažuriranja. Zbog toga se može pratiti kako lokalne interakcije stvaraju obrasce koji se kasnije opažaju na razini cijele mreže [21–24].

U neuronskim mrežama takav je pristup koristan kada su važni prostor, heterogenost i diskretni događaji. Neuron se može opisati kao agent s pragom pobude, refraktornim stanjem i vlastitim parametrima. Signalni događaj može se pratiti kroz položaj, intenzitet, trajanje i raspad. Sinaptička veza može imati smjer, težinu i kašnjenje, dok okolišno polje može bilježiti lokalni trag aktivnosti i povratno utjecati na funkcionalno stanje neurona. Na taj način model ne gubi

pojedinačne elemente mreže u agregatnom opisu, nego ih zadržava kao dijelove koje je moguće posebno mjeriti i mijenjati.

Za LANA model ova je razina opisa važna. Neuronska aktivacija, prijenos signala i okolišno posredovana povratna veza ne tretiraju se kao jedan zajednički proces, nego kao povezane komponente koje se mogu odvojeno pratiti. U takvoj strukturi, uz ukupnu stopu šiljaka, analiziraju se i prostorna regrutacija neurona, vrijeme prve aktivacije, putanje širenja signala, učinak lokalnih poremećaja i promjene okolišnog polja.

Agentni je pristup važan ponajprije zato što se svaki bitan dio modela može provjeriti zasebno. Moguće je odvojeno ispitati pravila neuronskog agenta, kretanje i raspad signalnog agenta, kašnjenje sinaptičke veze te difuziju i raspad okolišnog polja. Time se smanjuje rizik da se složeni mrežni obrasci tumače prije nego što je provjereno ponašanje osnovnih pravila modela.

LANA povezuje lokalna pravila agenata i okolišnog polja s mrežnim obrascima aktivnosti, propagacije i reorganizacije. Ta veza između lokalnih pravila i mrežnog ishoda opravdava uporabu pristupa temeljenog na agentima u ovoj disertaciji.

#### 2.4.4.2. Verifikacija i validacija simulacijskih modela

Kod agentnih i *spiking* simulacijskih modela važno je razlikovati verifikaciju i validaciju. Verifikacija provjerava je li računalna implementacija u skladu s pravilima modela, odnosno rade li osnovni operatori, pravila ažuriranja i parametri onako kako su definirani. Validacija procjenjuje jesu li izlazi modela u skladu s teorijskim očekivanjima i namjenom modela [48, 49].

U nelinearnim mrežama složeni obrasci mogu nastati zbog stvarne dinamike modela, ali i zbog redoslijeda ažuriranja, numeričkih artefakata ili pogrešno definiranih pravila. Zato se mrežni režimi ne smiju tumačiti prije provjere osnovnih mehanizama. U LANA modelu to znači da se najprije provjeravaju kašnjenje, slabljenje i raspad signala, difuzija i raspad okolišnog polja, pragovna aktivacija, resetiranje i refraktornost.

Tek nakon toga analiziraju se propagacija signala, režimi S1, S2 i S3, osjetljivost na parametre i robusnost rezultata. Validacija se ne shvaća kao izravna kalibracija na sirovi EEG ili LFP signal, nego kao ograničena procjena unutarnje konzistentnosti modela i usporedba agregatnih izlaza s očekivanim teorijskim obrascima. Takav pristup smanjuje rizik da se emergentni obrasci protumače kao biofizički relevantni ako su zapravo posljedica implementacijskog artefakta.

## 2.5. Kritička sinteza i istraživačka praznina

Pregled biofizičkih osnova i glavnih modela neuronske aktivnosti pokazuje da ne postoji jedan model koji je jednako prikladan za sva istraživačka pitanja. Izbor modela uvijek ovisi o tome što se želi analizirati: detaljna ionska dinamika, ponašanje pojedinačnog neurona, mrežni režimi, prostorno širenje aktivnosti ili odnos modela prema makroskopskim signalima. Modeli temeljeni na membranskim vodljivostima, poput Hodgkin-Huxleyjeva i Connor-Stevensova modela, omogućuju mehanističko razumijevanje akcijskog potencijala i uloge pojedinih ionskih struja, ali su računalno zahtjevni za velike mreže i šira pretraživanja parametara [12, 26, 36, 37]. Pojednostavljeni pragovni i niskodimenzionalni modeli smanjuju taj trošak i olakšavaju analizu mrežnih režima, ali pritom gube dio izravne veze s konkretnim ionskim mehanizmima i morfologijom neurona [13–16, 33, 34].

Na razini mreže razlika među pristupima nije samo u načinu opisa neurona, nego i u tome kako se opisuje prijenos aktivnosti. U *spiking* modelima propagacija se može povezati s topologijom veza, kašnjenjima i diskretnim događajima. Zbog toga su takvi modeli prikladni kada je važno pratiti lokalne interakcije i učinke ravnoteže između pobude i inhibicije [15, 30–33]. Populacijski modeli i modeli neuronskih polja, s druge strane, dobro opisuju kolektivnu dinamiku, oscilacije, valove i prijelaze između režima. Njihova je prednost sažet opis većih sustava, ali se pritom najčešće gube diskretne putanje propagacije, lokalna heterogenost i ponašanje pojedinačnih neurona [17–20, 33].

Posebno je važna uloga izvanstaničnog mikrokoliša. U mnogim mrežnim modelima okolina je implicitna ili se uvodi samo kroz fiksne parametre, iako izvanstanični prostor, difuzijski procesi i ionska ravnoteža mogu utjecati na ekscitabilnost i stabilnost mrežnih režima [26–29]. Modeli neuronskih polja dobro opisuju prostor i širenje kroz kontinuum, ali obično rade s prosječnim veličinama. Time ostaje otvoreno pitanje kako istodobno pratiti prostor, diskretne signalne događaje, lokalne prepreke u propagaciji i povratni učinak okoliša na funkcionalno stanje neurona [19, 20].

Iz toga proizlazi istraživačka praznina koju ovaj rad nastoji popuniti. Potreban je model koji može zadržati heterogenost neurona, eksplicitnu prostornu organizaciju, lokalna pravila interakcije i povratnu vezu između aktivnosti i okolišnog polja, ali da pritom ostane dovoljno jednostavan za ponovljive simulacije i analizu robusnosti. Detaljni biofizički modeli zadovoljavaju dio tih zahtjeva, ali uz visok računalni trošak. Populacijski i modeli neuronskih polja učinkovito opisuju režime i prostorne obrasce, ali uglavnom ne prate pojedinačne događaje. Klasične *spiking* mreže zadržavaju diskretnost, ali često ne uvode okoliš kao zasebnu dinamičku komponentu [12, 15, 19, 20, 26–29, 33].

Dodatni izazov javlja se kada se u model uključi adaptacija ili plastičnost. Plastičnost omogućuje reorganizaciju i formiranje funkcionalnih putanja, ali bez ograničenja može dovesti do zasićenja težina i nestabilne dinamike. Zato se pravila plastičnosti moraju uvoditi kontrolirano, uz jasne granice, mjere stabilnosti i odvojenu analizu kratkoročnih i dugoročnih učinaka [15, 33, 44–47].

Zbog toga je pristup temeljen na agentima prikladan za ovu disertaciju. Neuron se može opisati kao diskretni agent s vlastitim parametrima, prostor se može uvesti eksplicitno, a prijenos signala i povratna veza s okolišem mogu se definirati lokalnim pravilima. Takav pristup omogućuje praćenje promjena propagacije pri lokalnom poremećaju, analizu reorganizacije putanja i ponavljanje velikog broja simulacija radi procjene robusnosti [21–23]. Implementacija u okruženju NetLogo dodatno olakšava jasan opis agenata, prostora i pravila ažuriranja, što je važno za provjerljivost i ponovljivost simulacijskih eksperimenata [24].

Ovaj teorijski okvir vodi prema modelu koji može razlikovati tri operativna mrežna režima: referentni režim mirovanja, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije. Razlike među režimima ne procjenjuju se vizualno, nego kroz mjerljive pokazatelje aktivnosti, varijabilnosti, prostorne regrutacije, okolišne akumulacije i robusnosti. Time se pregled literature iz ovog poglavlja izravno povezuje s metodološkim dijelom rada, u kojem se definiraju agenti, prostor, pravila interakcije, protokol provjere i simulacijski režimi [21–24, 33, 48, 49].

Tablica 2.1. Sažetak klasa modela neuronske aktivnosti i tipičnih primjena

| Klasa modela                               | Tipični predstavnici                         | Glavne varijable                            | Prednosti                                                    | Ograničenja                                        | Najčešća primjena                                   |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Modeli temeljeni na vodljivostima</b>   | Hodgkin–Huxley [12], Connor–Stevens [36, 37] | (V), varijable aktivacije i inaktivacije    | Jasna biofizička interpretacija ionskih struja               | Računalno zahtjevni; mnogo parametara              | Akcijski potencijal, refraktornost, uloga kanala    |
| <b>Reducirani vodljivostni modeli</b>      | Morris–Lecar [35]                            | (V), varijabla oporavka                     | Analiza režima uz djelomičnu biofizičku interpretaciju       | Manje detalja nego u punim vodljivostnim modelima  | Prijelaz mirovanje–oscilacije, fazna analiza        |
| <b>Pragovni modeli</b>                     | IF, LIF, AdEx [15, 33, 38]                   | (V), prag, reset, refraktornost             | Skalabilni i jednostavni za velike mreže                     | Ne prikazuju realističan oblik šiljka              | Mrežni režimi, E/I ravnoteža                        |
| <b>Minimalni nelinearni modeli</b>         | FitzHugh–Nagumo [13, 14]                     | Pobuda i oporavak                           | Jasan opis praga, oporavka i valova                          | Parametri su apstraktniji                          | Valovi pobude, gašenje ili održanje aktivnosti      |
| <b>Računalno učinkoviti spiking modeli</b> | Izhikevich [16, 34]                          | (v), (u)                                    | Različiti obrasci izbijanja uz mali trošak                   | Slabija veza s pojedinačnim kanalima               | Adaptacija, bursting, velike mreže                  |
| <b>Modeli neuronskih masa</b>              | Wilson–Cowan [17], Jansen–Rit [18]           | Prosječne stope, postsinaptički potencijali | Dobri za oscilacije i ritmove usporedive s EEG-om            | Gube heterogenost i lokalne putanje                | Oscilacije, multistabilnost, populacijski režimi    |
| <b>Modeli neuronskih polja</b>             | Amari [19], Bressloff [20], Coombes [40, 41] | (u(x,t))                                    | Dobro opisuju prostor, valove i uzorke                       | Rade s prosječnim veličinama                       | Bump stanja, putujući valovi, prostorni obrasci     |
| <b>Stohastički modeli</b>                  | Stohastički pragovni modeli [33]             | Ovisi o modelu                              | Uključuju varijabilnost i robusnost                          | Traže više ponavljanja i statističku analizu       | Distribucije odgovora, osjetljivost na šum          |
| <b>Fazni modeli sinkronizacije</b>         | Kuramoto [42], Strogatz [43]                 | Faze oscilatora                             | Jasan opis kolektivne koherencije                            | Ne opisuju izravno spiking                         | Sinkronizacija, fazna koherencija                   |
| <b>Modeli plastičnosti</b>                 | Hebb [44], STDP [45–47]                      | Sinaptičke težine (w)                       | Opisuju učenje i reorganizaciju                              | Rizik nestabilnosti bez regulacije                 | Formiranje putanja, adaptacija, oporavak            |
| <b>Agentni modeli</b>                      | ABM pristupi [21–24]                         | Agenti, veze, prostor, lokalna pravila      | Prate heterogenost, diskretne događaje i lokalne interakcije | Zahtijevaju pažljivu provjeru pravila i parametara | Prostorna propagacija, lezije, reorganizacija mreže |

## 2.6. Sažetak i prijelaz na metodologiju

Pregled modela neuronske aktivnosti pokazuje da svaka razina opisa ima svoje prednosti i ograničenja. Modeli temeljeni na vodljivostima nude veću biofizičku vjernost, pragovni i *spiking* modeli omogućuju računalno učinkovit opis pojedinačnih događaja, dok populacijski i modeli neuronskih polja bolje prikazuju kolektivne obrasce i prostorno širenje aktivnosti. Za istraživačka pitanja ove disertacije ključno je zadržati diskretnu propagaciju signala, lokalne interakcije, prostornu organizaciju i povratnu vezu između neuronske aktivnosti i okolišnog polja, uz mogućnost ponovljivih simulacija i analize osjetljivosti.

Zbog toga je odabran pristup temeljen na agentima i razvijen LANA model (*Local Adaptive Neural Agents*). U tom se okviru neuroni prikazuju kao agenti s vlastitim parametrima, signal kao lokalni propagacijski događaj, a međustanični prostor kao diskretno okolišno polje s difuzijom i raspadom. Stanje tog polja povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. U sljedećem poglavlju opisani su formalna specifikacija modela, implementacija u NetLogo okruženju, pravila prijenosa signala, okolišno posredovana modulacija, verifikacijsko-validacijski protokol te simulacijski režimi S1, S2 i S3: referentni režim mirovanja, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije.

## 3. MATERIJALI I METODE

Ovo poglavlje opisuje metodološki okvir, računalnu implementaciju i eksperimentalni dizajn korišten za razvoj i analizu LANA modela. LANA se u ovoj disertaciji tretira kao normalizirani mezoskopski spiking model neuronske mreže temeljen na agentima, a ne kao izravna rekonstrukcija specifičnog biološkog neuronskog sklopa. Poglavlje uključuje obrazloženje izbora pristupa temeljenog na agentima, opis simulacijskog okruženja NetLogo, formalnu specifikaciju neuronskih agenata, signalnih agenata, sinaptičkih veza i okolišnog polja, algoritam ažuriranja modela, protokole podražaja, operativne režime S1, S2 i S3, verifikacijsko-validacijski okvir, metrike i statističku obradu rezultata.

### 3.1. Metodološki pristup i odabir modeliranja temeljenog na agentima

Temeljni metodološki izbor u ovoj disertaciji jest uporaba modeliranja temeljenog na agentima kao okvira za razvoj modela LANA. Modeliranje temeljeno na agentima omogućuje opis sustava kao skupa pojedinačnih entiteta s vlastitim stanjima, lokalnim pravilima interakcije i prostornim položajem, pri čemu se mrežna dinamika razvija iz međudjelovanja tih elemenata, a ne iz unaprijed zadane globalne jednadžbe [21–23]. U ovoj disertaciji taj pristup nije odabran samo radi prikaza većeg broja neuronskih elemenata, nego zato što omogućuje razdvajanje lokalne neuronske pobudljivosti, prostorno-vremenskog prijenosa signala i okolišno posredovane regulacije funkcionalnosti neurona [54–57].

U populacijskim modelima i modelima neuronskih polja dio navedenih procesa opisuje se agregiranim varijablama, stopama aktivnosti ili parametrima sprežanja [17–20, 39–41]. Takav je pristup koristan za opis kolektivne dinamike, ali otežava izravno praćenje putanje širenja aktivnosti, lokalnih kašnjenja, učinka prostorno ograničenih poremećaja i doprinosa okolišne povratne sprege. Budući da ova disertacija ne ispituje samo ukupnu razinu mrežne aktivnosti, nego i način na koji se aktivnost širi kroz prostor i mijenja u različitim režimima, potreban je model u kojem su ti procesi prikazani kao odvojene, mjerljive i provjerljive komponente.

U modelu LANA neuroni su prikazani kao agentske jedinice s vlastitim stanjem pobude, pragom aktivacije, refraktornim stanjem i efektivnom funkcionalnošću. Signalni agenti predstavljaju diskretne događaje prijenosa aktivnosti koji se kreću kroz prostor, slabe tijekom

vremena i djeluju na kompatibilne neurone u lokalnom susjedstvu. Usmjerene sinaptičke veze uvode topološki definirano kašnjenje i težinu prijenosa, dok okolišno polje bilježi normalizirani trag lokalne aktivnosti, podliježe difuziji i raspadanju te povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona [54–57]. Takva podjela razdvaja neuronsku integraciju, prijenos signala, sinaptičko kašnjenje i okolišnu modulaciju umjesto da ih promatra kao jednu nedjeljivu mrežnu pojavu, nego kao povezani, ali analitički razlučivi mehanizmi.

Ta je podjela osobito korisna pri usporedbi punog modela s osnovnom konfiguracijom i pri komponentnim ablacijama. U tim se pokusima pojedini slojevi modela mogu isključiti ili izmijeniti bez redefiniranja cijele mreže. Time se može ispitati je li prostorna regrutacija povezana s lokalnim prelaskom praga, izravnim prijenosom signalnim agentima, okolišnom povratnom spregom ili njihovom međusobnom interakcijom [56, 57]. Zbog toga se modeliranje temeljeno na agentima u ovoj disertaciji ne primjenjuje samo kao tehnički način implementacije, nego i kao metodološki alat za utvrđivanje utjecaja pojedinih komponenti na ponašanje modela.

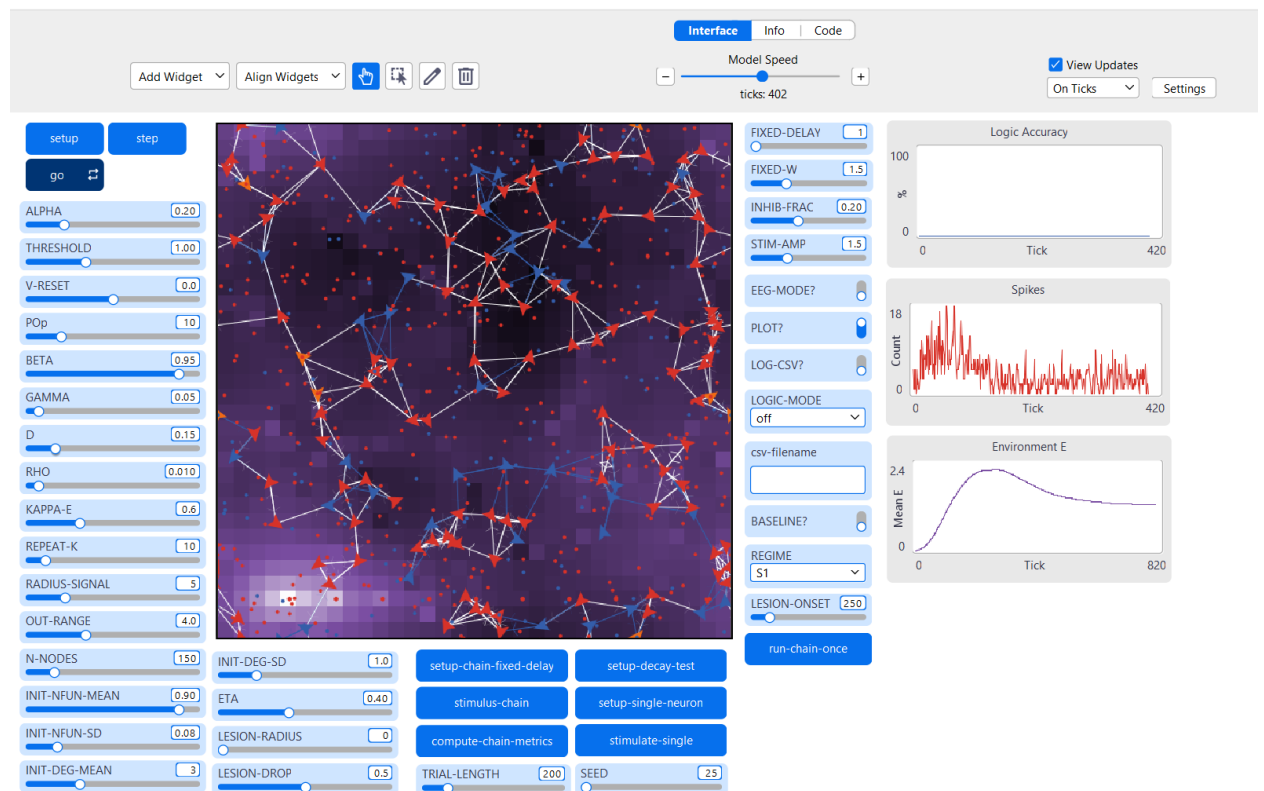
Model LANA pritom se tumači kao normalizirani mezoskopski simulacijski okvir. Njegovi parametri nisu izravno kalibrirani na empirijske vrijednosti membranskih vodljivosti, izvanstaničnih potencijala ili anatomskih udaljenosti, nego služe za kontrolirano ispitivanje promjena režima unutar istog računalnog sustava [54–57]. Okolišno posredovana regulacija funkcionalnosti neurona u modelu se tumači kao pojednostavljeni regulacijski mehanizam, u skladu s općim načelima normalizacije i regulacije pojačanja u neuronskim sustavima [53]. Takvo ograničenje važno je jer sprječava preširoku biološku interpretaciju modela i usmjerava analizu na provjerljive simulacijske odnose.

Kako bi opis modela bio transparentan i ponovljiv, specifikacija modela oslanja se na načela ODD protokola za dokumentiranje modela temeljenih na agentima [50]. Implementacija je izvedena u okruženju NetLogo, koje omogućuje izravan prikaz agenata, prostora, lokalnih pravila interakcije i ponovljivo izvođenje simulacijskih eksperimenata [24]. U nastavku poglavlja opisuju se simulacijsko okruženje, osnovne komponente modela, pravila ažuriranja neuronskih i signalnih agenata, sinaptičkih veza i okolišnog polja, eksperimentalni protokoli, mjerne veličine, verifikacijsko-validacijski okvir i statistička obrada rezultata.

### **3.2. Opis simulacijskog okruženja**

Model LANA implementiran je u simulacijskom okruženju NetLogo, koje je odabrano zbog izravne podrške modeliranju temeljenom na agentima, diskretnom prostoru, usmjerenim vezama i lokalnim pravilima interakcije [24]. U ovoj se disertaciji NetLogo ne koristi kao opći simulator detaljnih biofizičkih neuronskih mreža, nego kao transparentno računalno okruženje u kojem se mogu jasno definirati i provjeriti prostorni položaj agenata, redoslijed ažuriranja, prijenos signalnih događaja, sinaptičko kašnjenje i promjena okolišnog polja [24, 50, 55, 56].

Radno sučelje implementiranog modela prikazano je na Slici 3.1. Središnji dio sučelja prikazuje diskretni simulacijski prostor u kojem se istodobno mogu pratiti neuronski agenti, signalni događaji, usmjerene veze i promjene okolišnog polja. Bočni dijelovi sučelja sadrže kontrolne parametre, režimske postavke i dijagnostičke prikaze koji omogućuju praćenje aktivnosti modela tijekom simulacije.



Slika 3.1. Sučelje modela LANA u okruženju NetLogo. Središnji dio sučelja prikazuje diskretni simulacijski prostor s neuronskim agentima, signalnim događajima, usmjerenim vezama i okolišnim poljem, dok bočni paneli omogućuju podešavanje parametara i praćenje dijagnostičkih izlaza tijekom simulacije. Izvor: vlastiti prikaz iz NetLogo implementacije modela LANA; model i pripadajući izlazi dostupni su u digitalnom repozitoriju [55].

Simulacijski prostor prikazan je diskretnom mrežom prostornih ćelija, odnosno patch mrežom. Neuronski i signalni elementi implementirani su kao agenti, sinaptičke veze kao usmjerene veze između neuronskih agenata, a okolišno polje kao vrijednost pridružena prostornim ćelijama. U takvoj implementaciji četiri ključne komponente modela (neuronski agenti, signalni agenti, sinaptičke veze i okolišno polje) prikazane su kao zasebni, ali međusobno povezani dijelovi istoga simulacijskog sustava [54–57].

NetLogo ovdje nije samo tehnička platforma: njegova se računalna struktura izravno podudara s arhitekturom modela LANA: neuron integrira ulaze i prelazi prag pobude, signalni agent prenosi aktivnost kroz prostor, sinaptička veza uvodi usmjereni prijenos s kašnjenjem, a patch mreža pohranjuje i ažurira okolišno polje. Time se prijenos aktivnosti i okolišno posredovana povratna sprega ne skrivaju unutar jedne agregirane jednadžbe, nego se mogu zasebno pratiti, bilježiti, isključivati i uspoređivati u kontroliranim simulacijskim pokusima [55–57].

Simulacija se odvija u diskretnim vremenskim koracima. Jedan simulacijski korak, (engl. tick) označuje jednu računalnu iteraciju ažuriranja modela i ne predstavlja unaprijed zadanu fiziološku vremensku jedinicu. Prostorne udaljenosti izražene su u patch jedinicama, a vrijednosti membranskog stanja, signalne amplitude, sinaptičke težine i okolišnog polja tumače se kao normalizirane računalne veličine. Zbog toga se rezultati modela ne interpretiraju kao izravna mjerenja u fiziološkim jedinicama, nego kao usporedbe ponašanja modela pod jasno definiranim simulacijskim uvjetima [54–57].

Redoslijed ažuriranja u svakom simulacijskom koraku dio je specifikacije modela. U općem obliku taj redoslijed uključuje primjenu vanjskog podražaja, ažuriranje okolišnog polja, ažuriranje signalnih agenata, izračun efektivne funkcionalnosti neurona, ažuriranje neuronskog stanja, ažuriranje sinaptičke plastičnosti i zapisivanje izlaznih veličina. Takav redoslijed važan je za ponovljivost jer LANA nije kontinuirani model s međusobno zamjenjivim operatorima, nego diskretni događajni model u kojem pragovna aktivacija, resetiranje, refraktornost, kašnjenje, signalno slabljenje i okolišno polje djeluju u zadanom redoslijedu [56, 57].

Za izvođenje većeg broja simulacijskih serija korišten je alat BehaviorSpace, ugrađen u NetLogo. BehaviorSpace omogućuje izvođenje pokusa s unaprijed definiranim vrijednostima parametara, različitim slučajnim sjemenima, zadanim trajanjem simulacije i automatskim zapisivanjem izlaznih podataka. U ovoj disertaciji takav je pristup važan jer omogućuje ponovljive usporedbe punog modela, osnovne konfiguracije samo s neuronima, komponentnih ablacija, režima S1, S2 i S3 te analiza osjetljivosti [55–57].

Izlazni podaci simulacija zapisivani su u CSV formatu radi daljnje obrade i statističke analize. U digitalnom repozitoriju pohranjeni su izvorni kod modela, konfiguracije alata BehaviorSpace, parametarske datoteke, popisi vrijednosti sjemena generatora slučajnih brojeva, neobrađeni rezultati simulacija, skripte za analizu te datoteke potrebne za reproduciranje glavnih slika i tablica [55, 56]. Time glavni tekst disertacije ostaje metodološki samostalan, dok repozitorij omogućuje tehničku provjeru i ponavljanje simulacijskih postupaka.

### **3.3. LANA model neuronske mreže temeljen na agentima**

Model LANA oblikovan je kao normalizirani mezoskopski model neuronske mreže sa šiljcima temeljen na agentima. U njemu se mrežna dinamika ne opisuje jednom agregiranim varijablom, nego međudjelovanjem četiriju komponenti: neuronskih agenata, signalnih agenata, usmjerenih sinaptičkih veza i okolišnog polja. Takva arhitektura omogućuje da se lokalna neuronska pobudljivost, prostorno-vremenski prijenos signalnih događaja, sinaptičko kašnjenje i okolišno posredovana regulacija funkcionalnosti neurona definiraju kao zasebni, mjerljivi i provjerljivi dijelovi istoga simulacijskog sustava [21–24, 54–57].

Neuronski agenti predstavljaju pobudljive jedinice koje integriraju ulaze, prelaze prag pobude, generiraju šiljke i zatim ulaze u refraktorno stanje. Signalni agenti predstavljaju diskretne događaje prijenosa aktivnosti koji se kreću kroz prostor, slabe tijekom vremena i lokalno djeluju na kompatibilne neuronske agente. Usmjerene sinaptičke veze opisuju topološki definirane putove prijenosa između neuronskih agenata, pri čemu svaka veza ima težinu i kašnjenje. Okolišno polje bilježi normalizirani trag lokalne aktivnosti, podliježe difuziji i raspadanju te povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona [54–57].

Glavna metodološka prednost modela LANA jest razdvajanje procesa koji su u mnogim mrežnim modelima spojeni u jednu jednadžbu ažuriranja ili u agregirani parametar sprežanja. U modelu se može zasebno pratiti kada neuron doseže prag, gdje se nalazi signalni događaj, kada se isporučuje sinaptički ulaz te kako se mijenja okolišno polje i povratno djeluje na funkcionalnost neurona. Ukupna mrežna aktivnost zato se može povezati s konkretnim modelnim mehanizmima, a ne samo s brojem šiljaka [56, 57].

Model se pritom ne tumači kao izravna rekonstrukcija ionske dinamike, izvanstaničnih potencijala ili anatomskog neuronskog sklopa. Sve veličine u modelu izražene su u normaliziranim računalnim jedinicama. Membransko stanje, amplituda signala, sinaptička težina, vrijednost okolišnog polja, prostorne udaljenosti i simulacijsko vrijeme služe za usporedbu modelnih režima i komponenti, a ne za izravno preslikavanje na fiziološke mjerne jedinice. Time je jasno određen domet tumačenja modela: LANA služi analizi prijenosa, regrutacije i regulacije u kontroliranim

simulacijskim uvjetima, a ne kvantitativnom predviđanju aktivnosti konkretnoga biološkog tkiva [54–57].

### 3.3.1. Agenti i njihova svojstva

U modelu LANA razlikuju se dvije vrste agenata: neuronski agenti i signalni agenti. Uz njih se definiraju usmjerene sinaptičke veze, koje nisu agenti u užem smislu, ali predstavljaju zasebnu modelnu komponentu jer određuju topološki prijenos, težinu veze i sinaptičko kašnjenje. Takva podjela omogućuje da se neuronska pobudljivost, prostorni prijenos signalnih događaja i zakašnjeni sinaptički prijenos opisuju kao odvojeni, ali međusobno povezani dijelovi istoga simulacijskog sustava [54–57].

Ova je podjela važna za interpretaciju rezultata jer model ne skriva prijenos aktivnosti unutar jedne agregirane jednadžbe ažuriranja neurona. Neuronski agent opisuje lokalnu integraciju ulaza i pragovno generiranje šiljka, signalni agent opisuje prostorno-vremenski prijenos aktivnosti, a sinaptička veza opisuje usmjereni prijenos s težinom i kašnjenjem. Time se kasnije mogu zasebno analizirati doprinosi neuronske pobudljivosti, signalnog prijenosa i sinaptičkog kašnjenja u mrežnoj dinamici [56, 57].

#### 3.3.1.1. Neuronski agent

Neuronski agent predstavlja pojednostavljenu pobudljivu jedinicu koja integrira ulaze, uspoređuje ukupno membransko stanje s pragom pobude i, ako su uvjeti ispunjeni, generira šiljak. Nakon generiranja šiljka neuron se resetira i ulazi u refraktorno stanje, tijekom kojega je njegovo ponovno paljenje privremeno onemogućeno. Takav opis slijedi logiku reduciranih modela neuronske mreže sa šiljcima, osobito modela integracije i okidanja s curenjem, u kojima se zadržavaju integracija ulaza, prag, resetiranje i refraktornost, ali se ne opisuje puna kinetika ionskih kanala [15, 33, 56].

Stanje neuronskog agenta opisuje se skupom varijabli koje imaju funkcionalnu, a ne izravno fiziološki kalibriranu ulogu. Membransko stanje  $V_i(t)$  predstavlja trenutačnu razinu pobude neurona u normaliziranim modelnim jedinicama. Refraktorni brojač  $R_i(t)$  određuje vrijeme oporavka nakon šiljka. Prag pobude  $\theta$ , odnosno implementacijska oznaka THRESHOLD, određuje vrijednost pri kojoj neuron generira šiljak. Bazna funkcionalnost neurona  $NFun_i$  opisuje početnu funkcionalnu učinkovitost neuronskog agenta, dok efektivna funkcionalnost  $NFun_i^{eff}(t)$  uključuje modulaciju lokalnim okolišnim poljem. Refraktorno razdoblje  $P$ , u implementaciji označeno kao POp, određuje trajanje razdoblja u kojem neuron ne može ponovno generirati šiljak [54–57].

Neuronski agent dodatno nosi oznaku tipa neurona, pri čemu se razlikuju ekscitatorni i inhibitorni neuroni. Ekscitatorni neuroni pridonose pozitivnom ulazu, dok inhibitorni neuroni pridonose negativnom ulazu u skladu s pojednostavljenim opisom ekscitacijsko-inhibicijske ravnoteže. U tipičnoj konfiguraciji manji dio populacije čine inhibitorni neuroni, što omogućuje ispitivanje učinka inhibicijskog udjela na mrežnu aktivnost i stabilnost. Ova podjela ne predstavlja detaljan opis sinaptičke biokemije, nego funkcionalno razlikovanje smjera djelovanja ulaza u mreži [30–33, 56].

Za praćenje aktivnosti neurona koriste se i pomoćne varijable, primjerice oznaka je li neuron generirao šiljak u određenom simulacijskom koraku, vrijeme od posljednjeg šiljka i brojači aktivnosti. Te varijable ne uvode novi biološki mehanizam, nego omogućuju bilježenje učestalosti paljenja, minimalnog intervala između šiljaka, refraktornosti, aktivne frakcije neurona i drugih izlaznih metrika. Upravo se preko takvih varijabli povezuje lokalno ponašanje neuronskog agenta s mrežnim pokazateljima koji se analiziraju u rezultatima [56, 57].

Bazna funkcionalnost  $NFun_i$  inicijalizira se kao heterogena veličina ograničena na raspon [0,1]. Time se i u referentnom režimu uvodi umjerena razlika među neuronskim agentima, bez potrebe za punom biološkom parametrizacijom svakog neurona. U režimu lokalne lezije ta se veličina prostorno ciljano smanjuje u unaprijed definiranoj regiji, čime se modelira lokalni gubitak funkcionalnosti unutar mreže. Takva lezija ne predstavlja izravnu rekonstrukciju specifičnog patofiziološkog procesa, nego kontrolirani simulacijski uvjet za ispitivanje učinka lokalnog smanjenja funkcionalnosti na propagaciju i reorganizaciju mrežne aktivnosti [56].

### 3.3.1.2. Signalni agent

Signalni agent predstavlja diskretni događaj prostornog prijenosa aktivnosti. Za razliku od pristupa u kojima je prijenos u potpunosti ugrađen u neuronsku jednadžbu ili sinaptički ulaz, u modelu LANA signalni agent ima vlastito stanje i vlastiti životni ciklus. On nastaje nakon neuronskog šiljka, kreće se kroz diskretni simulacijski prostor, slabi tijekom vremena, lokalno djeluje na kompatibilne neuronske agente i uklanja se kada njegova amplituda postane zanemariva. Time se prijenos aktivnosti može pratiti kao prostorno-vremenski proces, umjesto kao promjena ukupnog broja šiljaka u mreži [56, 57].

Signalni agent ne tumači se kao stvarna biološka čestica, neurotransmitterski paket ili akcijski potencijal u punom biofizičkom smislu. On je normalizirani računalni nositelj propagirajuće aktivnosti. Signalni agent čini prijenos aktivnosti vidljivim i mjerljivim u simulaciji. Zahvaljujući tome mogu se analizirati putanje širenja, prostorni doseg, vrijeme regrutacije neuronskih elemenata i razlika između lokalne aktivacije i distribuirane prostorne propagacije [57].

Stanje signalnog agenta opisuje se amplitudom  $A_s(t)$ , oznakom signalnog kanala *signal\_id*, radijusom djelovanja, položajem u prostoru i komponentama brzine kretanja. Amplituda određuje intenzitet doprinosa koji signal može imati na ciljni neuron. Oznaka *signal\_id* određuje kompatibilnost između signalnog i neuronskog agenta, tako da neuron odgovara samo na signale odgovarajućeg kanala. Radijus djelovanja određuje lokalni prostorni doseg signala, dok komponente brzine  $v_{dx}$  i  $v_{dy}$  određuju njegovo kretanje kroz simulacijski prostor [54–57].

U svakom simulacijskom koraku signalni agent mijenja položaj i njegova se amplituda smanjuje prema zadanom faktoru raspada. Kada amplituda padne ispod zadanog praga uklanjanja, signal se briše iz simulacije. Ovaj mehanizam ima dvije važne funkcije. Prvo, sprječava neograničeno zadržavanje zanemarljivih signala u modelu. Drugo, uvodi vremenski ograničen prijenos aktivnosti, pa signalni događaj ima početak, trajanje i završetak. Time se prostorna propagacija ne prikazuje kao trenutačan i globalan učinak, nego kao niz lokalnih događaja ograničenih amplitudom, dosegom, kompatibilnošću i vremenom trajanja [56, 57].

Doprinos signalnog agenta neuronskom ulazu ovisi o amplitudi signala, udaljenosti od neurona i kompatibilnosti signalnog kanala. Učinak signala slabi s udaljenošću, a signali izvan radijusa djelovanja ne pridonose ulazu neurona [56, 57].

### 3.3.1.3. Sinaptičke veze

Sinaptičke veze u modelu LANA predstavljaju usmjerene veze između neuronskih agenata. Svaka veza ima presinaptički i postsinaptički neuron, sinaptičku težinu  $w_{ji}$ , kašnjenje  $d_{ji}$  i brojač kašnjenja koji određuje kada će se presinaptički događaj isporučiti postsinaptičkom neuronu. Za razliku od signalnih agenata, sinaptičke veze nisu mobilni događaji u prostoru, nego topološki definirani putovi prijenosa kroz mrežu [54–57].

Sinaptička težina određuje relativni doprinos presinaptičkog neurona postsinaptičkom ulazu. Veća težina znači jači doprinos, dok se predznak učinka određuje tipom presinaptičkog neurona: ekscitatorni neuron doprinosi pozitivno, a inhibitorni negativno. U osnovnoj konfiguraciji

sinaptičke težine mogu biti inicijalizirane zajedničkom referentnom vrijednošću, nakon čega se mogu mijenjati prema pravilu plastičnosti, ovisno o konfiguraciji simulacije. Budući da su vrijednosti normalizirane, težina veze ne predstavlja izravno biološku vodljivost ili struju, nego relativni koeficijent prijenosa unutar modela [56, 57].

Sinaptičko kašnjenje omogućuje da se prijenos aktivnosti ne tretira kao trenutačan događaj. Nakon šiljka presinaptičkog neurona aktivira se brojač kašnjenja na izlaznim vezama. Tek kada taj brojač dosegne zadanu vrijednost isporuke, sinaptički ulaz djeluje na postsinaptički neuron. U osnovnoj implementaciji kašnjenje može ovisiti o prostornoj udaljenosti između neurona i izraženo je u diskretnim simulacijskim koracima. Time se topološki prijenos povezuje s prostornom organizacijom mreže, ali bez tvrdnje da jedan simulacijski korak odgovara određenoj fiziološkoj vremenskoj jedinici [56].

U modelu LANA zato postoje dva komplementarna puta prijenosa aktivnosti. Prvi je prostorno-vremenski put preko signalnih agenata, koji omogućuje lokalno širenje signalnih događaja kroz prostor. Drugi je topološki put preko usmjerenih sinaptičkih veza, koji omogućuje prijenos između određenih parova neuronskih agenata uz zadanu težinu i kašnjenje. Razlikovanje tih dvaju putova ključno je za kasnije interpretacije jer omogućuje da se učinak eksplicitnog signalnog prijenosa odvoji od učinka zakašnjelog sinaptičkog prijenosa [56, 57].

Sinaptičke težine mogu se dodatno ažurirati pravilom plastičnosti. U ovoj disertaciji plastičnost se ne tumači kao potpuni model biološke sinaptičke reorganizacije, nego kao ograničeno računalno pravilo koje omogućuje promjenu jačine veze tijekom simulacije. U verifikacijskim pokusima plastičnost se može isključiti kako bi se osnovni operatori, poput kašnjenja, raspada, difuzije, praga i refraktornosti, mogli testirati bez dodatnog izvora promjenjivosti [56].

Tablica 3.1. Osnovne komponente modela LANA i njihove varijable stanja

| Komponenta             | Ključne varijable                                                                                       | Uloga u modelu                                                                                                                                           |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neuronski agent</b> | $V_i(t)$ , $R_i(t)$ , $\theta$ , $NFun_i$ , $NFun_i^{eff}(t)$ , $P$ , tip neurona, varijable aktivnosti | Integrira ulaze, prelazi prag pobude, generira šiljak, ulazi u refraktorno stanje i mijenja efektivnu funkcionalnost pod utjecajem okolišnog polja.      |
| <b>Signalni agent</b>  | $A_s(t)$ , signal_id, radijus djelovanja, položaj, $v_{dx}$ , $v_{dy}$ , faktor raspada                 | Predstavlja diskretni događaj prijenosa aktivnosti koji se kreće kroz prostor, slabi tijekom vremena i lokalno djeluje na kompatibilne neuronske agente. |
| <b>Sinaptička veza</b> | $w_{ji}$ , $d_{ji}$ , brojač kašnjenja, smjer veze                                                      | Predstavlja usmjereni topološki put prijenosa između neuronskih agenata, s definiranom težinom i sinaptičkim kašnjenjem.                                 |
| <b>Okolišno polje</b>  | $E(x, y)$ , $D$ , $\rho$ , $\kappa_E$                                                                   | Nije agent, nego prostorno definirana mezoskopska varijabla koja se detaljno opisuje u odjeljku 3.3.2.                                                   |

Signalni agent u modelu LANA ne predstavlja akson, neurotransmitterski paket, akcijski potencijal u punom Hodgkin–Huxleyjevu smislu niti zasebnu fizičku česticu. On je normalizirani računalni nositelj propagirajućeg signalnog događaja, uveden kako bi se prijenos aktivnosti mogao eksplicitno pratiti kroz položaj, doseg, amplitudu, raspad i vrijeme djelovanja. Njegova je uloga modelna i funkcionalna: omogućiti razdvajanje prostorno-vremenskog prijenosa aktivnosti od

topološkog sinaptičkog prijenosa i od okolišno posredovane modulacije. Zbog toga se signalni agent tumači kao mehanizam interpretabilnosti i kontrole u agentnom modelu, a ne kao izravni biološki entitet.

### 3.3.2. Modeliranje međustaničnog prostora kao okolišnog polja

Međustanični, odnosno izvanstanični prostor u modelu LANA prikazan je kao diskretno okolišno polje definirano na mreži prostornih ćelija (*patches*) u NetLogo svijetu. Svakoj je ćeliji pridružena skalarna vrijednost okolišnog polja, koja je u implementaciji označena kao  $eIon$ , dok se u matematičkom zapisu prikazuje oznakom  $E(x, t)$ . Naziv  $eIon$  u ovoj se disertaciji upotrebljava isključivo kao implementacijska oznaka varijable i ne podrazumijeva da model kvantitativno rekonstruira stvarnu izvanstaničnu koncentraciju iona, lokalni potencijal polja ili efaptičko sprežanje. Okolišno polje treba tumačiti kao normalizirani mezoskopski trag lokalne aktivnosti i okolišnog opterećenja u simulacijskom prostoru [28, 29, 53–57].

Takva reprezentacija omogućuje da se lokalna akumulacija aktivnosti, prostorna redistribucija, raspad i povratni učinak okoliša na neuronsku funkcionalnost opišu u istom simulacijskom okviru. U modelu se time ne uvodi detaljan biofizički opis izvanstaničnog prostora, nego pojednostavljena regulacijska varijabla koja povezuje lokalnu povijest aktivnosti s kasnijim funkcionalnim stanjem neuronskih agenata. Ta je razina opisa prikladna za ovu disertaciju jer omogućuje kontrolirano ispitivanje odnosa između lokalne aktivnosti, prostornog širenja signala i promjene efektivne funkcionalnosti neurona [53–57].

Vrijednost okolišnog polja ažurira se kombinacijom triju procesa: lokalnog doprinosa signalnih agenata, difuzije i raspada. Lokalni doprinos nastaje kada signalni agenti prisutni na određenoj prostornoj ćeliji pridonose vrijednosti polja. Difuzija redistribuira dio vrijednosti prema najbližim susjednim ćelijama, dok raspad postupno smanjuje prethodno akumulirani trag aktivnosti. U formalnom obliku ažuriranje okolišnog polja može se zapisati kao:

$$E(x, t + 1) = (1 - \rho)E(x, t) + D\nabla_d^2 E(x, t) + \sum_{s \in S(x, t)} A_s(t)$$

gdje je  $E(x, t)$  vrijednost okolišnog polja na prostornoj ćeliji  $x$  u simulacijskom koraku  $t$ ,  $\rho$  stopa raspada okolišnog polja,  $D$  koeficijent difuzije,  $\nabla_d^2 E(x, t)$  diskretni Laplaceov operator na patch-mreži,  $S(x, t)$  skup signalnih agenata prisutnih na ćeliji  $x$  u koraku  $t$ , a  $A_s(t)$  amplituda signalnog agenta  $s$ . U implementaciji se difuzija provodi preko najbližih susjeda, odnosno preko strukture *neighbors4*, što odgovara lokalnoj diskretnoj prostornoj redistribuciji na patch-mreži [24, 25, 56, 57].

Raspad okolišnog polja uvodi se preko parametra  $RHO$ , a u pojedinim implementacijskim postupcima može se primijeniti i dodatni faktor prigušenja. Takvo prigušenje sprječava neograničeno nakupljanje vrijednosti okolišnog polja i održava dinamiku u numerički ograničenom rasponu. Ti parametri ne predstavljaju izravno mjerene fiziološke konstante, nego normalizirane računalne veličine kojima se određuje trajanje i prostorno širenje okolišnog traga u simulaciji [54–57].

Ključna uloga okolišnog polja u modelu LANA jest povratna sprega prema neuronskom agentu. Za svaki neuron računa se lokalni prosjek okolišnog polja u njegovu neposrednom susjedstvu:

$$\bar{E}_i(t) = \frac{1}{|\mathcal{N}_i|} \sum_{x \in \mathcal{N}_i} E(x, t)$$

gdje  $\mathcal{N}_i$  označuje skup prostornih ćelija u lokalnom susjedstvu neurona  $i$ , a  $|\mathcal{N}_i|$  broj tih ćelija. Lokalni prosjek okolišnog polja zatim se koristi za izračun efektivne funkcionalnosti neurona:

$$NFun_i^{eff}(t) = \frac{NFun_i}{1 + \kappa_E \bar{E}_i(t)}$$

U ovom izrazu  $NFun_i$  označuje baznu funkcionalnost neuronskog agenta,  $NFun_i^{eff}(t)$  efektivnu funkcionalnost nakon okolišne modulacije, a  $\kappa_E$  jačinu okolišno posredovane povratne sprege. Kada je  $\kappa_E > 0$ , veća vrijednost lokalnog okolišnog polja smanjuje efektivnu funkcionalnost neurona. Time okolišno polje djeluje kao pojednostavljeni mehanizam regulacije pojačanja, u skladu s općim načelima normalizacije u neuronskim sustavima [53, 56, 57].

Okolišno polje u ovoj implementaciji ne mijenja izravno prag pobude neurona. Prag  $\theta$  ostaje zaseban modelni parametar, dok okolišno polje djeluje preko efektivne funkcionalnosti  $NFun_i^{eff}(t)$ . Time se razdvajaju dva mehanizma: pobudljivost određena pragom neurona i okolišno posredovana modulacija njegove funkcionalne učinkovitosti. Ovo razdvajanje važno je za kasniju interpretaciju rezultata jer omogućuje da se promjene mrežne dinamike povežu s određenim modelnim odnosom između lokalnog okolišnog traga i funkcionalnosti neuronskih agenata [56, 57].

Okolišno polje tumači se kao fenomenološka mezoskopska varijabla, a ne kao fiziološka koncentracija iona. Njegova je modelna uloga osigurati mjerljivu i uklonjivu okolišnu komponentu kojom se ispituje kako lokalna akumulacija aktivnosti, raspad i povratna sprema utječu na propagaciju, regrutaciju i stabilnost mrežnih režima [54–57].

### 3.3.3. Prostorna i vremenska diskretizacija

Model LANA izvodi se u diskretnom simulacijskom prostoru i diskretnom simulacijskom vremenu. Prostorni dio modela prikazan je dvodimenzionalnom patch-mrežom NetLogo svijeta. Patch-mreža služi kao diskretni nosač okolišnog polja, dok se neuronski i signalni agenti smještaju u isti prostorni okvir. Neuronski agenti inicijaliziraju se na položajima unutar mreže, a signalni agenti tijekom simulacije mijenjaju položaj u prostoru u skladu s vlastitim komponentama brzine. Budući da NetLogo agentima omogućuje decimalne prostorne koordinate, signalni sloj može imati finije prostorno pomicanje, dok okolišno polje ostaje definirano na diskretnim prostornim ćelijama [24, 54–57].

Takva prostorna reprezentacija predstavlja kompromis između jednostavne diskretne strukture i potrebe za prikazom lokalnog širenja signala. Okolišno polje ažurira se na razini patch-mreže, što omogućuje jasan opis difuzije, raspada i lokalne akumulacije. Signalni agenti, s druge strane, mogu se kretati kroz prostor pomoću decimalnih koordinata  $(x, y)$ , pri čemu njihov učinak na neuronske agente ovisi o udaljenosti, amplitudi, radijusu djelovanja i kompatibilnosti signalnog kanala. Time se prostorna propagacija ne svodi samo na topološku povezanost sinapsama, nego uključuje i lokalni prostorno-vremenski prijenos signalnih događaja [56, 57].

Vrijeme u modelu diskretizirano je u simulacijske korake, odnosno tickove. Jedan tick označuje jednu računalnu iteraciju ažuriranja modela i ne predstavlja unaprijed zadanu fiziološku vremensku jedinicu. Zbog toga se kašnjenja, refraktorna razdoblja, trajanje signala, raspad okolišnog polja i ukupna duljina simulacije tumače kao normalizirane simulacijske veličine. One su prikladne za usporedbu modelnih režima i eksperimentalnih uvjeta, ali se ne smiju izravno prevoditi u milisekunde ili sekunde bez dodatne empirijske kalibracije [54–57].

U svakom simulacijskom koraku procesi se izvode prema unaprijed definiranom rasporedu ažuriranja. Taj raspored uključuje primjenu podražaja, ažuriranje okolišnog polja, pomak i raspad

signalnih agenata, izračun ulaza u neuronske agente, ažuriranje neuronskog stanja, eventualno ažuriranje sinaptičke plastičnosti i zapisivanje izlaznih veličina. Točan algoritamski redoslijed prikazuje se u odjeljku 3.4, jer je redoslijed ažuriranja dio specifikacije modela i važan je za ponovljivost rezultata [24, 50, 56, 57].

Diskretna prostorna i vremenska struktura važna je i za verifikaciju modela. Sinaptičko kašnjenje može se provjeriti kao očekivani broj simulacijskih koraka između presinaptičkog i postsinaptičkog događaja. Raspad signalnog agenta i okolišnog polja može se usporediti s očekivanom diskretnom dinamikom. Difuzija okolišnog polja može se provjeriti kao lokalna redistribucija vrijednosti kroz patch-mrežu, dok se refraktornost može provjeriti kao minimalni dopušteni razmak između dvaju uzastopnih šiljaka istog neuronskog agenta [56].

Zbog toga prostorna i vremenska diskretizacija u modelu LANA nije samo tehnička posljedica implementacije u NetLogu. Ona određuje kako se signal prenosi, kako se okolišno polje ažurira, kako se kašnjenje mjeri i kako se rezultati mogu reproducirati. U okviru ove disertacije takav opis omogućuje kontroliranu usporedbu punog modela, osnovne konfiguracije samo s neuronima, komponentnih ablacija i režima S1, S2 i S3 [54–57].

Glavni parametri modela LANA i njihova uloga u dinamici sažeti su u Tablici 3.2. U tablici su uz formalna značenja navedena i implementacijska imena parametara, jer su potrebna za povezivanje metodološkog opisa s NetLogo kodom i digitalnim repozitorijem [55, 56].

Tablica 3.2. Glavni parametri modela LANA, njihove implementacijske oznake, zadane vrijednosti i očekivani učinci na dinamiku mreže.

| Kod / oznaka                                                 | Zadana vrijednost | Značenje i uporaba u modelu                                               | Očekivani učinak porasta                                                 |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Neuronski, inicijalizacijski i topološki parametri</b> |                   |                                                                           |                                                                          |
| <b>N-NODES (<math>N</math>)</b>                              | 150               | Broj neuronskih agenata u mreži.                                          | Povećava gustoću mreže i broj mogućih interakcija.                       |
| <b>INIT-NFUN-MEAN (<math>\mu_{NFun}</math>)</b>              | 0,9               | Srednja početna funkcionalnost neurona $NFun_i$ , ograničena na $[0,1]$ . | Mreža je globalno funkcionalnija i lakše prenosi aktivnost.              |
| <b>INIT-NFUN-SD (<math>\sigma_{NFun}</math>)</b>             | 0,08              | Početna heterogenost funkcionalnosti neurona.                             | Povećava heterogenost; može stabilizirati ili fragmentirati propagaciju. |
| <b>INHIB-FRAC (<math>f_I</math>)</b>                         | 0,20              | Udio inhibitornih neurona u mreži.                                        | Povećava inhibicijski doprinos i obično smanjuje učestalost paljenja.    |
| <b>THRESHOLD (<math>\theta</math>)</b>                       | 1,0               | Bazni prag pobude neurona.                                                | Otežava generiranje šiljaka i smanjuje ukupnu aktivnost.                 |
| <b>V-RESET (<math>V_{reset}</math>)</b>                      | 0                 | Vrijednost membranskog stanja nakon šiljka.                               | Ako je bliža pragu, neuron lakše ponovno doseže prag.                    |
| <b>ALPHA (<math>\alpha</math>)</b>                           | 0,2               | Faktor curenja, odnosno relaksacije membranskog stanja.                   | Jače curenje brže smanjuje $V_i(t)$ i stabilizira mrežu.                 |
| <b>POp (<math>P</math>)</b>                                  | 10                | Trajanje refraktornog razdoblja nakon šiljka.                             | Smanjuje učestalost paljenja i stabilizira mrežu.                        |

|                                                                     |         |                                                               |                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| INIT-DEG-MEAN ( $\mu_k$ )                                           | 3       | Srednji ciljni stupanj povezanosti pri inicijalizaciji mreže. | Veći broj veza olakšava propagaciju.                           |
| INIT-DEG-SD ( $\sigma_k$ )                                          | 1       | Varijabilnost stupnja povezanosti.                            | Povećava heterogenost topologije i mogućnost čvorišta.         |
| <b>B. Sinaptički, plastični, okolišni i signalni parametri</b>      |         |                                                               |                                                                |
| w ( $w_{ji}$ )                                                      | 1,0     | Sinaptička težina veze od neurona $j$ prema neuronu $i$ .     | Pojačava zakašnjeli sinaptički doprinos.                       |
| delay / FIXED-DELAY ( $d_{ji}$ )                                    | udalj.* | Sinaptičko kašnjenje u simulacijskim koracima.                | Usporava propagaciju i može smanjiti sinkrono paljenje.        |
| mu ( $\mu$ )                                                        | 0,01    | Stopa slabljenja sinaptičke težine u pravilu plastičnosti.    | Brže slabi veze i najčešće stabilizira mrežu.                  |
| lambda ( $\lambda$ )                                                | 0,05    | Jačina pojačanja sinaptičke težine pri podudarnoj aktivnosti. | Brže pojačava veze; bez regulacije može povećati pobudljivost. |
| D ( $D$ )                                                           | 0,15    | Koeficijent difuzije okolišnog polja $E(x, t)$ .              | Pojačava prostornu redistribuciju okolišnog traga.             |
| RHO ( $\rho$ )                                                      | 0,01    | Stopa raspada okolišnog polja.                                | Brže vraća okolišno polje prema nižim vrijednostima.           |
| KAPPA-E ( $\kappa_E$ )                                              | 0,6     | Jačina okolišno posredovane povratne sprege.                  | Jače smanjuje $NFun_i^{eff}(t)$ pri većem okolišnom polju.     |
| BETA ( $\beta$ )                                                    | 0,95    | Faktor očuvanja amplitude signalnog agenta.                   | Signal sporije slabi i ima veći doseg.                         |
| GAMMA ( $\gamma$ )                                                  | 0,05    | Koeficijent prostorne atenuacije signala.                     | Učinak signala brže slabi s udaljenošću.                       |
| RADIUS-SIGNAL ( $R_{sig}$ )                                         | 5       | Radius djelovanja signalnog agenta.                           | Više neurona prima lokalni signalni doprinos.                  |
| OUT-RANGE ( $v_s$ )                                                 | 4       | Parametar prostornog pomaka signalnog agenta.                 | Signalni agenti brže dosežu udaljenije neurone.                |
| <b>C. Protokoli, lezija, zapisivanje i vremenska diskretizacija</b> |         |                                                               |                                                                |
| STIM-AMP ( $A_{stim}$ )                                             | 1,3     | Amplituda vanjskog podražaja.                                 | Povećava vjerojatnost prelaska praga.                          |
| REPEAT-K ( $K_{stim}$ )                                             | 10      | Periodičnost podražaja u simulacijskim koracima.              | Podražaji su rjeđi; manji $K$ znači češću stimulaciju.         |
| REGIME                                                              | S1      | Odabir operativnog režima S1, S2 ili S3.                      | Nije kontinuirani parametar; mijenja skup postavki.            |
| BASELINE?                                                           | off     | Uključuje osnovnu konfiguraciju samo s neuronima.             | Nije numerički parametar; služi za kontrolnu usporedbu.        |
| LESION-RADIUS ( $r_{les}$ )                                         | 0       | Radius lokalne lezije.                                        | Veća lezija zahvaća veći dio mreže.                            |

|                                      |       |                                                        |                                                                     |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>LESION-DROP</b><br>( $f_{les}$ )  | 0,3   | Faktor smanjenja funkcionalnosti u zoni lezije.        | Veća vrijednost znači blaži deficit; manja vrijednost teži deficit. |
| <b>LESION-ONSET</b><br>( $t_{les}$ ) | 250   | Simulacijski korak u kojem se uvođi lezija.            | Kasnije uvođenje produljuje prelezijsko razdoblje.                  |
| <b>TRIAL-LENGTH</b> ( $T_{trial}$ )  | 200   | Duljina jednog logičkog pokušaja.                      | Daje više vremena za pojavu aktivnosti u izlaznoj regiji.           |
| <b>LOGIC-MODE</b>                    | off   | Odabir logičkog protokola, npr. AND, OR, XOR ili off.  | Nije numerički parametar; mijenja logički protokol.                 |
| <b>EEG-MODE?</b>                     | off   | Uključuje EEG-vođeni podražaj.                         | Nije kontinuirani parametar; stimulacija ovisi o EEG ulazu.         |
| <b>EEG-index</b><br>( $k_{EEG}$ )    | 0     | Indeks retka EEG ulaza.                                | Ne mijenja dinamiku sam po sebi.                                    |
| <b>LOG-CSV?</b> / csv-filename       | off   | Uključivanje CSV zapisivanja i naziv izlazne datoteke. | Ne mijenja dinamiku; omogućuje kvantitativnu obradu izlaza.         |
| <b>SEED</b> ( $s_0$ )                | prot. | Slučajno sjeme za inicijalizaciju i ponovljivost.      | Ne predstavlja biološki parametar.                                  |
| <b>tick-dt</b> ( $\Delta t$ )        | 1     | Vremenski korak diskretizacije.                        | Veći $\Delta t$ daje grublju numeriku.                              |

### 3.4. Algoritam prijenosa signala

Prijenos aktivnosti u modelu LANA odvija se kroz dva komplementarna puta: prostorno-vremenski prijenos preko signalnih agenata i topološki prijenos preko usmjerenih sinaptičkih veza. Signalni agenti omogućuju lokalno širenje aktivnosti u simulacijskom prostoru, dok sinaptičke veze omogućuju prijenos između definiranih parova neuronskih agenata uz zadanu težinu i kašnjenje. Razlikovanje tih dvaju putova važno je jer se prostorno širenje aktivnosti, sinaptičko kašnjenje i lokalni doprinos signala mogu zasebno pratiti, mjeriti i isključivati u kontrolnim simulacijama [54–57].

Vanjski podražaj primjenjuje se prema aktivnom protokolu simulacije. Ovisno o konfiguraciji, podražaj može pokrenuti lokalni signalni događaj ili izravno pridonijeti membranskom stanju neuronskog agenta. Kada neuronski agent generira šiljak, na njegovoj se prostornoj lokaciji stvara signalni agent. Predznak i učinak signalnog agenta povezani su s tipom neuronskog agenta: ekscitatorni neuroni stvaraju pozitivan signalni doprinos, dok inhibitorni neuroni stvaraju negativan signalni doprinos. Signalni agent pritom se ne tumači kao biološka čestica ili neurotransmiterski paket, nego kao normalizirani računalni nositelj propagirajuće aktivnosti [56, 57].

U svakom simulacijskom koraku signalni agent mijenja položaj i njegova se amplituda smanjuje. Ažuriranje amplitude i položaja može se zapisati kao:

$$A_s(t + 1) = \beta A_s(t)$$

$$(x_s(t + 1), y_s(t + 1)) = (x_s(t) + v_{dx,s}, y_s(t) + v_{dy,s})$$

gdje je  $A_s(t)$  amplituda signalnog agenta su simulacijskom koraku  $t$ ,  $\beta$  faktor očuvanja amplitude signala, a  $v_{dx,s}$  i  $v_{dy,s}$  komponente njegova pomaka u prostoru. U implementaciji

parametar  $\beta$  odgovara oznaci BETA, dok je prostorni pomak povezan s parametrom OUT-RANGE. Signalni agent uklanja se iz simulacije kada njegova amplituda padne ispod zadanog praga uklanjanja, čime se sprječava zadržavanje zanemarivih signalnih doprinosa u mreži [56, 57].

Signalni agent može djelovati samo na neuronske agente koji zadovoljavaju dva uvjeta. Prvo, neuronski agent mora biti unutar zadanog radijusa djelovanja signala. Drugo, signalni agent i neuronski agent moraju imati kompatibilnu oznaku signalnog kanala, odnosno kompatibilan `signal_id`. Time se sprječava da svaki signal djeluje na sve prostorno bliske neurone i uvodi se lokalno ograničen, kanalno selektivan prijenos aktivnosti [56, 57].

Signalno posredovani ulaz u neuron  $i$  može se zapisati kao:

$$I_i^{sig}(t) = \sum_{s \in \mathcal{S}_i(t)} A_s(t) \exp[-\gamma d_{is}(t)]$$

gdje je  $\mathcal{S}_i(t)$  skup signalnih agenata koji su u simulacijskom koraku  $t$  unutar radijusa djelovanja neurona  $i$  i imaju kompatibilan `signal_id`,  $d_{is}(t)$  udaljenost između neurona  $i$  i signalnog agenta  $s$ , a  $\gamma$  koeficijent prostorne atenuacije signala. U implementaciji  $\gamma$  odgovara parametru GAMMA, a radijus djelovanja parametru RADIUS-SIGNAL. Ovaj izraz znači da doprinos signala ne ovisi samo o amplitudi, nego i o udaljenosti od ciljnog neuronskog agenta [56, 57].

Sinaptički prijenos odvija se paralelno s prostorno-vremenskim prijenosom signalnih agenata. Kada presinaptički neuron generira šiljak, na njegovim izlaznim sinaptičkim vezama aktivira se brojač kašnjenja. Sinaptički ulaz isporučuje se postsinaptičkom neuronu tek kada brojač kašnjenja dosegne vrijednost isporuke. Time se sinaptički prijenos u modelu ne tretira kao trenutačan događaj, nego kao vremenski strukturiran prijenos preko usmjerenih veza [56].

Za sinaptičku vezu  $j \rightarrow i$  zakašnjeli sinaptički doprinos može se zapisati kao:

$$I_{ji}^{syn}(t) = \sigma_j w_{ji}(t) NFun_j^{eff}(t)$$

gdje je  $w_{ji}(t)$  težina sinaptičke veze od neurona  $j$  prema neuronu  $i$ ,  $NFun_j^{eff}(t)$  efektivna funkcionalnost presinaptičkog neurona, a  $\sigma_j$  označuje predznak doprinosa presinaptičkog neurona. Za ekscitatorni neuron vrijedi  $\sigma_j = +1$ , a za inhibitorni neuron  $\sigma_j = -1$ . Doprinos iz izraza (3.7) ulazi u postsinaptički neuron samo ako je odgovarajuće sinaptičko kašnjenje isteklo [56, 57].

Ukupni ulaz u neuronski agent  $i$  sastoji se od signalno posredovanog ulaza, zakašnjelog sinaptičkog ulaza  $i$ , ako je protokol tako definiran, vanjskog podražaja:

$$I_i^{tot}(t) = I_i^{sig}(t) + I_i^{syn}(t) + I_i^{stim}(t)$$

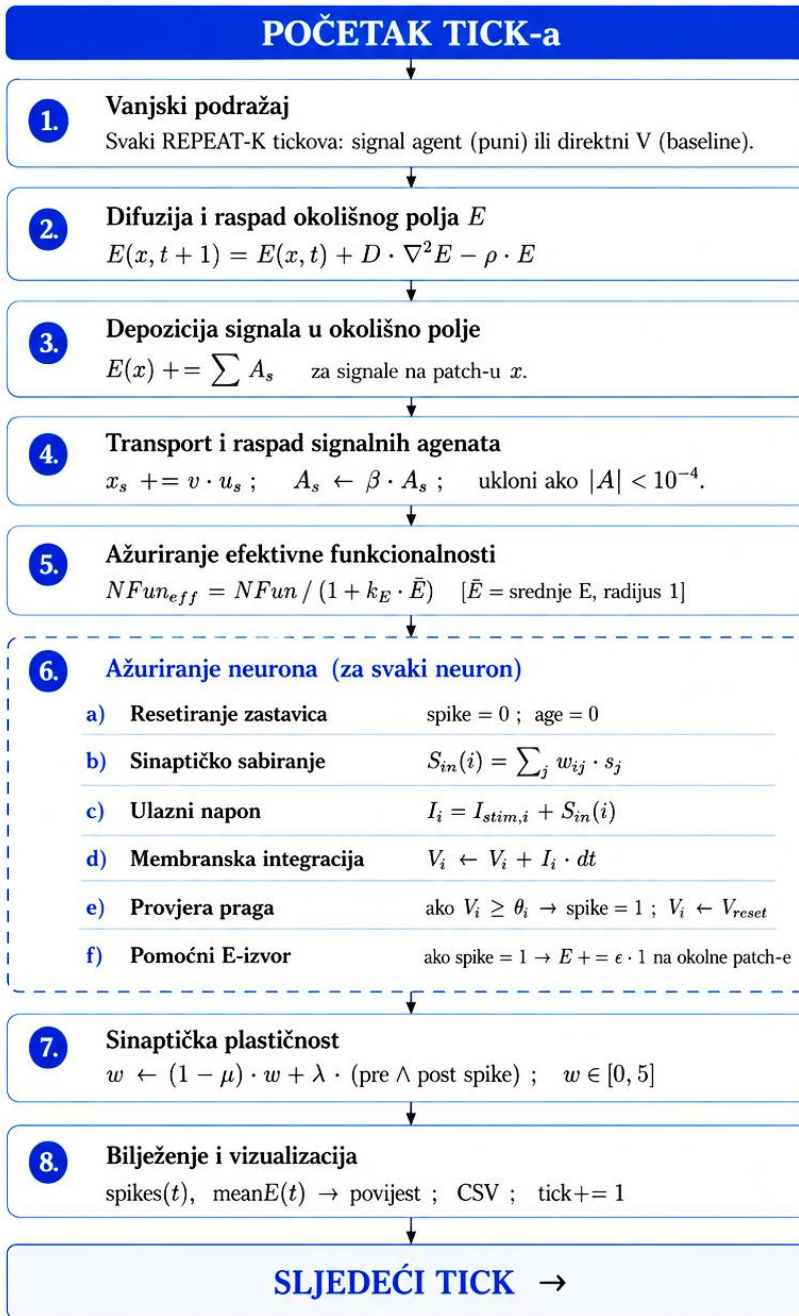
gdje  $I_i^{sig}(t)$  označuje lokalni signalno posredovani ulaz,  $I_i^{syn}(t)$  zakašnjeli sinaptički ulaz, a  $I_i^{stim}(t)$  vanjski stimulacijski doprinos. Ovakva definicija omogućuje da se učinak lokalnog signalnog prijenosa, sinaptičkog kašnjenja i vanjske stimulacije ne miješaju u jednu nejasnu veličinu, nego da se svaki doprinos može zasebno pratiti u simulaciji [56, 57].

Ako neuronski agent nije u refraktornom stanju, ukupni ulaz pridonosi ažuriranju njegova membranskog stanja. Kada membransko stanje dosegne ili prijeđe prag pobude  $\theta$ , neuron generira šiljak, resetira membransko stanje i ulazi u refraktorno razdoblje. Generirani šiljak istodobno se bilježi kao izlazni događaj neuronskog agenta i pokreće stvaranje novog signalnog agenta. Time se zatvara osnovni ciklus prijenosa aktivnosti: neuronska integracija dovodi do šiljka, šiljak stvara signalni događaj, signalni događaj prenosi aktivnost kroz prostor, a sinaptičke veze prenose aktivnost kroz topološki definirane putove [56, 57].

Ovakav algoritam omogućuje da se u istom modelu razlikuju lokalno prelaženje praga, prostorno širenje signalnih događaja i zakašnjeni sinaptički prijenos. Zato se ukupna mrežna aktivnost u modelu LANA ne interpretira samo preko broja šiljaka, nego i preko putanja propagacije, vremena prve aktivacije, prostornog dosega i kumulativne regrutacije neuronskih agenata [56, 57].

### **3.4.1. Algoritamski redoslijed jednog simulacijskog koraka**

Model LANA izvodi se u diskretnim simulacijskim koracima, pri čemu je redoslijed ažuriranja sastavni dio specifikacije modela. Budući da model uključuje pragovnu aktivaciju, resetiranje, refraktornost, signalne agente, okolišno polje, sinaptičko kašnjenje i plastičnost, operatori unutar jednog simulacijskog koraka nisu međusobno zamjenjivi. Zato isti skup pravila mora biti izvođen istim redoslijedom u svim usporedivim simulacijskim serijama [50, 56, 57]. Algoritamski redoslijed jednog simulacijskog koraka prikazan je na Slici 3.2.



## BASELINE mod

### Preskače:

- KORAK 3 (depozicija signala)
- KORAK 4 (transport signala)
- Signal dio koraka 6c
- Emisiju u koraku 6e
- Korak 6f (pomoćni E-izvor)

### Ostaje aktivno:

- Sinaptički ulaz
- Plastičnost (korak 7)
- Direktni V stimulus

Slika 3.2. **Algoritamski redoslijed jednog simulacijskog koraka modela LANA.** Dijagram prikazuje redoslijed ažuriranja modela: primjenu vanjskog podražaja, difuziju i raspad okolišnog polja, lokalni doprinos signala okolišnom polju, kretanje i raspad signalnih agenata, izračun efektivne funkcionalnosti neurona, neuronsku integraciju, sinaptičku plastičnost te bilježenje izlaznih metrika. Desni panel prikazuje koje se komponente preskaču u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima, dok sinaptički ulaz, plastičnost i izravni podražaj membranskog stanja ostaju aktivni. Prikaz je izrađen prema implementacijskom rasporedu ažuriranja modela LANA [56, 57].

Schema 3.1. Raspored ažuriranja u jednom simulacijskom koraku modela LANA

1. Primjenjuje se definirani ulazni protokol ili lokalizirani podražaj.
2. Ažurira se okolišno polje kroz difuziju i raspad.
3. U okolišno polje unosi se lokalni doprinos signalnih agenata i/ili neuronske aktivnosti, ovisno o aktivnoj konfiguraciji modela.

4. Ažuriraju se signalni agenti: amplituda se smanjuje, položaj se mijenja, a preslabi signali uklanjaju se iz simulacije.
5. Iz lokalnog okolišnog polja računa se efektivna funkcionalnost neuronskog agenta.
6. Za svaki neuronski agent određuju se lokalni signalno posredovani ulazi i zakašnjeli sinaptički ulazi.
7. Ažuriraju se membransko i refraktorno stanje neuronskog agenta.
8. Ako je prag pobude dosegnut i neuron nije refraktoran, registrira se šiljak, membransko stanje se resetira i stvara se novi signalni agent.
9. Prema aktivnoj konfiguraciji ažuriraju se sinaptičke težine.
10. Izračunavaju se i zapisuju izlazne metrike simulacije.

Redoslijed operacija prikazan na Slici 3.2 i u Shemi 3.1 važan je za ponovljivost simulacija. Model LANA nije kontinuirani model u kojem se pojedine operacije mogu izvoditi proizvoljnim redoslijedom, nego model diskretnih događaja. Aktivacija neurona nakon dosezanja praga, resetiranje, refraktorno razdoblje, uklanjanje oslabljenih signala, sinaptičko kašnjenje, okolišna povratna sprema i plastičnost ovise o tome kojim se redoslijedom izvode unutar pojedinoga simulacijskog koraka. Stoga je redoslijed izvođenja sastavni dio specifikacije modela, a ne samo tehnički detalj njegove implementacije [50, 56, 57]. U osnovnoj konfiguraciji, koja uključuje samo neuronske agente, isključeni su nastanak i prostorno širenje signalnih agenata te okolišno posredovana povratna sprema. Sinaptički prijenos, integracija ulaznih signala u neuronima i vanjski podražaj pritom ostaju aktivni. Usporedba pune i osnovne konfiguracije omogućuje ispitivanje učinka eksplicitnoga signalnog sloja i okolišne povratne sprege bez promjene temeljne neuronske i sinaptičke strukture modela [56, 57].

### 3.4.2. Pseudokod prijenosa signala i interakcije signal–neuron

Pseudokod 3.1 sažima operativno pravilo kojim se signalni agenti ažuriraju i kojim njihov lokalni doprinos ulazi u neuronsku dinamiku. Za razliku od Sheme 3.1, koja prikazuje redoslijed svih operatora u jednom simulacijskom koraku, pseudokod je usmjeren na prijenos signalnih događaja i izračun signalno posredovanog ulaza.

Pseudokod 3.1. Sažetak simulacijskog ciklusa

Za svaki simulacijski korak  $t$ :

1. Za svakog signalnog agenta ažuriraj amplitudu prema izrazu

$$A_s(t + 1) = \beta A_s(t)$$

2. Ažuriraj položaj signalnog agenta prema njegovim komponentama pomaka.
3. Ukloni signalne agente za koje je  $|A_s(t)|$  ispod praga uklanjanja.
4. Za svaki neuronski agent  $i$  pronađi signalne agente s kompatibilnom oznakom `signal_id`.
5. Zadrži samo kompatibilne signalne agente koji su unutar radijusa djelovanja `RADIUS-SIGNAL`.
6. Za svaki zadržani signal izračunaj doprinos uz prostornu atenuaciju.
7. Zbroji sve zadržane doprinose i odredi signalno posredovani ulaz  $I_i^{sig}(t)$ .
8. Dodaj zakašnjeli sinaptički ulaz  $I_i^{syn}(t)$  i, ako je definiran, vanjski stimulacijski doprinos  $I_i^{stim}(t)$ .
9. Izračunaj ukupni ulaz u neuron:

$$I_i^{tot}(t) = I_i^{sig}(t) + I_i^{syn}(t) + I_i^{stim}(t)$$

10. Ako neuron nije u refraktornom stanju, ažuriraj njegovo membransko stanje.
11. Ako membransko stanje dosegne ili prijeđe prag  $\theta$ , registriraj šiljak, resetiraj membransko stanje i generiraj novi signalni agent.

Ovaj pseudokod pokazuje da signalni agent nije samo pomoćna programska struktura, nego zaseban prijenosni sloj modela. Njegovo stanje, položaj, amplituda, radijus djelovanja i kompatibilnost sa signalnim kanalom određuju lokalni doprinos neuronskom ulazu. Time se prostorno-vremenski prijenos signalnih događaja može mjeriti i isključivati odvojeno od zakašnjelog sinaptičkog prijenosa i okolišno posredovane modulacije [56, 57].

### 3.5. Modeliranje plastičnosti i adaptacije

U modelu LANA razlikuju se dva oblika adaptacije: okolišno posredovana funkcionalna modulacija i promjena sinaptičkih težina. Prvi oblik ne mijenja samu sinaptičku vezu, nego trenutačnu efektivnu funkcionalnost neurona. Drugi oblik mijenja težinu usmjerene sinaptičke veze i zato predstavlja sinaptičku plastičnost u užem smislu.

Okolišno posredovana funkcionalna modulacija određena je lokalnim prosjekom okolišnog polja  $\bar{E}_i(t)$ . Kao što je opisano u odjeljku 3.3.2, bazna funkcionalnost neurona  $NFun_i$  pretvara se u efektivnu funkcionalnost  $NFun_i^{eff}(t)$  pomoću djelidbene normalizacije. Kada je  $\kappa_E > 0$ , porast lokalnog okolišnog polja smanjuje efektivnu funkcionalnost neurona. Time se uvodi lokalna povratna veza između prethodne aktivnosti i kasnije učinkovitosti neuronskog odgovora. Ovaj mehanizam može prigušiti, stabilizirati ili promijeniti režimsku dinamiku mreže, ovisno o vrijednostima parametara i aktivnom simulacijskom režimu [53, 56, 57].

Sinaptička plastičnost modelirana je jednostavnim pravilom koje kombinira blago slabljenje težine veze i pojačanje pri koincidenciji aktivnosti. Za sinaptičku vezu  $j \rightarrow i$  ažuriranje težine može se zapisati kao:

$$w_{ji}(t+1) = \text{clip}_{[0,5]}((1-\mu)w_{ji}(t) + \lambda C_{ji}(t))$$

gdje je  $w_{ji}(t)$  sinaptička težina veze od neurona  $j$  prema neuronu  $i$ ,  $\mu$  stopa slabljenja sinaptičke težine,  $\lambda$  jačina pojačanja, a  $C_{ji}(t)$  indikator koincidentne pre- i postsinaptičke aktivnosti u implementacijskom vremenskom prozoru. Funkcija  $\text{clip}_{[0,5]}$  ograničava sinaptičku težinu na zadani raspon i sprječava njezin neograničen rast [56, 57].

Konceptualno, ovo je pravilo nadahnuto Hebbovim načelom prema kojem se veza pojačava kada su presinaptički i postsinaptički elementi istodobno ili vremenski blisko aktivni [44]. Ipak, u modelu LANA to nije puni model plastičnosti ovisne o vremenu šiljaka, odnosno STDP model, jer se ne uvodi detaljna vremenska asimetrija između pre- i postsinaptičkog šiljka. STDP formalizam i složeniji oblici sinaptičke adaptacije zato se u ovoj disertaciji razmatraju kao moguća proširenja modela u budućem radu [45–47]. Plastičnost se u ovoj disertaciji zadržava u namjerno jednostavnom i ograničenom obliku kako bi se promjene sinaptičkih težina mogle pratiti bez narušavanja interpretacije osnovnih operatora modela. U verifikacijskim pokusima plastičnost se može isključiti, čime sinaptičke težine ostaju konstantne i ne uvode dodatni izvor promjenjivosti pri provjeri kašnjenja, raspada, difuzije, praga i refraktornosti [56].

### 3.6. Eksperimentalni protokoli i parametri simulacije

U ovom odjeljku definiraju se početna konfiguracija mreže, protokoli podražaja, operativni režimi S1, S2 i S3, izlazne mjerne veličine te dizajn simulacijskih serija. Svi protokoli izvode se u normaliziranim računalnim jedinicama. Simulacijski korak, odnosno tick, ne predstavlja unaprijed zadanu fiziološku vremensku jedinicu, nego jednu diskretnu računalnu iteraciju ažuriranja modela.

Parametri modela zato se tumače kao kontrolirane računalne veličine namijenjene usporedbi režima i komponenti modela, a ne kao izravno kalibrirane fiziološke konstante [54–57].

### 3.6.1. Inicijalizacija mreže

U osnovnoj konfiguraciji mreža se inicijalizira s  $N$  neuronskih agenata, pri čemu je broj neurona određen parametrom N-NODES. Neuroni se raspoređuju u dvodimenzionalnom simulacijskom prostoru i dobivaju početnu baznu funkcionalnost  $NFun_i$ , uz ograničenje vrijednosti na raspon  $[0,1]$ . Početna heterogenost funkcionalnosti uvedena je preko srednje vrijednosti i standardne devijacije zadane parametrima INIT-NFUN-MEAN i INIT-NFUN-SD.

Svaki neuron dobiva ekscitatorni ili inhibitorni tip prema udjelu određenom parametrom INHIB-FRAC. Usmjerene sinaptičke veze formiraju se prema lokalnoj prostornoj povezanosti, tako da svaki neuron ostvaruje zadani broj izlaznih veza prema prostorno bliskim neuronima. Sinapse se inicijaliziraju početnom težinom  $w$ , dok se sinaptičko kašnjenje određuje prema udaljenosti veze, uz minimalno kašnjenje od jednog simulacijskog koraka. Okolišno polje  $E(x, t)$ , odnosno implementacijska varijabla  $e_{lon}$ , na početku simulacije postavlja se na nulu [54–57].

Ovakva inicijalizacija omogućuje da mreža već u početnom stanju sadrži prostornu organizaciju, heterogenost funkcionalnosti i ekscitacijsko-inhibicijsku strukturu. Time se kasnije razlike između režima mogu tumačiti kao posljedica kontroliranih promjena parametara, a ne kao posljedica nejasno definirane početne konfiguracije.

### 3.6.2. Protokoli podražaja

U glavnim simulacijama korišten je kontrolirani lokalizirani periodični podražaj kojim se aktivnost inicira u definiranoj izvornoj regiji mreže. Periodičnost podražaja određena je parametrom REPEAT-K, a njegova jakost parametrom STIM-AMP. Takav protokol služi za usporedbu punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima, analizu prostorne regrutacije te usporedbu režima S1, S2 i S3 pod jednakim uvjetima stimulacije [56, 57].

U punom modelu podražaj može pokrenuti signalni događaj i time aktivirati prostorno-vremenski prijenos preko signalnih agenata. U osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima signalni agenti i okolišna povratna sprega nisu aktivni, a podražaj djeluje kao izravni doprinos membranskom stanju neuronskog agenta. U toj se konfiguraciji zadržavaju neuronska integracija, sinaptički prijenos i stimulacijski protokol, dok se uklanjaju eksplicitni signalni sloj i okolišno posredovana modulacija [56, 57].

Dodatni protokoli, uključujući logičke zadatke i EEG-informirani ulaz, postoje kao mogućnosti implementacije, ali nisu temelj glavne interpretacije rezultata u ovoj disertaciji. EEG-informirana usporedba opisana je zasebno u odjeljku 3.9.

### 3.6.3. Operacionalizacija režima S1, S2 i S3

U glavnim simulacijama definirana su tri operativna režima: S1, S2 i S3. Režim S1 referentni je režim mirovanja i koristi nominalne vrijednosti parametara. Režim S2 je režim povećane ekscitabilnosti, definiran smanjenjem praga pobude, smanjenjem inhibitornog udjela, sporijim raspadom okolišnog polja i slabijom okolišno posredovanom modulacijom. Režim S3 je lokalna lezija koja uvodi prostorno ograničeno smanjenje funkcionalnosti neuronskih agenata u zadanoj regiji mreže [56, 57].

Važno je razlikovati S3 od režima S1 i S2. S1 i S2 su stabilne parametarske konfiguracije koje se uspoređuju kao dva mrežna režima. S3 je dinamički perturbacijski protokol: mreža se najprije postavlja u referentnu konfiguraciju, zatim se u unaprijed određenom simulacijskom koraku uvodi lokalna lezija, a potom se analiziraju prelezijska, akutna postlezijska i faza oporavka.

Ovakva operacionalizacija omogućuje da se globalno povećanje ekscitabilnosti u S2 jasno razlikuje od lokalnog gubitka funkcionalnosti u S3. S2 mijenja parametre cijele mreže, dok S3 mijenja samo prostorno definiranu podskupinu neuronskih agenata i time ispituje otpornost propagacije na lokalni prekid funkcionalnosti. Operativne promjene parametara koje definiraju režime S1, S2 i S3 prikazane su u Tablici 3.3.

Tablica 3.3. Operativne promjene parametara u režimima S1, S2 i S3 modela LANA

| Parametar / uvjet                           | S1: referentni režim | S2: režim povećane ekscitabilnosti | S3: režim lokalne lezije | Interpretacijska uloga                                                                           |
|---------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>THRESHOLD (<math>\theta</math>)</b>      | 1,0                  | 0,8                                | 1,0                      | Sniženi prag u S2 olakšava generiranje šiljaka.                                                  |
| <b>INHIB-FRAC (<math>f_i</math>)</b>        | 0,2                  | 0,1                                | 0,2                      | Smanjeni inhibitorski udio u S2 smanjuje inhibicijski doprinos mreži.                            |
| <b>RHO (<math>\rho</math>)</b>              | 0,01                 | 0,005                              | 0,01                     | Sporiji raspad okolišnog polja u S2 omogućuje dulji okolišni trag aktivnosti.                    |
| <b>KAPPA-E (<math>\kappa_E</math>)</b>      | 0,6                  | 0,2                                | 0,6                      | Slabija okolišna povratna regulacija u S2 smanjuje prigušenje efektivne funkcionalnosti neurona. |
| <b>LESION-RADIUS (<math>r_{les}</math>)</b> | –                    | –                                  | 5                        | U S3 određuje prostorni opseg lokalne lezije.                                                    |
| <b>LESION-DROP (<math>f_{les}</math>)</b>   | –                    | –                                  | 0,3                      | U S3 smanjuje funkcionalnost neurona u lezijskoj zoni na 30% početne vrijednosti.                |
| <b>LESION-ONSET (<math>t_{les}</math>)</b>  | –                    | –                                  | 250                      | Određuje simulacijski korak u kojem se uvodi lokalna lezija.                                     |

*Napomena: S1 označuje nominalni referentni režim, S2 globalnu promjenu ekscitabilnosti, a S3 lokalni perturbacijski protokol. S3 se inicijalizira kao S1; u simulacijskom koraku 250 funkcionalnost neurona unutar radijusa 5 smanjuje se na 30 % početne vrijednosti  $NFun_i \leftarrow 0,3 \cdot NFun_i$ . Ostali parametri ostaju na nominalnim vrijednostima navedenima u Tablici 3.2.*

### 3.6.4. Mjerne veličine i obrada izlaza

Tijekom simulacija bilježe se mjerne veličine na operatornoj, neuronskoj, mrežnoj, prostornoj i režimskoj razini. Operatorne metrike koriste se za provjeru sinaptičkog kašnjenja, raspada okolišnog polja, difuzije i prostorne atenuacije signala. Neuronske metrike uključuju pragovnu aktivaciju, refraktornost i minimalni interval između šiljaka. Mrežne metrike uključuju učestalost paljenja, aktivnu frakciju neurona, Fano faktor, koeficijent varijacije populacijskog broja šiljaka i srednju sinaptičku težinu. Prostorne metrike uključuju vrijeme prvog šiljka,  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , radijus propagacije i opisnu brzinu valne fronte. Za S3 se dodatno bilježe prelezijska i postlezijska aktivnost, omjer akutnog pada te omjer oporavka.

Izlazi simulacija zapisuju se u CSV formatu radi daljnje kvantitativne obrade. Uz izlazne metrike bilježe se konfiguracijski parametri i slučajno sjeme, odnosno SEED, kako bi se omogućilo ponavljanje simulacija i uparena usporedba različitih modelnih konfiguracija [50, 54–57]. Mjerne veličine korištene u analizi sažete su u Tablici 3.4.

Tablica 3.4. Mjerne veličine, definicije i uloga u analizi modela LANA

| Mjerna veličina                                                                     | Definicija u modelu                                                                                                    | Razina analize        | Uloga u analizi                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Učestalost paljenja</b><br><i>FR</i>                                             | Ukupan broj šiljaka normaliziran brojem neurona i trajanjem simulacije.                                                | Mrežna                | Mjeri ukupnu razinu aktivnosti mreže.                      |
| <b>Aktivna frakcija neurona</b>                                                     | Udio neurona koji su generirali barem jedan šiljak tijekom simulacije.                                                 | Mrežna / prostorna    | Pokazuje koliko je široko aktivnost zahvatila mrežu.       |
| <b>Fano faktor</b>                                                                  | Omjer varijance i srednje vrijednosti populacijskog broja šiljaka.                                                     | Mrežna / vremenska    | Procjenjuje varijabilnost populacijske aktivnosti.         |
| <b>Koeficijent varijacije populacijskog broja šiljaka</b> ( <i>spike-count CV</i> ) | Koeficijent varijacije broja šiljaka kroz vrijeme.                                                                     | Mrežna / vremenska    | Opisuje stabilnost ili nepravilnost populacijske dinamike. |
| <b>Srednja vrijednost okolišnog polja</b><br>( <i>Mean E</i> )                      | Prosječna vrijednost okolišnog polja tijekom simulacije ili u zadanoj fazi.                                            | Okolišna              | Mjeri akumulaciju lokalnog okolišnog traga.                |
| <b>Završna srednja sinaptička težina</b><br>( <i>Final mean w</i> )                 | Srednja vrijednost sinaptičkih težina na kraju simulacije.                                                             | Sinaptička            | Prati učinak plastičnosti i stabilnost sinaptičkog sloja.  |
| <b>Minimalni interval između šiljaka</b><br>( <i>min ISI</i> )                      | Najmanji razmak između dvaju uzastopnih šiljaka istog neurona.                                                         | Neuronska             | Koristi se za provjeru refraktornosti.                     |
| <b>Vrijeme prvog šiljka</b>                                                         | Simulacijski korak u kojem neuron prvi put generira šiljak.                                                            | Prostorna / vremenska | Omogućuje izradu karata prostorne regrutacije.             |
| <b><math>t_{50}</math></b>                                                          | Prvi simulacijski korak u kojem je 50% neurona koji su do kraja izvođenja postali aktivni generiralo svoj prvi šiljak. | Prostorna / mrežna    | Mjeri brzinu kumulativne regrutacije.                      |
| <b><math>t_{90}</math></b>                                                          | rvi simulacijski korak u kojem je 90 % neurona koji su do kraja izvođenja postali aktivni generiralo svoj prvi šiljak. | Prostorna / mrežna    | Procjenjuje kasnu fazu regrutacije mreže.                  |
| <b>Radijus propagacije</b>                                                          | Najveća ili sažeta udaljenost aktiviranih neurona od izvorne regije.                                                   | Prostorna             | Opisuje prostorni doseg širenja aktivnosti.                |
| <b>Opisna brzina valne fronte</b>                                                   | Omjer prostornog dosega i vremena regrutacije, u normaliziranim jedinicama.                                            | Prostorna / vremenska | Sekundarna opisna metrika širenja aktivnosti.              |
| <b>MAE kašnjenja</b>                                                                | Srednja apsolutna pogreška između očekivanog i opaženog sinaptičkog kašnjenja.                                         | Operatorna            | Koristi se u verifikaciji operatora kašnjenja.             |
| <b><math>R^2</math> raspada okolišnog polja</b>                                     | Slaganje simuliranog raspada ( $E(t)$ ) s očekivanim diskretnim eksponencijalnim oblikom.                              | Operatorna            | Koristi se za provjeru raspada okolišnog polja.            |

|                                                    |                                                                |                     |                                                                 |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Omjer akutnog pada</b><br>( <i>drop ratio</i> ) | Omjer akutne postlezijske aktivnosti i prelezijske aktivnosti. | Režimska / lezijska | Procjenjuje neposredni učinak lokalne lezije u S3.              |
| <b>Omjer oporavka</b><br>( <i>recovery ratio</i> ) | Omjer aktivnosti u oporavnoj fazi i prelezijske aktivnosti.    | Režimska / lezijska | Procjenjuje djelomični oporavak ili stabilizaciju nakon lezije. |

*Napomena: Mjerne veličine koriste se za različite razine interpretacije: operatorsku provjeru, neuronsku dinamiku, mrežnu aktivnost, prostornu regrutaciju i režimske usporedbe. Vrijednosti se tumače unutar normaliziranog simulacijskog okvira modela LANA, bez izravnog prevođenja u fiziološke mjerne jedinice. Ako mreža ne dosegne distribuiranu regrutaciju, odnosno ako aktivnost ostane ograničena na svega nekoliko neurona u izvorišnoj regiji ( $F < 2$  u smislu proširene regrutacije),  $t_{50}$  i  $t_{90}$  označavaju se kao NR (nije dosegnuto). [56, 57].*

### 3.6.5. Dizajn simulacijskih serija i analiza osjetljivosti

Simulacijske serije organizirane su tako da se izbjegne selektivno ručno podešavanje parametara. Umjesto oslanjanja na pojedinačnu simulaciju, koriste se ponovljene izvedbe s kontroliranim parametrima i, gdje je potrebno, uparenim slučajnim sjemenima. Takav pristup omogućuje razlikovanje stvarnog modelnog učinka od varijabilnosti nastale zbog inicijalizacije mreže ili slučajnog rasporeda agenata [50, 56, 57].

U disertaciji se koriste tri glavna tipa simulacijskih usporedbi. Prvi tip čine osnovni režimski pokusi, u kojima se uspoređuju S1, S2 i S3. Drugi tip čine kontrolne usporedbe punog modela s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima i komponentnim ablacijama. Treći tip čine analize osjetljivosti i robusnosti, u kojima se ispituje koliko se zaključci mijenjaju pri promjeni ključnih parametara, duljine simulacije ili veličine mreže. Simulacijske serije i njihova dokazna uloga sažete su u Tablici 3.5.

Tablica 3.5. Simulacijske serije i njihova dokazna uloga u disertaciji

| Blok / serija                                       | Što se ispituje                                                 | Dizajn / broj izvođenja                                                                                              | Primarne metrike                                                                                                           | Dokazna uloga                                                                      |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Verifikacija operatora</b>                       | Ispravnost osnovnih operatora modela.                           | V1–V4, M1–M2 i povezani operatorski testovi.                                                                         | MAE kašnjenja, $R^2$ raspada, difuzijski omjeri, minimalni ISI.                                                            | Potvrđuje da osnovna računalna pravila rade prije interpretacije mrežnih obrazaca. |
| <b>Puni model naspram osnovne konfiguracije</b>     | Učinak eksplicitnog signalnog sloja i okolišne povratne sprege. | Glavni E1 protokol: 50 uparenih slučajnih sjemena $\times$ 2 konfiguracije, $N = 150$ i $1000$ simulacijskih koraka. | Učestalost paljenja, aktivna frakcija, Fanoov faktor i koeficijent varijacije populacijskog broja šiljaka, srednja težina. | Ispituje razlikuje li se puni model od osnovne konfiguracije samo s neuronima.     |
| <b>Kalibrirana osnovna konfiguracija i ablacije</b> | Odvajanje uloge signalnog prijenosa i                           | Kalibrirani lokalni podražaj i komponentne ablacije.                                                                 | Aktivna frakcija, $t_{50}, t_{90}$ , radijus propagacije, <i>Mean E</i> .                                                  | Pokazuje koji je sloj nužan za distribuiranu regrutaciju, a koji                   |

|                                                     |                                                                                                       |                                                                                        |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | okolišne regulacije.                                                                                  |                                                                                        |                                                                                                                                                                              | regulira intenzitet aktivnosti.                                                                                                                           |
| <b>Prostorna regrutacija</b>                        | Prostorno-vremenski obrazac širenja aktivnosti.                                                       | Analiza prvog šiljka i kumulativne regrutacije.                                        | Vrijeme prvog šiljka, $t_{50}$ , $t_{90}$ , radijus propagacije, opisna brzina valne fronte.                                                                                 | Pokazuje prednost eksplicitnog signalnog sloja za praćenje putanje propagacije.                                                                           |
| <b>Glavna usporedba režima S1 i S2</b>              | Učinak kontrolirane promjene ekscitabilnosti i okolišne regulacije na mrežnu aktivnost i regrutaciju. | 50 uparenih slučajnih sjemena $\times$ 2 režima, $N = 150, 1000$ simulacijskih koraka. | Učestalost paljenja, aktivna frakcija, Fanoov faktor, koeficijent varijacije broja šiljaka, srednje okolišno polje, završna srednja sinaptička težina, $t_{50}$ i $t_{90}$ . | Procjenjuje kako se S2 razlikuje od referentnog režima S1 pri kontroliranoj promjeni režimskih parametara.                                                |
| <b>Dodatna V&amp;V usporedba režima S1, S2 i S3</b> | Razlikovanje triju operativnih režima u zajedničkom kraćem protokolu.                                 | 30 uparenih slučajnih sjemena $\times$ 3 režima, $N = 150, 500$ simulacijskih koraka.  | Učestalost paljenja, indeks sinkronizacije i srednja sinaptička težina.                                                                                                      | Daje dodatnu deskriptivnu usporedbu režima u V&V protokolu prikazanom na Slici 4.10.                                                                      |
| <b>Globalni faktorski probir parametara</b>         | Glavni učinci parametara KAPPA-E, RHO i THRESHOLD u širem parametarskom rasponu.                      | 450 simulacijskih izvođenja, $N = 150, 500$ simulacijskih koraka.                      | Učestalost paljenja, ukupan broj šiljaka, srednja sinaptička težina i indeks sinkronizacije.                                                                                 | Procjenjuje glavne učinke parametara u globalnom dizajnu; rezultati se ne objedinjuju s lokalnom OAT analizom ni s fokusiranim $2^4$ faktorskim probirom. |
| <b>Dinamički protokol lokalne lezije S3</b>         | Neposredni i kasniji učinak prostorno ograničenog smanjenja funkcionalnosti neurona.                  | 30 izvođenja, $N = 150, 1000$ simulacijskih koraka; LESION-ONSET = 250.                | Prelezijska, akutna i oporavna aktivnost, završni plato, omjer akutnog pada, omjer oporavka te aktivnost unutar i izvan lezijske zone.                                       | Razdvaja lokalnu perturbaciju funkcionalnosti od globalne promjene ekscitabilnosti.                                                                       |
| <b>Analiza osjetljivosti</b>                        | Utjecaj ključnih parametara na mrežne ishode.                                                         | Lokalna OAT analiza i fokusirani faktorski screening, prema                            | Promjena učestalosti paljenja, aktivne frakcije,                                                                                                                             | Pokazuje koji parametri najviše oblikuju režimske                                                                                                         |

|                            |                                              |                                                                    |                                                                                      |                                                                                   |
|----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                              | definiranom protokolu.                                             | okolišnog polja i regrutacije.                                                       | razlike i stabilnost modela.                                                      |
| <b>Robusnosne kontrole</b> | Stabilnost zaključaka pod dodatnim uvjetima. | Veća mreža, dulji simulacijski horizont i stabilnost plastičnosti. | Učestalost paljenja, aktivna frakcija, srednja težina, stabilnost vremenskih serija. | Smanjuje mogućnost da glavni nalazi ovise o jednoj ručno podešenoj konfiguraciji. |

*Napomena: EEG/LANA usporedba nije uključena u ovu tablicu jer je opisana zasebno u odjeljku 3.9 i ima ograničenu interpretacijsku ulogu. Ona ne predstavlja izravnu EEG validaciju modela, nego dodatni okvir za buduću empirijsku usporedbu.*

Analiza osjetljivosti usmjerena je na parametre koji izravno oblikuju ekscitabilnost, prijenos signalnih događaja i okolišnu povratnu spregu, osobito THRESHOLD, ALPHA, BETA, GAMMA, KAPPA-E, RHO, D i INHIB-FRAC. Rezultati se ne tumače kao empirijska kalibracija fizioloških vrijednosti, nego kao provjera koje modelne veličine najviše utječu na učestalost paljenja, prostornu regrutaciju, okolišnu akumulaciju, stabilnost i robusnost mrežnih režima [51, 52, 56, 57].

### 3.7. Verifikacijsko-validacijski protokol

Kako bi se režimski rezultati mogli interpretirati kao posljedica definiranih modelnih mehanizama, a ne kao artefakt implementacije, model LANA provjeren je kroz hijerarhijski protokol verifikacije i validacije (V&V). Protokol obuhvaća izolirane testove osnovnih operatora, provjeru ponašanja pojedinačnih neuronskih mehanizama, provjeru propagacije u strukturiranim mrežnim uvjetima, provjeru mrežnih obrazaca te analize osjetljivosti i robusnosti. Takav pristup slijedi opću logiku računalne V&V metodologije: najprije se provjerava jesu li diskretni operatori implementirani u skladu s očekivanim ponašanjem, a tek se zatim tumače složeniji mrežni obrasci [48, 49, 56].

U ovoj disertaciji validacija se ne tumači kao izravna kvantitativna validacija prema biološkim snimanjima, nego kao provjera unutarnje i teorijske konzistentnosti modela u odnosu na njegovu namjenu. Drugim riječima, V&V protokol ne dokazuje da model LANA rekonstruira stvarni biološki sustav, nego provjerava jesu li njegovi osnovni operatori, neuronski mehanizmi, prijenos signala, okolišno polje i mrežni režimi ponašajno usklađeni s očekivanjima unutar normaliziranog simulacijskog okvira [48, 49, 56].

Verifikacijski dio protokola uključuje provjeru sinaptičkog kašnjenja u kontroliranom lancu neurona, raspada okolišnog polja prema očekivanoj diskretnoj eksponencijalnoj dinamici, difuzije okolišnog polja, prostorne atenuacije signala, praga pobude i apsolutne refraktornosti. Validacijski dio zatim ispituje ponašanje mreže u uvjetima promjene ekscitacijsko-inhibicijske ravnoteže, promjene okolišno posredovane povratne sprege, propagacije kroz strukturiranu mrežu te stabilnosti zaključaka pri promjeni veličine mreže i slučajnih inicijalizacija [56].

Za mehanističku interpretaciju arhitekture korištena je i osnovna konfiguracija samo s neuronima. U toj se konfiguraciji uklanjaju mobilni signalni agenti, okolišno polje i okolišno posredovana povratna sprega, dok se zadržavaju neuronska dinamika, sinaptička topologija, sinaptička kašnjenja, raspored podražaja i slučajna sjemenja. Time se može procijeniti koji dio ponašanja punog modela LANA proizlazi iz eksplicitnog signalnog sloja i dinamičkog okolišnog polja [56, 57].

### 3.7.1. Prošireni višerazinski V&V okvir

V&V čini središnji metodološki sloj disertacije jer određuje vjerodostojnost kasnijih režimskih interpretacija. V&V okvir obuhvaća pet razina provjere: algoritamsku verifikaciju operatora, validaciju pojedinačnih neuronskih mehanizama, validaciju propagacije, validaciju mrežnih obrazaca te analizu osjetljivosti i robusnosti [48, 49, 56].

Prva razina provjerava rade li osnovni diskretni operatori prema očekivanjima. Tu pripadaju testovi sinaptičkog kašnjenja u lancu neurona, diskretnog eksponencijalnog raspada okolišnog polja, prostorne atenuacije signalnih agenata i difuzije okolišnog polja. Druga razina provjerava pragovnu aktivaciju i apsolutnu refraktornost pojedinačnog neuronskog agenta. Treća razina ispituje ulogu težine veze i kašnjenja u propagaciji, pri čemu težina veze određuje hoće li se prijenos ostvariti, a kašnjenje određuje brzinu propagacije nakon što je prijenos suprapražan [56].

Validacija na makrorazini odnosi se na mrežne obrasce očekivane u ekscitacijsko-inhibicijskim sustavima sa šiljcima. U tom se okviru ispituje smanjuje li porast inhibitorynog udjela ukupnu učestalost paljenja te mijenja li okolišno sprezanje preko parametra KAPPA-E varijabilnost populacijske aktivnosti i prijelaz prema epizodama nalik oscilatornom ponašanju. Time V&V okvir povezuje numeričku ispravnost osnovnih operatora s ponašanjem mreže na višim razinama analize [56].

Tablica 3.6. Prošireni V&V okvir LANA modela korišten za disertacijsku interpretaciju rezultata.

| Razina                          | Testovi                                                                                              | Uloga u disertaciji                                                                                   |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Operatorna razina</b>        | sinaptičko kašnjenje, raspad okolišnog polja, prostorna atenuacija signala, difuzija okolišnog polja | Potvrđuje da osnovni računalni operatori nisu izvor artefakata prije interpretacije mrežnih obrazaca. |
| <b>Mikrorazina</b>              | pragovni prijelaz, apsolutna refraktornost                                                           | Provjerava minimalne mehanizme pojedinačnog neuronskog agenta.                                        |
| <b>Mezorazina</b>               | pragovna uloga težine veze, odnos kašnjenja i brzine propagacije                                     | Pokazuje kako lokalni prijenos prerasta u strukturiranu propagaciju kroz mrežu.                       |
| <b>Makrorazina</b>              | ekscitacijsko-inhibicijska ravnoteža, promjena režima pri promjeni KAPPA-E                           | Povezuje model s očekivanim mrežnim obrascima, uključujući promjene aktivnosti i varijabilnosti.      |
| <b>Osjetljivost i robusnost</b> | faktorska analiza osjetljivosti, OAT analiza, promjena veličine mreže, konvergencija plastičnosti    | Procjenjuje utjecaj ključnih parametara i stabilnost zaključaka pri promjeni simulacijskih uvjeta.    |

### 3.8. Statistička obrada i izvješćivanje o rezultatima

Glavne usporedbe provedene su u uparenim dizajnim s istim slučajnim sjemenima kako bi se razlike između uvjeta mogle povezati s kontroliranim promjenama parametara ili arhitekture modela. Za uparene usporedbe korišten je Wilcoxonov test predznačenih rangova, uz izvješćivanje rang-biserijalne korelacije, Hodges–Lehmannove procjene medijanske razlike i intervala pouzdanosti dobivenih bootstrap postupkom. Kao sekundarna, opisna mjera veličine učinka za uparene podatke izvješćivan je Cohenov  $d_z$ , izračunat kao srednja vrijednost uparenih razlika podijeljena standardnom devijacijom tih razlika (uz korekciju stupnjeva slobode,  $ddof = 1$ ). Primarna neparametarska mjera veličine učinka bila je rang-biserijalna korelacija, dok je Hodges–Lehmannova procjena korištena za medijansku razliku. Za usporedbu režima S1 i S2 korišten je Wilcoxonov test predznačenih rangova na uparenim slučajnim sjemenima. Dinamika režima S3 analizirana je usporedbom unaprijed definiranih prelezijskih i postlezijskih vremenskih prozora.

Svi testovi tumačeni su kao dvostrani, uz razinu značajnosti  $\alpha = 0,05$ . Osim p-vrijednosti, naglasak je stavljen na veličinu učinka, smjer promjene, medijansku razliku i stabilnost nalaza kroz slučajna sjemena. Slučajna sjemena pritom se tumače kao ponovljive računalne realizacije, a ne kao biološke replike [56, 57].

Primarne mjerne veličine uključuju učestalost paljenja (FR), aktivnu frakciju neurona, Fano faktor, koeficijent varijacije broja šiljaka, srednju vrijednost okolišnog polja, završnu srednju sinaptičku težinu i prostorne mjere regrutacije. Za propagaciju se koriste vrijeme prvog šiljka, kumulativna vremena regrutacije  $t_{50}$  i  $t_{90}$  te opisna procjena brzine valne fronte. Vrijednosti se interpretiraju u normaliziranim računalnim jedinicama, a ne kao izravne fiziološke jedinice vremena, napona ili koncentracije. Rezultati iz različitih simulacijskih protokola ne objedinjuju se u istom statističkom sažetku ako se razlikuju broj slučajnih sjemena, trajanje simulacije, veličina mreže ili konfiguracija parametara [54–57].

### 3.9. Usporedba EEG/LANA na razini značajki u javnom skupu EEG podataka

EEG/LANA analiza služi samo kao vanjska usporedba agregatnih značajki. Ne koristi se za kalibraciju parametara ni za usporedbu valnih oblika, nego za provjeru podudaraju li se smjerovi promjene odabranih EEG značajki i izlaza modela. Glavni zaključci disertacije i dalje se temelje na formalizaciji modela, V&V protokolu, usporedbi konfiguracija, komponentnim ablacijama te analizama režima, osjetljivosti i robusnosti [58–61].

Empirijski EEG okvir temelji se na javno dostupnom skupu podataka PhysioNet EEG Motor Movement/Imagery [58], snimljenom u okruženju BCI2000 [59]. Za analizu je korišteno 100 ispitanika, pri čemu je Run 1 interpretiran kao uvjet mirovanja otvorenih očiju, a Run 2 kao uvjet mirovanja zatvorenih očiju. Time je dobiven javni i ponovljiv kontrast stanja mirovanja koji se često koristi za provjeru očekivanih EEG promjena, osobito porasta alfa aktivnosti pri zatvorenim očima [60].

Predobrada EEG-a uključivala je odabir kanala, propusno filtriranje u pojasu 0,5 – 45 Hz, zaporno filtriranje (engl. notch filtering) na 60 Hz, ponovno referenciranje na zajednički prosjek i segmentaciju u epohe od četiri sekunde. Značajke su izračunate po pojedinačnim kanalima i potom sažete, čime se smanjio rizik poništavanja signala nakon rereferenciranja. Spektralna gustoća snage procijenjena je Welchovom metodom, a relativna posteriorna alfa snaga korištena je kao kontrolna provjera očekivanoga kontrasta otvorenih i zatvorenih očiju [61].

Iz EEG signala izdvojene su agregatne značajke: RMS amplituda, duljina linije, relativna delta snaga, relativna theta snaga, relativna alfa snaga, relativna beta snaga, spektralna entropija, srednja korelacija parova kanala i relativna posteriorna alfa snaga. Iz modela LANA izdvojene su usporedive agregatne značajke iz vremenskog niza srednje vrijednosti okolišnog polja, a sekundarno i iz vremenskog niza broja šiljaka. Uključene su RMS vrijednost, duljina linije, spektralna entropija i relativna snaga u normaliziranim modelnim frekvencijskim pojasevima. Ti modelni pojasevi definirani su u jedinicama simulacijskih koraka i nisu mapirani na EEG frekvencije u Hz. Zbog toga se EEG/LANA usporedba ne provodi kao frekvencijska kalibracija, nego isključivo kao kvalitativna usporedba smjera promjene između EEG kontrasta otvorene oči → zatvorene oči i LANA prijelaza S1 → S2 [60, 61].

Usporedba je ograničena na šest skupina značajki: amplitudu/aktivnost, vremensku varijabilnost, spektralnu složenost, sporu aktivnost, srednju aktivnost i brzu aktivnost. Podudarnost smjera promjene označena je samo kada je smjer promjene u EEG kontrastu otvorenih i zatvorenih očiju odgovarao smjeru promjene u kontrastu S1/S2 modela LANA unutar iste skupine značajki. Ovakav pristup EEG analizu tretira kao vanjsku usporedbu na razini značajki i provjeru plauzibilnosti, a ne kao izravnu empirijsku validaciju ili kalibraciju modela LANA [62].

Radi čitljivosti disertacije, u glavni tekst uključeni su ključni opisi modela, glavne slike, sažete tablice rezultata i najvažniji verifikacijsko-validacijski nalazi. Potpuni kod, BehaviorSpace konfiguracije, sirovi CSV izlazi, popisi slučajnih sjemena, skripte za analizu, EEG/LANA matrice značajki i datoteke izvornih podataka za slike dostupni su u pratećem digitalnom repozitoriju. Time disertacija ostaje metodološki samostalna, dok digitalni repozitorij omogućuje provjeru i reprodukciju rezultata [54, 55, 62].

Tablica 3.7. Pregled materijala uključenih u disertaciju i dostupnih u digitalnom repozitoriju

| Materijal                                             | U disertaciji       | Zenodo/GitHub |
|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------|
| Opis arhitekture modela LANA                          | Da                  | Da            |
| Glavne slike rezultata                                | Da                  | Da            |
| Sažete tablice rezultata                              | Da                  | Da            |
| Parametri modela i režimski vektori                   | Da, sažeto          | Da, potpuno   |
| Inventar V&V testova                                  | Da, sažeto          | Da, potpuno   |
| NetLogo modelni kod                                   | Ne                  | Da            |
| BehaviorSpace konfiguracije                           | Ne                  | Da            |
| Sirovi CSV simulacijski izlazi                        | Ne                  | Da            |
| Popisi slučajnih sjemena                              | Ne                  | Da            |
| Python/R skripte za analizu                           | Ne                  | Da            |
| EEG matrice značajki                                  | Ne                  | Da            |
| LANA matrice značajki                                 | Ne                  | Da            |
| Datoteke izvornih podataka za slike                   | Ne                  | Da            |
| Dodatne suplementarne tablice                         | Djelomično / sažeto | Da, potpuno   |
| Arhivirana verzija koda, DOI i oznaka izdanja/commita | Da, sažeto          | Da, potpuno   |

Analize prikazane u disertaciji oslanjaju se na tri arhivirana izdanja: V&V materijali, režimi S1–S3 i lezijski protokol dostupni su u arhivi [54]; materijali protokola karakterizacije i prostorne regrutacije u arhivi [55]; EEG/LANA analize, kalibrirane osnovne konfiguracije, komponentne ablacije i pripadajući izvorni podaci u arhivi [62]. Kako bi se procijenilo je li opažena smjerna podudarnost EEG i LANA značajki veća od slučajne, provedena je permutacijska nul-usporedba oznaka. U toj su analizi smjerovi promjene LANA značajki permutirani uz očuvanje opaženog broja porasta i padova, a zatim je ponovno izračunan broj podudarnosti s EEG smjerovima promjene. Ova analiza nije korištena kao validacijski test modela, nego kao pomoćna nul-usporedba kojom se provjerava je li opaženi broj smjernih podudarnosti obogaćen iznad očekivanja pri slučajnoj dodjeli oznaka značajki.

## 4. REZULTATI

Rezultati su organizirani kao hijerarhijska provjera modela LANA. Najprije se prikazuje verifikacija osnovnih operatora i validacija elementarnih neuronskih i mrežnih mehanizama, čime se smanjuje mogućnost da se kasniji mrežni obrasci tumače prije provjere osnovnih računalnih pravila modela. Zatim se uspoređuje puni model LANA s osnovnom konfiguracijom samo s

neuronima kako bi se procijenio doprinos eksplicitnih signalnih agenata i okolišno posredovane povratne sprege. Nakon toga analiziraju se prostorna regrutacija i propagacija aktivnosti, usporedba režima S1 i S2, dinamika lokalne lezije S3 te analiza osjetljivosti i robusnosti modela [56, 57].

Svi se rezultati interpretiraju u normaliziranim simulacijskim jedinicama. Simulacijski korak, odnosno tick, tretira se kao diskretna računalna iteracija ažuriranja modela, vrijednosti okolišnog polja kao normalizirani trag lokalne aktivnosti, a parametri modela kao kontrolirane računalne veličine. Rezultati se stoga tumače kao obrasci ponašanja modela pod jasno definiranim i ponovljivim simulacijskim uvjetima, a ne kao izravna fiziološka mjerenja [54–57].

Redoslijed prikaza rezultata prati metodološku logiku iz prethodnog poglavlja: najprije se provjeravaju osnovna računalna pravila modela, zatim se analiziraju mrežni ishodi i prostorno-vremenska propagacija, a potom se procjenjuju režimske razlike, lokalna perturbacija i robusnost. Takav redoslijed povezuje kasnije rezultate s definiranim komponentama arhitekture modela LANA, a ne s neproverjenim učinkom implementacije ili proizvoljnim redoslijedom ažuriranja.

#### 4.1. Verifikacija osnovnih operatora i validacija mrežnih mehanizama

Prvi skup rezultata odnosi se na provjeru osnovnih računalnih operatora i elementarnih mrežnih mehanizama modela LANA. Cilj ove faze nije bio prikazati složeno emergentno ponašanje, nego potvrditi da pojedina implementacijska pravila reproduciraju očekivano matematičko i algoritamsko ponašanje u kontroliranim uvjetima. Takva je provjera nužna jer se mrežni režimi ne mogu uvjerljivo interpretirati ako prethodno nije potvrđeno da su sinaptičko kašnjenje, raspad okolišnog polja, difuzija, prostorno slabljenje signala, pragovna aktivacija i refraktornost numerički korektno implementirani [56].

Verifikacijsko-validacijski protokol obuhvatio je više razina provjere: algoritamsku verifikaciju operatora, validaciju na razini pojedinačnog neurona, validaciju propagacije kroz strukturirane mreže, validaciju mrežnih učinaka te analizu osjetljivosti. U okviru V&V protokola provedeno je približno 2.000 BehaviorSpace simulacija te 3.010 vremenskih uzoraka za provjeru eksponencijalnog raspada okolišnog polja. Svi unaprijed definirani kriteriji prolaza bili su zadovoljeni [56].

Verifikacija sinaptičkog kašnjenja provedena je u kontroliranom lancu od jedanaest neurona. U takvoj konfiguraciji prijenos se odvija kroz niz uzastopno povezanih neurona, a očekivani ishod jest da se vrijeme propagacije povećava proporcionalno zadanom kašnjenju. Za zadana kašnjenja od 1, 2, 3, 4 i 5 simulacijskih koraka izmjerena srednja razlika vremena aktivacije iznosila je upravo 1, 2, 3, 4 i 5 simulacijskih koraka. Srednja apsolutna pogreška bila je jednaka nuli za sve testirane vrijednosti, dok je brzina propagacije odgovarala teorijskoj relaciji  $v = 1/\text{delay}$ . Time je potvrđeno da operator sinaptičkog kašnjenja ne uvodi pogrešku pomaka za jedan korak, odnosno *off-by-one* pogrešku, niti odstupanja u redoslijedu aktivacije [56].

Raspad okolišnog polja provjeren je u izoliranom uvjetu u kojem su difuzija, signalni agenti i okolišno-neuronska povratna sprega bili isključeni. Okolišno polje inicijalizirano je uniformnom vrijednošću, a očekivana dinamika bila je diskretna eksponencijalna krivulja raspada. Simulirani vremenski tijek srednje vrijednosti okolišnog polja poklopio se s analitičkom referentnom krivuljom do numeričke preciznosti. Koeficijent determinacije iznosio je  $R^2 = 1,000$ , dok je srednja apsolutna pogreška bila približno  $2,19 \times 10^{-14}$ . Ovaj rezultat potvrđuje da je operator raspada okolišnog polja stabilno implementiran i da ne proizvodi sustavni numerički pomak [56].

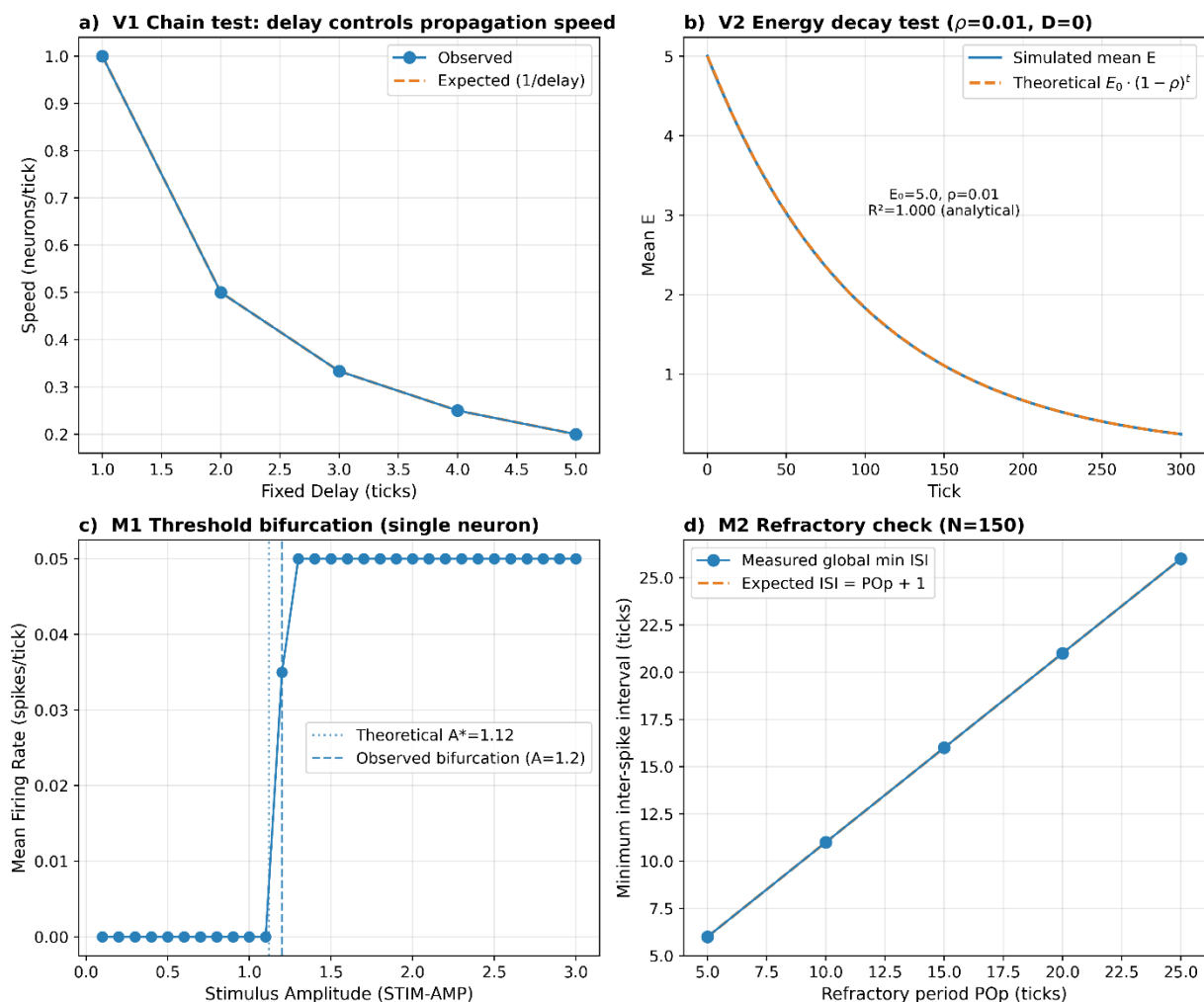
Treći operatorski test odnosio se na prostorno slabljenje signala. U tom testu analiziran je učinak parametra prostorne atenuacije i raspada amplitude signala po simulacijskom koraku na

mrežnu aktivnost. Rezultati pokazuju očekivani negativan odnos između jačine prostornog slabljenja i stope paljenja. Za aktivne vrijednosti parametra raspada signala dobivene su snažne negativne Spearmanove korelacije između atenuacije i srednje stope paljenja, uključujući  $\rho = -0,994$  za  $\beta = 0,8$  i  $\rho = -0,905$  za  $\beta = 0,95$ . Potvrđeno je da se domet signalnih agenata smanjuje u skladu s očekivanom prostorno-vremenskom atenuacijom [56].

Difuzija okolišnog polja provjerena je inicijalizacijom lokaliziranog područja povišene vrijednosti okolišnog polja. U ovom je testu očekivano ponašanje bilo očuvanje ukupne srednje vrijednosti polja uz prostorno izgladivanje lokalnog maksimuma. Promjena koeficijenta difuzije ne mijenja globalnu srednju vrijednost okolišnog polja, dok povećanje difuzije smanjuje omjer maksimalne i srednje vrijednosti. Koeficijent varijacije srednje vrijednosti okolišnog polja bio je približno nula, a Spearmanova korelacija između koeficijenta difuzije i omjera maksimuma prema srednjoj vrijednosti iznosila je  $\rho = -1,000$ . Rezultat potvrđuje da difuzijski operator redistribuira okolišno polje bez gubitka i u skladu s očekivanim prostornim izgladivanjem [56].

Nakon operatorne verifikacije provedena je validacija osnovnih neuronskih mehanizama. Prvi test odnosio se na pragovnu aktivaciju pojedinačnog neurona. U izoliranoj konfiguraciji jednog neurona primijenjen je periodični izravni podražaj, a amplituda podražaja sustavno je povećavana. Analitički očekivana kritična amplituda za prelazak praga iznosila je približno  $A^* \approx 1,1426$ . Simulacijski rezultati pokazali su da je neuron ostao neaktivan do amplitude 1,1, dok se održano paljenje pojavilo pri amplitudi 1,2. Time je potvrđen očekivani prijelaz između neaktivnog i aktivnog režima, odnosno pravilno ponašanje pragovnog mehanizma [56].

Drugi neuronski test odnosio se na refraktornost. Refraktorno razdoblje sustavno je mijenjano kroz vrijednosti 5, 10, 15, 20 i 25 simulacijskih koraka. Za svaku od tih vrijednosti izmjeren je globalni minimalni interval između šiljaka među neuronima koji su generirali barem dva šiljka. Dobiveni rezultati pokazuju da je minimalni interval između šiljaka uvijek iznosio  $POp + 1$ , odnosno 6, 11, 16, 21 i 26 simulacijskih koraka za testirane vrijednosti refraktornog razdoblja. Nije zabilježeno nijedno kršenje refraktornog ograničenja. Ovaj nalaz potvrđuje da je apsolutna refraktornost u modelu LANA strogo provedena u diskretnom vremenu [56].



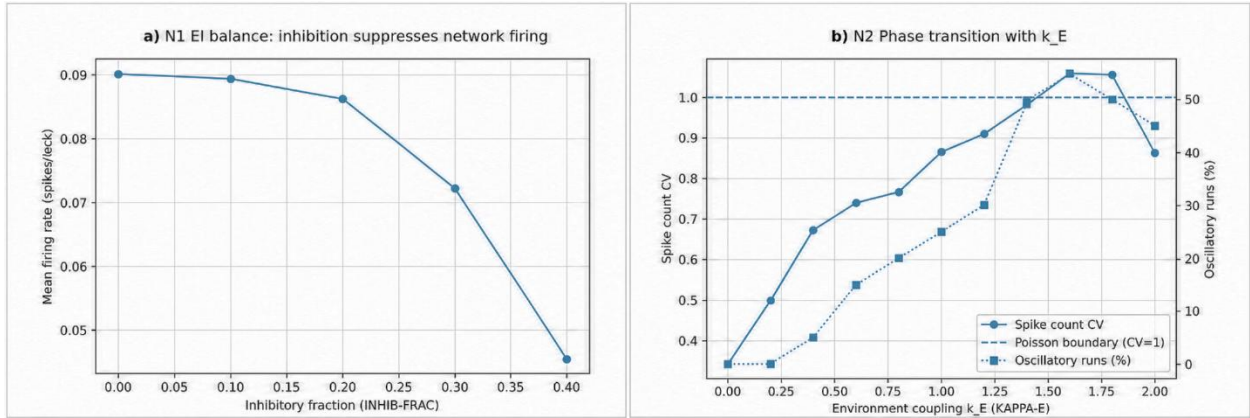
Slika 4.1. Odabrani rezultati verifikacije operatora i neuronskih mehanizama modela LANA. Panel (a) prikazuje slaganje izmjerene brzine propagacije s teorijskom relacijom  $v = 1/\text{delay}$ . Panel (b) prikazuje slaganje simuliranog raspada okolišnog polja s diskretnom eksponencijalnom referentnom krivuljom. Panel (c) prikazuje pragovni prijelaz pojedinačnog neurona iz neaktivnog u aktivni režim. Panel (d) prikazuje slaganje minimalnog intervala između šiljaka s očekivanom vrijednošću  $POP + 1$ . Prikazi su prilagođeni prema slikama 2–5 u [56].

Tablica 4.1. Sažetak operativnih i neuronskih V&V testova V1–V4 i M1–M2 modela LANA

| Razina provjere          | Test                                                             | Očekivano ponašanje                                                                     | Glavni rezultat                                                                                                                                                | Zaključak                                                                              |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Operativna razina</b> | V1 - sinaptičko kašnjenje                                        | Vrijeme propagacije raste proporcionalno zadanom kašnjenju; brzina $v = 1/\text{delay}$ | $MAE = 0$ za kašnjenja 1–5; $R^2 = 1,000$ ; brzina 1,0000, 0,5000, 0,3333, 0,2500 i 0,2000 neurona po simulacijskom koraku.                                    | Operator kašnjenja reproducira teorijsku relaciju bez off-by-one pogrešaka             |
| <b>Operativna razina</b> | V2 - raspad okolišnog polja                                      | Diskretni eksponencijalni raspad $E(t) = E_0(1 - \rho)^t$ .                             | $R^2 = 1,000$ ; $MAE \approx 2,19 \times 10^{-14}$                                                                                                             | Raspad okolišnog polja numerički je stabilan i analitički dosljedan                    |
| <b>Operativna razina</b> | V3 - prostorna atenuacija signala pri fiksnim vrijednostima BETA | Veća atenuacija smanjuje domet signala i učestalost paljenja                            | Spearmanov $\rho = -0,994$ za $\beta = 0,8$ ; $\rho = -0,905$ za $\beta = 0,95$ .                                                                              | Signalni kanal pokazuje očekivano prostorno-vremensko slabljenje                       |
| <b>Operativna razina</b> | V4 - difuzija okolišnog polja                                    | Difuzija redistribuira polje bez gubitka ukupne srednje vrijednosti                     | $CV(\text{Mean } E) \approx 0$ ; Spearman $\rho = -1,000$ za odnos koeficijenta difuzije $D$ i omjera maksimalne prema srednjoj vrijednosti okolišnog polja.   | Difuzija očuvava globalnu srednju vrijednost i prostorno izgladuje lokalni maksimum.   |
| <b>Neuronska razina</b>  | M1 - pragovna aktivacija                                         | Neuron prelazi iz neaktivnog u aktivni režim blizu teorijskog praga                     | $A^* \approx 1,1426$ ; paljenje izostaje do $\text{STIM-AMP} = 1,1$ , a održano se paljenje pojavljuje pri $\text{STIM-AMP} = 1,2$                             | Pragovni mehanizam reproducira očekivani prijelaz između neaktivnog i aktivnog režima. |
| <b>Neuronska razina</b>  | M2 - refraktornost                                               | Minimalni interval između šiljaka jednak je $(\text{POp} + 1)$                          | Za $\text{POp} = 5, 10, 15, 20$ i $25$ izmjereni min ISI = 6, 11, 16, 21 i 26 simulacijskih koraka. Nije zabilježeno nijedno kršenje refraktornog ograničenja. | Apsolutna refraktornost strogo je provedena bez zabilježenih kršenja                   |

Na mezorazini je test V&V-E1 pokazao pragovnu ulogu sinaptičke težine u strukturiranoj propagaciji. Pri vrijednosti  $\text{FIXED-W} = 0,5$  propagacija nije završila ni u jednom od 20 izvođenja, dok su za vrijednosti  $\text{FIXED-W} = 1,0$ – $2,5$  sva izvođenja završila potpunom propagacijom brzinom od jednog neurona po simulacijskom koraku. Tako je potvrđeno da sinaptička težina određuje hoće li do propagacije doći. Test V&V-E2, izveden iz rezultata kontroliranog lanca V1, pokazao je da nakon prelaska pragovne težine brzinu propagacije određuje sinaptičko kašnjenje prema relaciji  $v \approx 1/\text{delay}$  [56].

Nakon provjere izoliranih operatora analizirani su i osnovni validacijski obrasci na mrežnoj razini. Povećanje udjela inhibitornih neurona očekivano je smanjivalo srednju učestalost paljenja, što potvrđuje da ekscitacijsko-inhibicijski sastav mreže utječe na agregatnu pobudljivost. Dodatno, povećanje okolišnog sprežanja preko parametra  $\text{KAPPA-E}$  potiskivalo je učestalost paljenja, ali je povećavalo varijabilnost vremenskog niza broja šiljaka. Model pritom ne reproducira samo pojedinačne operatorne odnose, nego i očekivane učinke ekscitacijsko-inhibicijske ravnoteže i okolišno posredovane povratne sprege na mrežnoj razini [56].



Slika 4.2. **Makrovalidacijski rezultati LANA modela.** Panel (a) prikazuje monotono smanjenje srednje učestalosti paljenja s povećanjem udjela inhibitornih neurona. Panel (b) prikazuje promjenu koeficijenta varijacije populacijskog broja šiljaka i udjela izvođenja s obrascem nalik oscilatornom pri povećanju parametra KAPPA-E, s prijelaznim područjem približno između KAPPA-E = 1,4 i 1,8. Prikazi su prilagođeni prema slikama 6 i 7 u [56].

Rezultati prikazani na slikama 4.1 i 4.2 te u Tablici 4.1 potvrđuju očekivano ponašanje modela na operatornoj, neuronskoj, mezoskopskoj i osnovnoj mrežnoj razini. Sinaptičko kašnjenje, raspad i difuzija okolišnog polja, prostorna atenuacija signala, pragovna aktivacija i refraktornost ponašaju se u skladu s unaprijed definiranim očekivanjima. Testovi propagacije dodatno pokazuju da sinaptička težina određuje hoće li se prijenos ostvariti, dok kašnjenje određuje brzinu propagacije nakon prelaska pragovne težine. Na mrežnoj razini povećanje inhibitornog udjela smanjuje učestalost paljenja, a promjena okolišnog sprežanja mijenja razinu aktivnosti i varijabilnost populacijskog odgovora. Na toj se osnovi mogu tumačiti kasnije razlike između punog modela, osnovne konfiguracije i operativnih režima S1, S2 i S3.

#### 4.2. Usporedba punog modela LANA i osnovne konfiguracije samo s neuronima

Nakon provjere osnovnih operatora i elementarnih mrežnih mehanizama analizirana je razlika između punog modela LANA i osnovne konfiguracije samo s neuronima. Cilj ove usporedbe bio je ispitati mijenja li uklanjanje eksplicitnih signalnih agenata i okolišno posredovane povratne sprege mrežnu aktivnost, njezinu vremensku strukturu i prostornu distribuciju. Drugim riječima, ova usporedba služi kao početni ablacijski kontrolni uvjet: ako uklanjanje signalnog i okolišnog sloja bitno mijenja mrežnu dinamiku, tada se ti slojevi ne mogu tumačiti kao pomoćni ili samo vizualizacijski dodatak modelu, nego kao funkcionalno relevantne komponente arhitekture [56, 57].

U osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima zadržani su neuronska pragovna dinamika, sinaptička topologija, sinaptička kašnjenja, raspored podražaja i slučajna sjemenja. Istodobno su onemogućeni stvaranje i prostorno kretanje signalnih agenata, ažuriranje okolišnog polja i okolišno posredovana modulacija efektivne funkcionalnosti neurona. Time se dobiva kontrolna konfiguracija u kojoj se može procijeniti što se gubi uklanjanjem dodatnih komponenti modela LANA, bez promjene osnovne neuronske i sinaptičke strukture [56, 57].

Osnovna konfiguracija samo s neuronima ne predstavlja najbolji mogući konkurentski model neuronske mreže sa šiljcima, nego ablacijski kontrolni uvjet. Njezina je uloga ispitati što se mijenja kada se uklone eksplicitni signalni agenti i okolišno posredovana modulacija, uz zadržavanje neuronske integracije, sinaptičkog prijenosa, kašnjenja, stimulacijskog protokola i uparenih

slučajnih sjemena. Time se usporedba usmjerava na arhitekturnu razliku između punog modela i osnovne konfiguracije, a ne na tvrdnju o općoj nadmoći modela LANA nad svim mogućim jednostavnijim modelima neuronskih mreža sa šiljcima [56, 57].

U ovom odjeljku prikazani su rezultati kasnijeg E1 protokola s 50 uparenih slučajnih sjemena po konfiguraciji i trajanjem od 1000 simulacijskih koraka. Taj se protokol razlikuje od dopunske V&V kontrole s 30 uparenih sjemena i 500 simulacijskih koraka [56]. Razlike u numeričkim vrijednostima između tih dviju analiza zato proizlaze iz različitog eksperimentalnog dizajna, a ne iz neusklađenosti modela.

Rezultati pokazuju jasnu razliku između dviju konfiguracija. U osnovnoj konfiguraciji medijan učestalosti paljenja iznosio je 0,0000, dok je u punom modelu LANA iznosio 0,0267. Aktivna frakcija neurona također je bila 0,0000 u osnovnoj konfiguraciji, dok je u punom modelu dosegla medijan 1,0000. Drugim riječima, puni model LANA u ovom protokolu regrutira gotovo cijelu mrežu, dok osnovna konfiguracija samo s neuronima ne proizvodi distribuiranu aktivnost. Razlika je vidljiva i u metrikama varijabilnosti: Fano faktor i koeficijent varijacije broja šiljaka u osnovnoj konfiguraciji iznose 0,0000, dok u punom modelu iznose 1,4236 i 0,6341. Ti nalazi pokazuju da puni model ne proizvodi samo veću količinu aktivnosti, nego i vremenski strukturiranu populacijsku dinamiku [57].

Važna razlika pojavljuje se i u varijablama koje nisu izravno svodive na broj šiljaka. Srednja sinaptička težina u osnovnoj konfiguraciji ostaje 0,0000, dok u punom modelu doseže medijan 0,0116. Srednja vrijednost okolišnog polja također ostaje 0,0000 u osnovnoj konfiguraciji, dok u punom modelu doseže medijan 1,9578. Time se pokazuje da eksplicitni prijenos signala i okolišno polje stvaraju dodatnu dinamičku strukturu koja nije prisutna u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima [57].

Statistička usporedba potvrđuje da su razlike između konfiguracija izrazite i stabilne. Za sve analizirane metrike rang-biserijalni koeficijent iznosio je  $r_{rb} = 1,000$ , što upućuje na potpuno razdvajanje distribucija između osnovne i pune konfiguracije u ovom protokolu. Hodges–Lehmanova razlika za učestalost paljenja iznosila je 0,0270, uz 95% interval pouzdanosti [0,0259, 0,0284]. Za aktivnu frakciju neurona razlika je iznosila 1,0000, uz 95% interval pouzdanosti [1,0000, 1,0000]. Takav rezultat pokazuje da puni LANA model sustavno proizvodi distribuiranu mrežnu aktivnost, dok osnovna konfiguracija u istim uvjetima ostaje funkcionalno neaktivna [57].

Tablica 4.2. Usporedba osnovne konfiguracije samo s neuronima i punog LANA modela u E1 protokolu.

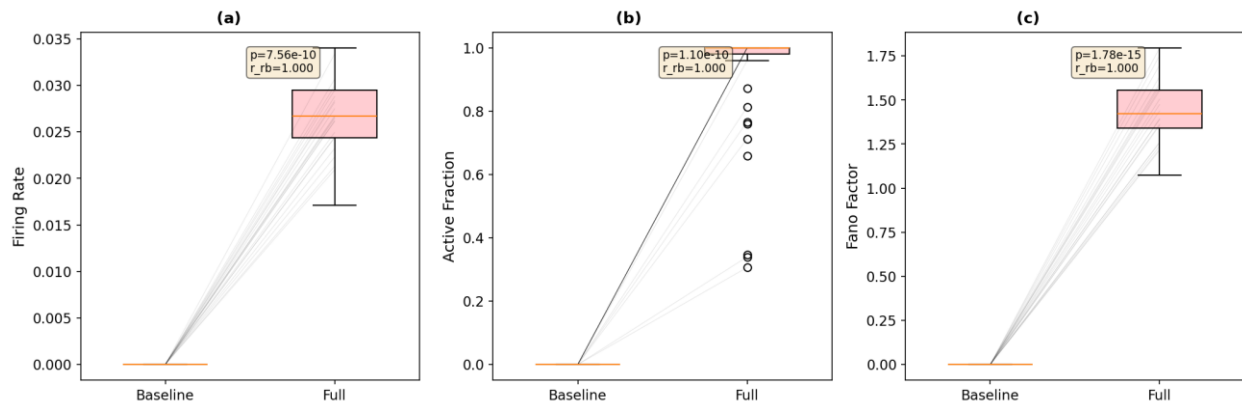
| Mjerna veličina                 | Osnovna konfiguracija samo s neuronima, medijan [IQR] | Puni model LANA, medijan [IQR] | p                      | $r_{rb}$ | Hodges–Lehmannova razlika [95 % CI] |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|----------|-------------------------------------|
| <b>Učestalost paljenja (FR)</b> | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000]                            | 0,0267<br>[0,0244, 0,0295]     | $7,56 \times 10^{-10}$ | 1,000    | 0,0270<br>[0,0259, 0,0284]          |
| <b>Aktivna frakcija neurona</b> | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000]                            | 1,0000<br>[0,9817, 1,0000]     | $1,10 \times 10^{-10}$ | 1,000    | 1,0000<br>[1,0000, 1,0000]          |
| <b>Fano faktor</b>              | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000]                            | 1,4236<br>[1,3407, 1,5559]     | $1,78 \times 10^{-15}$ | 1,000    | 1,4423<br>[1,3748, 1,5050]          |

|                                             |                            |                            |                        |       |                            |
|---------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------|----------------------------|
| <b>Koeficijent varijacije broja šiljaka</b> | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000] | 0,6341<br>[0,5943, 0,6610] | $1,78 \times 10^{-15}$ | 1,000 | 0,6273<br>[0,6121, 0,6445] |
| <b>Srednja sinaptička težina</b>            | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000] | 0,0116<br>[0,0090, 0,0144] | $1,78 \times 10^{-15}$ | 1,000 | 0,0117<br>[0,0097, 0,0136] |
| <b>Srednja vrijednost okolišnog polja</b>   | 0,0000<br>[0,0000, 0,0000] | 1,9578<br>[1,6268, 2,1615] | $1,78 \times 10^{-15}$ | 1,000 | 1,9198<br>[1,7589, 2,0996] |

*Napomena: U potpuno neaktivnim realizacijama Fanoov faktor i koeficijent varijacije matematički nisu definirani jer je srednja vrijednost populacijskog broja šiljaka jednaka nuli. Vrijednost 0 u tablici predstavlja implementacijsku konvenciju za potpuno neaktivan signal i ne tumači se kao dokaz nulte varijabilnosti aktivne mreže.*

Rezultati iz Tablice 4.2 pokazuju da puni model LANA i osnovna konfiguracija samo s neuronima ne predstavljaju dvije blago različite parametrizacije istog ponašanja, nego dvije funkcionalno različite konfiguracije u zadanom protokolu. Osnovna konfiguracija ne uspijeva održati distribuiranu aktivnost, dok puni model stvara mrežnu aktivnost, uključuje gotovo sve neurone, aktivira okolišno polje i proizvodi varijabilan vremenski niz broja šiljaka. Ova je razlika važna jer pokazuje da eksplicitni signalni agenti i okolišno polje mijenjaju dostupnost mrežne regrutacije u odnosu na osnovnu konfiguraciju samo s neuronima [57].

Grafički prikaz usporedbe punog modela LANA i osnovne konfiguracije samo s neuronima prikazan je na Slici 4.3 kroz tri ključne mrežne metrike: učestalost paljenja, aktivnu frakciju neurona i Fano faktor. Ostale metrike, uključujući koeficijent varijacije broja šiljaka, srednju sinaptičku težinu i srednju vrijednost okolišnog polja, prikazane su brojčano u Tablici 4.2.



**Slika 4.3. Usporedba punog LANA modela i neuron-only osnovne konfiguracije u E1 protokolu.** Panel (a) prikazuje učestalost paljenja, panel (b) aktivnu frakciju neurona, a panel (c) Fano faktor. Puni LANA model proizvodi nenultu mrežnu aktivnost, širu regrutaciju neurona i varijabilan populacijski spike-count signal, dok osnovna konfiguracija samo s neuronima u nominalnom protokolu ostaje bez distribuirane aktivnosti. Prikaz je prilagođen prema model-characterization protokolu LANA modela [57].

#### 4.2.1. Kalibrirana osnovna konfiguracija i komponentne ablacije

Ovi rezultati predstavljaju prvi nalaz na mrežnoj razini koji pokazuje da aktivnost u punom modelu LANA ne proizlazi samo iz pragovne dinamike pojedinačnih neurona. Mrežna aktivnost u punom modelu nastaje kroz kombinaciju lokalne neuronske integracije, eksplicitnog prijenosa signalnih događaja i okolišno posredovane povratne sprege. Pokazuje se da puni model LANA ima funkcionalnu dinamiku koja nije dostupna u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima. Ovaj

nalaz opravdava daljnju analizu prostorne regrutacije i propagacije aktivnosti jer pokazuje da eksplicitni signalni sloj stvara uvjete za distribuirano širenje mrežne aktivnosti [55, 57].

Kako bi se dodatno provjerilo je li izostanak distribuirane aktivnosti u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima posljedica preniske stimulacije ili nedostatka eksplicitnog signalnog sloja, analiziran je i kalibrirani kontrolni pokus. U tom je pokusu povećana amplituda vanjske stimulacije kako bi se potaknula lokalna aktivacija izvorišnog područja. Iako je jači podražaj aktivirao izvorišnu regiju, ni tada nije reproducirana distribuirana regrutacija karakteristična za puni model LANA. Ovaj nalaz pokazuje da lokalno prelaženje praga u izvorišnom području samo po sebi nije dovoljno za prostorno širenje aktivnosti kroz mrežu [55].

Taj je kontrolni rezultat važan za interpretaciju osnovne konfiguracije. Izostanak distribuirane regrutacije ne može se jednostavno objasniti preniskom jačinom vanjskog podražaja jer povećanje stimulacije može proizvesti lokalnu aktivaciju izvorišnog područja. Međutim, takva lokalna aktivacija ne prerasta u prostorno distribuiranu regrutaciju. Prema tome, ključna razlika između osnovne i pune konfiguracije nije samo u intenzitetu ulaza, nego u prisutnosti eksplicitnog signalnog sloja koji omogućuje prostorno širenje aktivnosti [55].

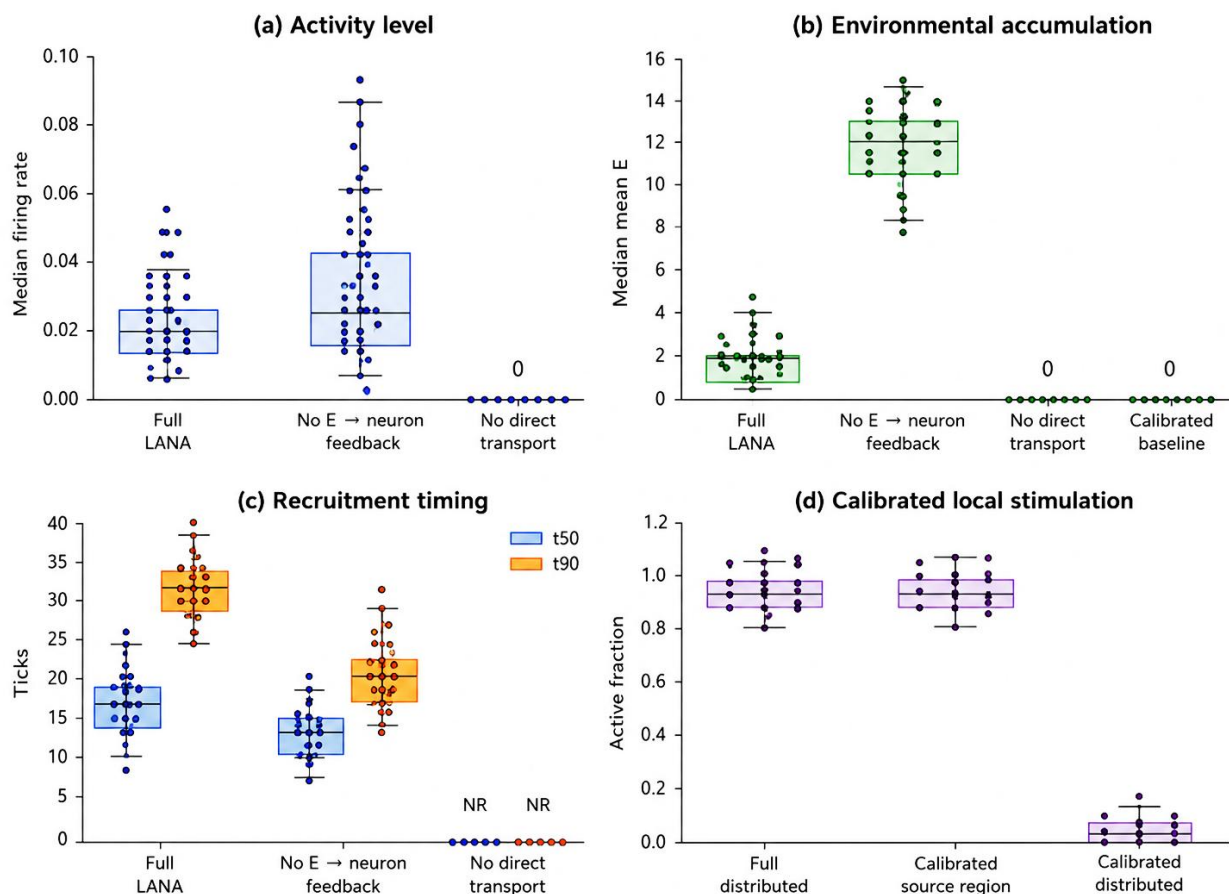
Dodatna komponentna ablacija razdvaja doprinose dvaju arhitekturnih mehanizama: okolišno posredovane povratne sprege i izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente. U varijanti bez okolišno posredovane modulacije okolišno se polje i dalje akumulira, difundira i raspada, ali više ne modulira efektivnu funkcionalnost neurona  $NFun_i^{eff}(t)$ . Uklanjanje te povratne sprege povećava učestalost paljenja i srednju vrijednost okolišnog polja, što upućuje na to da okolišna povratna sprega u nominalnoj parametrizaciji djeluje kao supresivni mehanizam regulacije pojačanja. Nasuprot tome, uklanjanje izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente ukida distribuiranu propagaciju, čime se pokazuje da je eksplicitni signalni sloj nužan za mrežnu regrutaciju u ovoj arhitekturi [55].

Tablica 4.3. Komponentna ablacija punog LANA modela.

| Konfiguracija                                                           | Ključni ishod aktivnosti                                                            | Mean E medijan | t50 / t90 | Interpretacija                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Puni model</b>                                                       | FR=0,0271                                                                           | 1,959          | 17 / 32   | Referentna distribuirana regrutacija.                                                                                         |
| <b>Bez okolišno posredovane modulacije <math>NFun_i^{eff}(t)</math></b> | FR=0,0880                                                                           | 13,500         | 13 / 22   | Okolišna povratna sprega u nominalnom režimu djeluje supresivno; njezino uklanjanje povećava aktivnost i ubrzava regrutaciju. |
| <b>Kalibrirana osnovna konfiguracija samo s neuronima</b>               | lokalna aktivacija izvora $\approx 0,98$ ; distribuirana regrutacija $\approx 0,03$ | 0,000          | NR / NR   | Jači podražaj aktivira izvorišnu regiju, ali ne proizvodi distribuiranu regrutaciju.                                          |
| <b>Bez izravnog ulaza signalnih agenata u neuron</b>                    | FR=0,0000                                                                           | 0,000          | NR / NR   | Eksplicitni signalni sloj nužan je za distribuiranu propagaciju.                                                              |

*Napomena: NR označava da prag regrutacije nije dosegnut u promatranom simulacijskom prozoru. Kalibrirana osnovna konfiguracija samo s neuronima potvrđuje da lokalno prelaženje praga u izvorišnoj regiji nije dovoljno za distribuiranu propagaciju bez eksplicitnog signalnog transporta.*

Zbog toga se razlika između punog LANA modela i osnovne konfiguracije samo s neuronima ne tumači kao dokaz da su svi neuron-only modeli općenito nedostatni, nego kao dokaz da su u ovoj arhitekturi eksplicitni signalni transport i okolišno polje funkcionalno relevantni za distribuiranu prostornu regrutaciju.



Slika 4.4. **Komponentna ablacija i kalibrirana osnovna konfiguracija samo s neuronima.** Panel prikazuje da puni LANA model proizvodi distribuiranu regrutaciju, uklanjanje okolišne povratne sprege povećava aktivnost i ubrzava regrutaciju, uklanjanje izravnog signal-to-neuron transporta ukida distribuiranu propagaciju, dok kalibrirana osnovna konfiguracija samo s neuronima aktivira izvorišnu regiju bez širenja aktivnosti na mrežu. NR označava da prag regrutacije nije dosegnut.

Rezultati komponentne ablacije dopunjuju osnovnu usporedbu iz Tablice 4.2 i Slike 4.3. Puni model LANA ne razlikuje se od osnovne konfiguracije samo po većoj količini aktivnosti, nego po prisutnosti mehanizma prostorne regrutacije. Eksplicitni prijenos signalnih događaja omogućuje distribuirano širenje aktivnosti, dok okolišno polje regulira intenzitet toga procesa. Signalni agenti i okolišno posredovana modulacija odvojene su, ali komplementarne komponente arhitekture modela LANA [55, 57].

### 4.3. Prostorna regrutacija i struktura kašnjenja

Nakon usporedbe punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima analizirana je prostorno-vremenska regrutacija aktivnosti. Cilj ove analize bio je ispitati omogućuje li eksplicitni prijenos signalnih događaja mjerenje dinamike širenja aktivnosti kroz mrežu, a ne samo ukupne količine generiranih šiljaka. Za razliku od agregatnih metrika, kao što su učestalost paljenja ili aktivna frakcija neurona, propagacijske metrike opisuju kada se pojedini dijelovi mreže uključuju u aktivnost i kako se regrutacija širi kroz prostor [57].

U propagacijskom protokolu analizirane su metrike  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , opisna brzina valne fronte, radijus propagacije i aktivna frakcija neurona. Metrika  $t_{50}$  označava vrijeme potrebno da se aktivira najmanje 50 % konačno aktivnih neurona, dok  $t_{90}$  označava vrijeme potrebno da se aktivira najmanje 90 % konačno aktivnih neurona. Radijus propagacije  $r(t)$  definiran je kao najveća udaljenost od stimulacijskog centra među neuronima koji su do promatranoga

simulacijskog koraka  $t$  emitirali barem jedan šiljak. Ako prag regrutacije nije dosegnut u promatranom simulacijskom prozoru, vrijednost se označava kao nedosegnuta.

Puni model LANA reproducira distribuiranu prostornu regrutaciju, dok osnovna konfiguracija samo s neuronima ne doseže pragove  $t_{50}$  i  $t_{90}$ . U punom modelu medijan  $t_{50}$  iznosio je 17 tickova, uz interkvartilni raspon [13,000, 24,750], dok je medijan  $t_{90}$  iznosio 32,500 tickova, uz interkvartilni raspon [25,000, 39,000]. Nasuprot tome, u osnovnoj konfiguraciji oba praga ostala su nedosegnuta. Aktivna frakcija neurona u punom modelu iznosila je 1,000 [0,995, 1,000], dok je u osnovnoj konfiguraciji iznosila 0,000 [0,000, 0,000]. Ovaj nalaz potvrđuje da osnovni model ne proizvodi prostornu regrutaciju usporedivu s punom LANA arhitekturom [57].

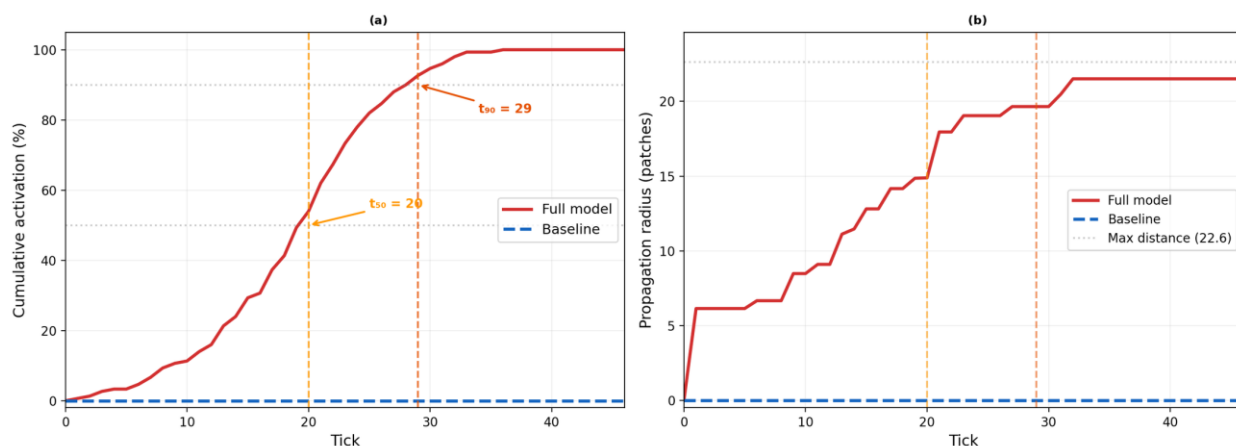
Opisna brzina valne fronte u punom modelu iznosila je 0,658 patch/tick, uz interkvartilni raspon [0,504, 0,869]. U osnovnoj konfiguraciji brzina valne fronte iznosila je 0,000. Ova metrika ne interpretira se kao izravna fiziološka brzina provođenja, nego kao normalizirani simulacijski pokazatelj prostorno-vremenskog širenja aktivnosti kroz patch mrežu. Zadržava se metodološki oprez: cilj nije direktna biološka kalibracija brzine propagacije, nego usporedba sposobnosti različitih konfiguracija modela da generiraju distribuiranu regrutaciju.

Tablica 4.4. Prostorno-vremenske metrike propagacije u punom modelu LANA i osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima.

| Metrika                    | Puni LANA model, medijan [IQR] | Neuron-only osnovni model, medijan [IQR] | Interpretacija                                               |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| $t_{50}$                   | 17,000 [13,000, 24,750]        | NR                                       | Vrijeme do aktivacije najmanje 50 % konačno aktivnih neurona |
| $t_{90}$                   | 32,500 [25,000, 39,000]        | NR                                       | Vrijeme do aktivacije najmanje 90 % konačno aktivnih neurona |
| Opisna brzina valne fronte | 0,658 [0,504, 0,869]           | 0,000 [0,000, 0,000]                     | Normalizirana mjera brzine prostorne regrutacije             |
| Aktivna frakcija neurona   | 1,000 [0,995, 1,000]           | 0,000 [0,000, 0,000]                     | Udio neurona regrutiranih tijekom simulacije                 |

*Napomena: NR označuje da prag regrutacije nije dosegnut u promatranom simulacijskom prozoru. Vrijednosti su izražene u normaliziranim simulacijskim jedinicama i ne predstavljaju izravne fiziološke jedinice vremena ili brzine.*

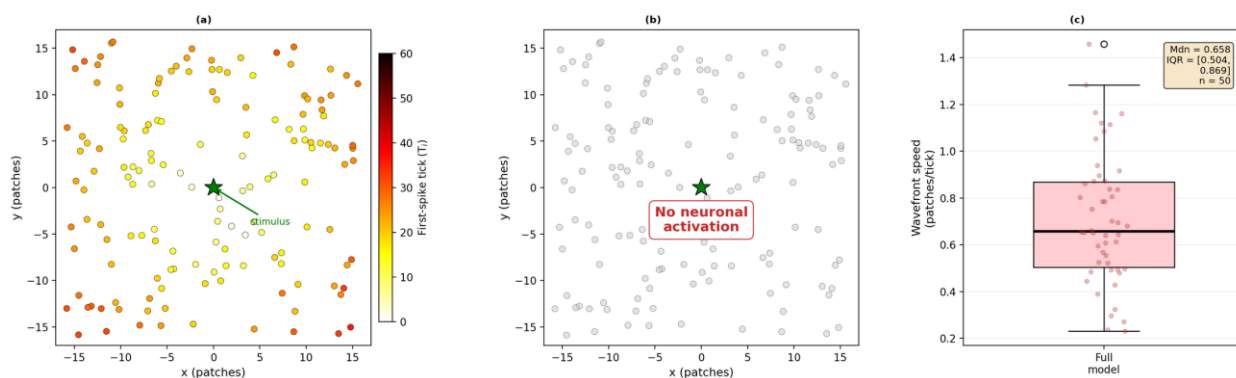
Grafička usporedba punog modela LANA i osnovne konfiguracije samo s neuronima za propagacijske metrike prikazana je na Slici 4.5. Slika pokazuje da se vrijednosti  $t_{50}$ ,  $t_{90}$  i opisne brzine valne fronte pojavljuju samo u punoj konfiguraciji. Osnovna konfiguracija ne doseže pragove prostorne regrutacije, što potvrđuje da eksplicitni prijenos signalnih događaja ima ključnu ulogu u širenju aktivnosti kroz mrežu [57].



Slika 4.5. **Propagacijska usporedba punog LANA modela i neuron-only osnovne konfiguracije.** Panel (a) prikazuje vrijeme do 50 % aktivacije mreže, panel (b) vrijeme do 90 % aktivacije mreže, a panel (c) opisnu brzinu valne fronte. Puni LANA model doseže pragove prostorne regrutacije i pokazuje nenultu brzinu širenja aktivnosti, dok osnovna konfiguracija samo s neuronima ne doseže pragove  $t_{50}$  i  $t_{90}$ . Prikaz je prilagođen prema model-characterization protokolu LANA modela [57].

Vrijednosti  $t_{50}$  i  $t_{90}$  označene na Slici 4.5. odnose se na reprezentativnu simulacijsku realizaciju, dok Tablica 4.4. prikazuje medijane i interkvartilne raspone preko ponovljenih simulacija. Zbog toga se manja numerička odstupanja između anotacija na slici i tabličnih vrijednosti ne interpretiraju kao nesklad, nego kao razlika između pojedinačnog reprezentativnog primjera i sažetka distribucije rezultata.

Dodatni prikaz prostornog obrasca propagacije prikazan je na Slici 4.6. Za razliku od Slike 4.5, koja prikazuje vremenski tijek kumulativne regrutacije i rast radijusa propagacije, Slika 4.6 prikazuje karte vremena prvog šiljka i distribuciju opisne brzine valne fronte. Time se propagacija ne prikazuje samo kroz agregatne krivulje, nego i kroz prostorni raspored aktivacije pojedinačnih neurona.



Slika 4.6. **Karte vremena prvog šiljka i opisna analiza brzine valne fronte.** Panel (a) prikazuje prostornu kartu vremena prvog šiljka u punom LANA modelu, panel (b) prikazuje neuron-only osnovnu konfiguraciju bez distribuirane neuronske aktivacije, dok panel (c) prikazuje distribuciju opisne brzine valne fronte. Eksplicitni signalni sloj omogućuje vizualizaciju redoslijeda aktiviranja neurona i prostornog obrasca širenja aktivnosti. Prikaz je prilagođen prema model-characterization protokolu LANA modela [57].

Brzina valne fronte zadržana je kao sekundarna opisna metrika jer se može iskriviti kada je regrutacija skokovita, lokalno grupirana ili prostorno diskretna. Budući da model temeljen na agentima može proizvesti nulte ili vrlo visoke lokalne procjene brzine u pojedinim realizacijama,

ova se metrika interpretira oprezno. Zbog toga su za tumačenje propagacije informativnije kumulativne krivulje regrutacije, aktivna frakcija neurona, radijus propagacije i karte vremena prvog šiljka.

Ovi rezultati proširuju nalaze iz prethodnog odjeljka. Usporedba punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima pokazala je da puni model proizvodi nenultu i distribuiranu mrežnu aktivnost, dok analiza propagacije pokazuje kako se ta aktivnost prostorno i vremenski razvija. Puni model pokazuje organizirano širenje aktivnosti iz stimulacijske regije prema udaljenijim neuronima, dok osnovna konfiguracija ne doseže pragove regrutacije  $t_{50}$  i  $t_{90}$ . To nije samo numerička razlika u učestalosti paljenja, nego kvalitativna razlika u sposobnosti modela da proizvede prostorno interpretabilnu propagaciju.

Eksplisiti signalni agenti omogućuju da se regrutacija ne mjeri samo agregatnim brojem šiljaka, nego i vremenom prvog uključivanja neurona, kumulativnim vremenima regrutacije i prostornim dosegom propagacije. LANA zato omogućuje prostorno-vremensko tumačenje koje osnovna konfiguracija bez signalnih agenata ne pruža. Ovi nalazi pokazuju da je prostorna regrutacija jedan od ključnih funkcionalnih ishoda pune arhitekture modela LANA: prijenos signalnih događaja ne djeluje samo kao pomoćni mehanizam za generiranje aktivnosti, nego kao strukturni preduvjet za širenje aktivnosti kroz mrežu [57].

Ovaj rezultat opravdava daljnju analizu režimskih razlika, jer se u sljedećem koraku ispituje kako promjene ekscitabilnosti i okolišne modulacije mijenjaju brzinu, intenzitet i prostorni doseg regrutacije u režimima S1 i S2.

#### **4.4. Dinamika mreže u referentnom režimu S1**

Referentni režim S1 predstavlja nominalnu konfiguraciju modela LANA s umjerenom pobudljivošću, standardnom okolišno posredovanom povratnom spregom, referentnim udjelom inhibitornih neurona i standardnom stopom raspada okolišnog polja. S1 se u ovoj disertaciji ne tumači kao izravna fiziološka rekonstrukcija mirovanja određenog neuronskog tkiva, nego kao stabilan operativni režim koji omogućuje usporedbu s režimom povećane ekscitabilnosti i režimom lokalne lezije [57].

U režimu S1 puni model LANA održava nisku do umjerenu, ali stabilnu distribuiranu aktivnost. Medijan učestalosti paljenja iznosi približno 0,027, aktivna frakcija neurona blizu je vrijednosti 1,0, a srednja vrijednost okolišnog polja ostaje u ograničenom rasponu. Vrijednosti  $t_{50}$  i  $t_{90}$  pokazuju da mreža postiže regrutaciju bez eksplozivne saturacije i bez prelaska u nekontrolirano paljenje. Time režim S1 osigurava stabilnu početnu točku za interpretaciju promjena koje se pojavljuju u režimima S2 i S3 [55, 57].

Ovakvo ponašanje pokazuje da model LANA u referentnoj konfiguraciji održava distribuiranu aktivnost bez globalne destabilizacije mreže. S1 zato služi kao kontrolni režim: njegove metrike aktivnosti, okolišne akumulacije, regrutacije i varijabilnosti čine osnovicu za procjenu učinaka povećane ekscitabilnosti, lokalne lezije, osjetljivosti parametara i robusnosti modela [57].

#### **4.5. Dinamika mreže u režimu povećane ekscitabilnosti S2**

Režim povećane ekscitabilnosti S2 definiran je kontroliranom promjenom četiriju parametara: sniženjem praga pobude, smanjenjem okolišno posredovane regulacije pojačanja, smanjenjem udjela inhibitornih neurona i sporijim raspadom okolišnog polja. U ovoj se disertaciji S2 ne tumači kao klinički model nesanice, epilepsije ili bilo kojeg specifičnog poremećaja, nego kao

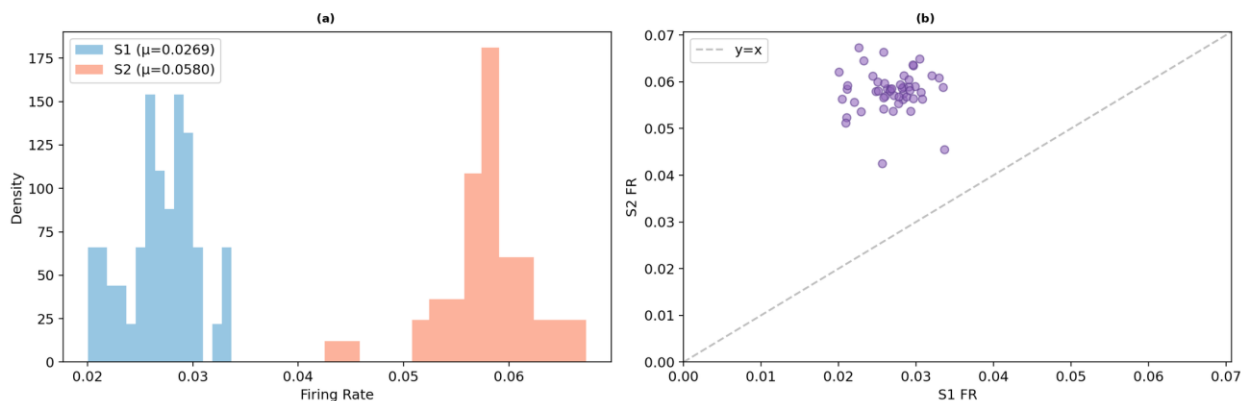
operativni simulacijski režim povećane pobudljivosti. Njegova je uloga ispitati kako model LANA reagira kada se smanji otpornost mreže na aktivaciju i oslabi stabilizacijska povratna sprega [57].

Budući da je S2 definiran kao kombinirani režimski uvjet, rezultati ovog odjeljka tumače se kao učinak režimskog paketa povećane ekscitabilnosti, a ne kao dokaz izoliranog djelovanja pojedinačnog parametra. Uloga pojedinačnih parametara, uključujući THRESHOLD, KAPPA-E, RHO i INHIB-FRAC, dodatno se procjenjuje u analizi osjetljivosti [57].

U usporedbi s referentnim režimom S1, režim S2 pokazuje snažniju i raniju aktivaciju mreže. Medijan učestalosti paljenja povećava se s 0,027 u S1 na 0,058 u S2, što odgovara približno dvostruko većoj aktivnosti. Istodobno, aktivna frakcija neurona ostaje blizu maksimalne vrijednosti u oba režima. To pokazuje da su i S1 i S2 distribuirano regrutirani, ali S2 proizvodi znatno intenzivniji i brži obrazac aktivnosti [57].

Razlika između S1 i S2 nije ograničena samo na učestalost paljenja. S2 pokazuje snažnije okolišno nakupljanje, višu završnu srednju sinaptičku težinu i kraća vremena kumulativne regrutacije. Medijan srednje vrijednosti okolišnog polja povećava se s 1,937 u S1 na 8,375 u S2, dok se završna srednja sinaptička težina povećava s 0,012 na 0,035. Vrijeme potrebno da se dosegne 50 % regrutacije smanjuje se sa 16,0 simulacijskih koraka u S1 na 9,0 simulacijskih koraka u S2, a vrijeme potrebno za 90 % regrutacije smanjuje se s 28,5 na 13,5 simulacijskih koraka. Ovi nalazi pokazuju da S2 ne predstavlja samo povećanje ukupne aktivnosti, nego i promjenu prostorno-vremenske organizacije mrežne dinamike [57].

Grafička usporedba distribucija učestalosti paljenja i uparenih slučajnih sjemena između režima S1 i S2 prikazana je na Slici 4.7. Upareni prikaz pokazuje da se povećanje aktivnosti u S2 pojavljuje sustavno kroz iste mrežne realizacije, a ne samo kao posljedica pojedinačnih ekstremnih simulacija.



Slika 4.7. **Usporedba učestalosti paljenja između režima S1 i S2.** Prikazane su distribucije i uparene simulacijske realizacije za referentni režim S1 i režim povećane ekscitabilnosti S2. S2 pokazuje višu učestalost paljenja pod istim mrežnim realizacijama, što potvrđuje stabilan pomak prema režimu povećane ekscitabilnosti. Prikaz je prilagođen prema protokolu karakterizacije modela LANA [57].

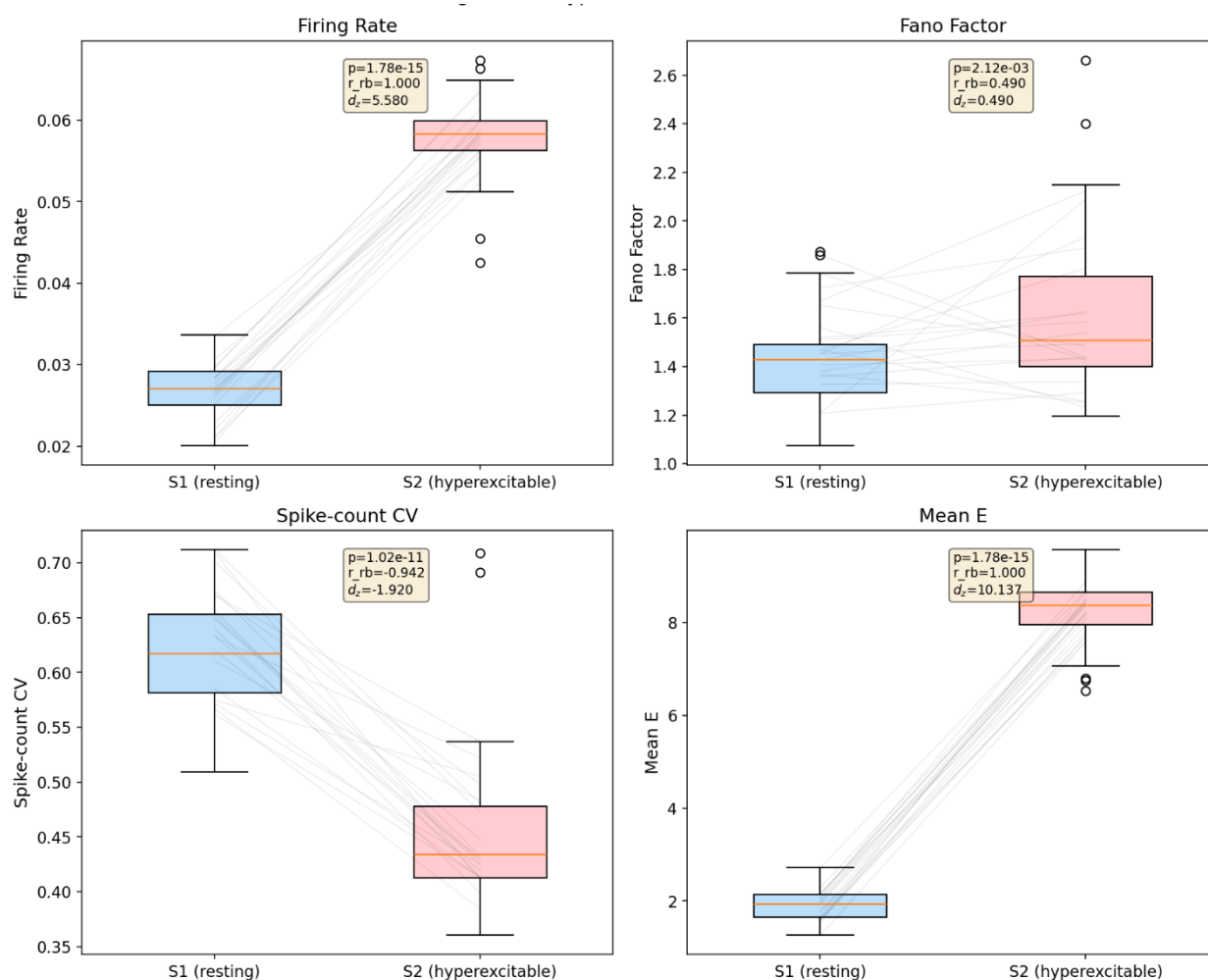
Brojčani sažetak usporedbe režima S1 i S2 prikazan je u Tablici 4.5. Razlika između režima očituje se kroz više metrika: aktivnost, okolišnu akumulaciju, sinaptičko stanje, varijabilnost i brzinu regrutacije.

Tablica 4.5. Usporedba referentnog režima S1 i režima povećane ekscitabilnosti S2.

| Metrika                                            | S1 medijan<br>[IQR]     | S2 medijan<br>[IQR]     | p                     | Smjer promjene                                                                      |
|----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Učestalost paljenja (FR)</b>                    | 0,027<br>[0,024, 0,030] | 0,058<br>[0,056, 0,060] | $1,8 \times 10^{-15}$ | S2 > S1                                                                             |
| <b>Aktivna frakcija neurona</b>                    | 1,000<br>[0,982, 1,000] | 1,000<br>[1,000, 1,000] | $9,7 \times 10^{-4}$  | S2 doseže potpuniju aktivaciju.                                                     |
| <b>Fano factor</b>                                 | 1,427<br>[1,291, 1,493] | 1,549<br>[1,410, 1,700] | $1,2 \times 10^{-3}$  | S2 pokazuje veći omjer varijance i srednje vrijednosti populacijskog broja šiljaka. |
| <b>Koeficijent varijacije broja šiljaka</b>        | 0,617<br>[0,581, 0,653] | 0,446<br>[0,417, 0,468] | $7,6 \times 10^{-14}$ | S2 pokazuje manju relativnu raspršenost populacijskog broja šiljaka.                |
| <b>Završna srednja sinaptička težina (w)</b>       | 0,012 [0,009, 0,013]    | 0,035 [0,031, 0,039]    | $1,8 \times 10^{-15}$ | S2 pojačava adaptirano sinaptičko stanje.                                           |
| <b>Srednja vrijednost okolišnog polja (Mean E)</b> | 1,937 [1,654, 2,137]    | 8,375 [7,943, 8,660]    | $1,8 \times 10^{-15}$ | S2 snažno povećava okolišnu akumulaciju.                                            |
| <b><math>t_{50}</math></b>                         | 16,0<br>[12,3, 23,8]    | 9,0<br>[8,0, 11,0]      | $1,0 \times 10^{-9}$  | S2 regrutira ranije.                                                                |
| <b><math>t_{90}</math></b>                         | 28,5<br>[23,0, 41,0]    | 13,5<br>[12,0, 16,0]    | $8,7 \times 10^{-10}$ | S2 doseže visoku regrutaciju ranije.                                                |

*Napomena: Usporedbe se temelje na 50 uparenih slučajnih sjemena. Rang-biserijalne korelacije, Hodges–Lehmannove procjene medijanskih razlika i 95 %-tni intervali pouzdanosti izračunani su prema postupku opisanom u odjeljku 3.8, a potpuni statistički izlazi prikazani su u Dodatku D (Tablica 9.4)*

Dodatna vizualna usporedba ključnih metrika prikazana je na Slici 4.8. Ona potvrđuje da razlika između S1 i S2 nije jednodimenzionalna: S2 istodobno povećava učestalost paljenja, pojačava okolišnu akumulaciju, mijenja varijabilnost i ubrzava prostornu regrutaciju.



Slika 4.8. **Usporedba ključnih metrika za S1 i S2 režim.** Režim povećane ekscitabilnosti S2 pokazuje veću učestalost paljenja, veće okolišno nakupljanje, višu završnu srednju sinaptičku težinu i kraća vremena kumulativne regrutacije u odnosu na referentni režim S1. Prikaz je prilagođen prema protokolu karakterizacije modela LANA [57].

Fanoov faktor povećao se u režimu S2 (s 1,427 na 1,549), dok se koeficijent varijacije broja šiljaka smanjio (s 0,617 na 0,446). Budući da se te metrike različito normaliziraju srednjom aktivnošću, nalaz se ne može svesti na jednostavnu tvrdnju o većoj ili manjoj varijabilnosti. On upućuje na promijenjenu vremensku strukturu populacijske aktivnosti, uz veći omjer varijance i srednje vrijednosti te manju relativnu raspršenost u odnosu na prosječnu aktivnost. Drugim riječima, povećana ekscitabilnost mijenja i intenzitet i vremensku organizaciju mrežnog odgovora [57].

Na temelju ovih rezultata može se zaključiti da je režim S2 jasno razlikovan operativni režim povećane ekscitabilnosti unutar arhitekture modela LANA. U odnosu na S1, S2 povećava učestalost paljenja, pojačava okolišnu akumulaciju, ubrzava regrutaciju i mijenja strukturu varijabilnosti. To pokazuje da kontrolirana promjena praga, inhibicijskog udjela, okolišnog sprežanja i raspada okolišnog polja proizvodi režimsku promjenu, a ne samo lokalno povećanje jedne izlazne metrike [57].

#### 4.6. Dinamika mreže u režimu lokalne lezije S3

Režim lokalne lezije S3 definiran je kao operativna perturbacija modela LANA u kojoj se tijekom simulacije uvodi prostorno ograničeno smanjenje funkcionalnosti neurona. Za razliku od režima S1 i S2, koji su definirani globalnim parametrima mreže, S3 uključuje lokaliziranu promjenu unutar unaprijed definirane lezijske zone. U ovoj se disertaciji S3 ne tumači kao klinički validiran model moždanog udara ili specifičnog neurološkog oštećenja, nego kao kontrolirani simulacijski režim kojim se ispituje kako lokalni gubitak neuronske funkcionalnosti utječe na populacijsku aktivnost, prostornu raspodjelu šiljaka i djelomičnu stabilizaciju mreže nakon perturbacije [56].

Za razliku od S1 i S2, S3 nije analiziran samo kao statička promjena parametara, nego kao vremenski strukturirana perturbacija. Zato su ključne metrike režima S3 definirane kroz faze simulacije: prelezijski plato, akutni postlezijski pad aktivnosti, oporavnu fazu i završni postlezijski plato. Takav dizajn razlikuje neposredan učinak lokalnog gubitka funkcionalnosti od kasnije djelomične stabilizacije mreže [56].

U S3 protokolu mreža se inicijalno postavlja u konfiguraciju koja odgovara referentnom režimu S1. Lokalna lezija uvodi se u simulacijskom koraku 250, pri čemu se u definiranoj prostornoj zoni smanjuje bazna funkcionalnost zahvaćenih neurona. U korištenom protokolu funkcionalnost neurona unutar lezijske zone smanjuje se na 30 % početne vrijednosti, što odgovara 70 % smanjenju funkcionalnosti. Globalna arhitektura mreže ostaje ista, uz uvođenje fokalnog gubitka funkcionalnosti koji dopušta analizu prelezijskog, akutnog postlezijskog i oporavnog razdoblja [54, 56].

Prije uvođenja lezije mreža u režimu S3 uspostavlja stabilnu prelezijsku razinu aktivnosti. U prozoru od 50. do 200. simulacijskog koraka medijan populacijskog broja šiljaka iznosio je 4,4933 šiljka po simulacijskom koraku, uz interkvartilni raspon [4,2017, 4,6517]. Nakon uvođenja lezije u simulacijskom koraku 250, akutna postlezijska aktivnost smanjila se na medijan 3,3300 šiljka po simulacijskom koraku, uz interkvartilni raspon [2,7500, 3,6400]. To odgovara približno 22,5 % smanjenju aktivnosti u odnosu na prelezijsku razinu, uz omjer akutnog pada od 0,7752 [0,7164, 0,8373]. Razlika između prelezijskog i akutnog postlezijskog razdoblja bila je statistički izražena, uz Wilcoxonovu vrijednost  $p = 1,73 \times 10^{-6}$  i standardizirani učinak  $d_z = 1,54$  [56].

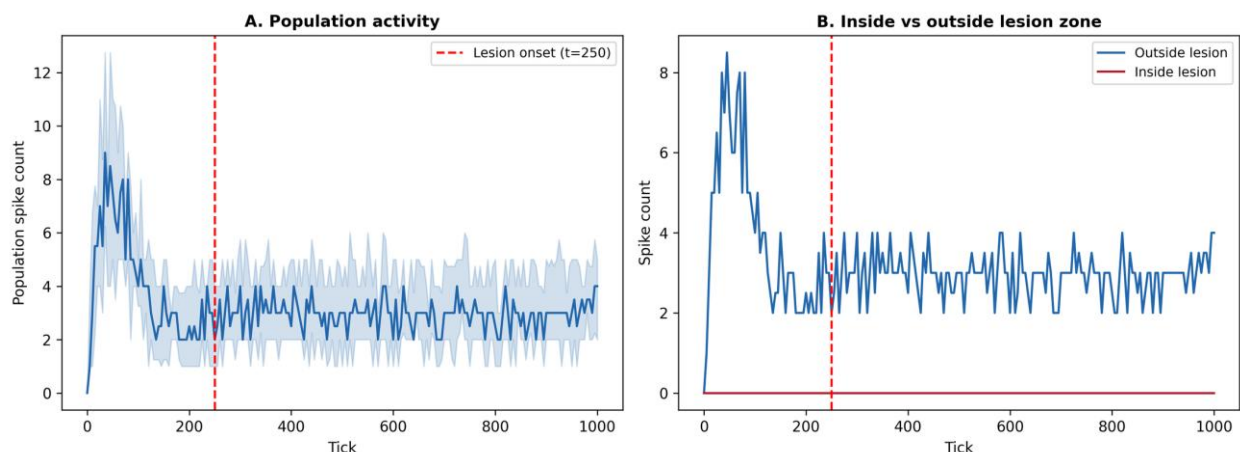
U oporavnom razdoblju od 300. do 500. simulacijskog koraka mreža pokazuje djelomičnu stabilizaciju, ali se ne vraća na prelezijsku razinu aktivnosti. Medijan aktivnosti u oporavnoj fazi iznosio je 3,4400 šiljka po simulacijskom koraku, uz interkvartilni raspon [2,9250, 3,7800], dok je omjer oporavka iznosio 0,7901 [0,7317, 0,8376]. Završni plato u posljednjih 200 simulacijskih koraka ostao je na medijanu 3,4000 šiljka po simulacijskom koraku, uz interkvartilni raspon 2,8912, 3,7750. Ovaj obrazac pokazuje da mreža nakon lokalne lezije postiže stabilno, ali trajno sniženo postlezijsko stanje [56].

Prostorna razlika između lezijske i nelezijske zone dodatno potvrđuje učinak lokalne perturbacije. Neuroni unutar lezijske zone bili su nakon lezije gotovo potpuno utišani, s medijanom postlezijskog broja šiljaka jednakim 0, dok su neuroni izvan lezijske zone nastavili generirati aktivnost na sniženoj, ali održanoj razini. Time S3 ne predstavlja globalno gašenje mreže, nego prostorno ograničen gubitak funkcionalnosti koji mijenja ukupni populacijski odgovor i ostavlja okolne dijelove mreže aktivnima [56].

Tablica 4.6. Sažetak dinamike lokalne lezije u S3 režimu

| Faza                                                         | Medijan [IQR]              | Interpretacija                                                    |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Prelezijski plato, simulacijski koraci 50–200</b>         | 4,4933<br>[4,2017, 4,6517] | Stabilna aktivnost prije uvođenja lezije                          |
| <b>Akutna postlezijska faza, simulacijski koraci 250–300</b> | 3,3300<br>[2,7500, 3,6400] | Neposredni pad populacijske aktivnosti nakon lezije               |
| <b>Faza oporavka, simulacijski koraci 300–500</b>            | 3,4400<br>[2,9250, 3,7800] | Djelomična stabilizacija nakon akutnog pada                       |
| <b>Završni plato, posljednjih 200 simulacijskih koraka</b>   | 3,4000<br>[2,8912, 3,7750] | Stabilno, ali trajno sniženo postlezijsko stanje                  |
| <b>Omjer akutnog pada, post/pre</b>                          | 0,7752<br>[0,7164, 0,8373] | Relativni pad aktivnosti nakon lezije                             |
| <b>Omjer oporavka, recovery/pre</b>                          | 0,7901 [0,7317, 0,8376]    | Djelomičan, ali nepotpun oporavak u odnosu na prelezijsku razinu. |

Grafički prikaz dinamike lokalne lezije prikazan je na Slici 4.9. Prvi panel prikazuje vremenski tijek populacijskog broja šiljaka prije i nakon uvođenja lezije, dok drugi panel razdvaja aktivnost neurona unutar lezijske zone od aktivnosti neurona izvan lezijske zone. Time se vidi da lezija ne djeluje kao globalno isključivanje mreže, nego kao fokalna perturbacija koja smanjuje ukupnu aktivnost i gotovo potpuno utištava zahvaćenu zonu, dok ostatak mreže zadržava smanjenu, ali održanu aktivnost.



Slika 4.9. **Dinamika lokalne lezije u režimu S3.** Panel (a) prikazuje populacijski broj šiljaka kroz vrijeme, pri čemu vertikalna linija označuje trenutak uvođenja lezije u simulacijskom koraku 250. Panel (b) prikazuje razliku između aktivnosti neurona unutar lezijske zone i aktivnosti neurona izvan lezijske zone. Lokalna lezija proizvodi akutni pad aktivnosti, djelomičnu stabilizaciju i trajno sniženi postlezijski plato. Prikaz je prilagođen prema validacijskom protokolu modela LANA [56]; pripadni simulacijski izlazi dostupni su u digitalnom repozitoriju [54].

Rezultati režima S3 pokazuju da model LANA u ovom protokolu proizvodi lokalizirani gubitak funkcionalnosti i mjerljiv učinak na mrežnu dinamiku. Najvažniji nalaz nije samo smanjenje ukupne aktivnosti, nego razlika između zahvaćene i nezahvaćene zone: lezijska zona

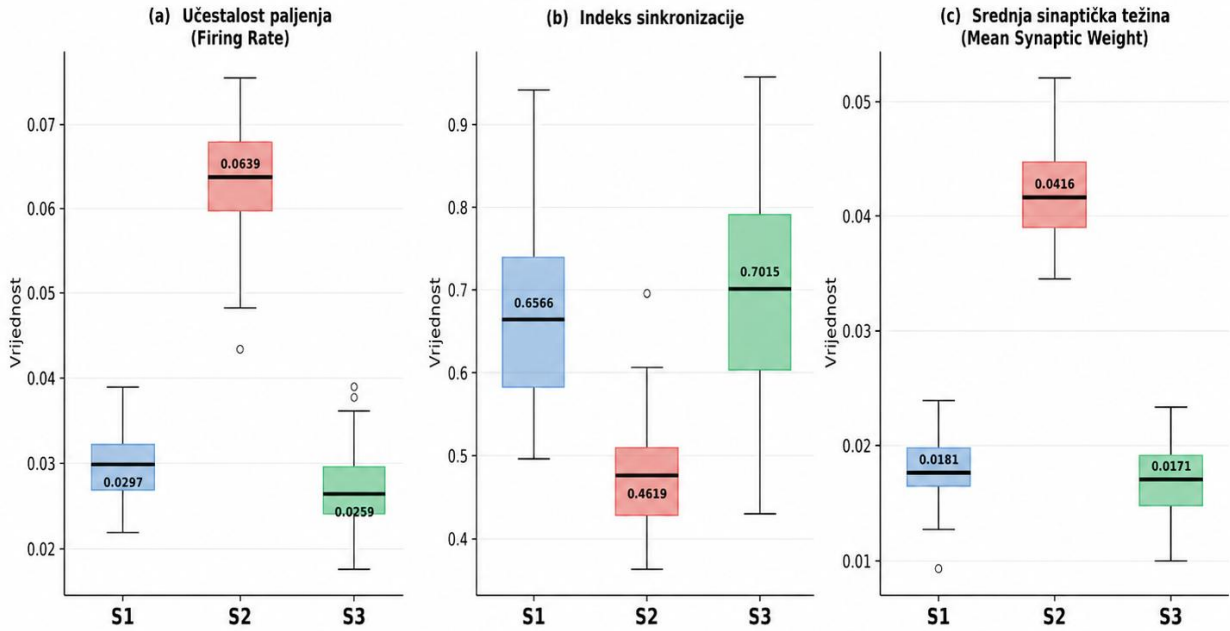
gubi sposobnost generiranja šiljaka, dok ostatak mreže nastavlja raditi na sniženoj razini. Analiza pokazuje da model razlikuje globalno smanjenje pobudljivosti od prostorno ograničene perturbacije [56].

Na temelju ovih nalaza S3 se može tumačiti kao režim lokalnog funkcionalnog oštećenja unutar arhitekture modela LANA. U odnosu na S1, S3 pokazuje smanjenu ukupnu aktivnost, prostorno ograničeno utišavanje neurona i djelomičnu, ali nepotpunu stabilizaciju nakon perturbacije. Ovaj rezultat priprema osnovu za sljedeći odjeljak, u kojem se režimi S1, S2 i S3 uspoređuju zajedno kako bi se procijenilo razlikuje li model LANA referentni režim, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije kroz zajednički skup metrika aktivnosti, varijabilnosti, okolišne akumulacije i sinaptičke adaptacije [56].

#### **4.7. Sintezna usporedba režima S1, S2 i S3**

Usporedba triju operativnih režima pokazuje da model LANA proizvodi razlikovne profile mrežne aktivnosti pod kontroliranim promjenama parametara i lokalne funkcionalnosti. S1 predstavlja stabilan referentni režim, S2 režim povećane ekscitabilnosti s ranijom i intenzivnijom aktivacijom, dok S3 predstavlja režim lokalne lezije s akutnim padom aktivnosti i djelomičnom postlezijskom stabilizacijom. Budući da se režimi ne razlikuju po veličini mreže ili trajanju simulacije, nego po definiranim parametarskim promjenama i prostorno ograničenoj perturbaciji, njihove se razlike mogu povezati s kontroliranim mehanizmima modela [56].

Grafička usporedba režima S1, S2 i S3 prikazana je na Slici 4.10. Prikaz sažima razlike u učestalosti paljenja, indeksu sinkronizacije i srednjoj sinaptičkoj težini. Režim S2 pokazuje višu učestalost paljenja i višu srednju sinaptičku težinu te nižu sinkronizaciju od režima S1, dok režim S3 pokazuje nižu učestalost paljenja i blago nižu srednju sinaptičku težinu od režima S1 [56]. Vrijednosti prikazane na Slici 4.10 potječu iz zasebnoga V&V protokola s 30 uparenih slučajnih sjemena i 500 simulacijskih koraka. Stoga se njihove numeričke vrijednosti ne objedinjuju s rezultatima glavne usporedbe S1/S2 i dinamičkoga S3 protokola prikazanim u odjeljcima 4.4.–4.6.



Slika 4.10. **Usporedba operativnih režima S1, S2 i S3 u V&V protokolu.** Panel (a) prikazuje učestalost paljenja, panel (b) indeks sinkronizacije, a panel (c) srednju sinaptičku težinu kroz 30 uparenih slučajnih sjemena. Usporedba režima provedena je pri  $N = 150$  i trajanju od 500 simulacijskih koraka. Režim S2 pokazuje višu učestalost paljenja i srednju sinaptičku težinu te nižu sinkronizaciju od režima S1 i S3. Pripadni simulacijski izlazi dostupni su u arhivi [54].

Interpretacija režima ostaje metodološki oprezna. S1, S2 i S3 ne predstavljaju dijagnostičke ili kliničke klase, nego računalno definirane režime s jasnim parametarskim značenjem. Usporedba tih režima služi kontroliranom ispitivanju ponašanja modela: povećava li smanjenje praga i slabljenje stabilizacijske povratne sprege mrežnu ekscitabilnost te kako lokalni pad funkcionalnosti mijenja prostornu propagaciju [56].

Sintezna usporedba pokazuje da arhitektura modela LANA ne proizvodi samo jedan oblik mrežne aktivnosti, nego razlikuje tri kvalitativno različita operativna režima. U režimu S1 mreža održava referentnu distribuiranu aktivnost, u režimu S2 prelazi u stanje povećane pobudljivosti i brže regrutacije, dok u režimu S3 lokalni gubitak funkcionalnosti dovodi do smanjene aktivnosti i djelomičnog očuvanja aktivnosti izvan lezijske zone. Nalaz pokazuje da isti model, ista osnovna mrežna logika i isti implementirani operatori mogu proizvesti različite obrasce aktivnosti kada se sustavno mijenjaju parametri ekscitabilnosti, okolišne modulacije i lokalne funkcionalnosti [56].

Ova usporedba ima važnu metodološku ulogu u disertaciji. Ona pokazuje da model LANA nije ograničen na jednu konfiguraciju ili jedan izlazni obrazac, nego može služiti kao okvir za režimsku analizu neuronske propagacije. Nakon razlikovanja referentnog režima, režima povećane ekscitabilnosti i režima lokalne lezije, sljedeći je korak procijeniti koji parametri najviše doprinose tim razlikama i koliko su glavni nalazi robusni na promjene konfiguracije modela.

#### 4.8. Analiza osjetljivosti i robusnosti modela

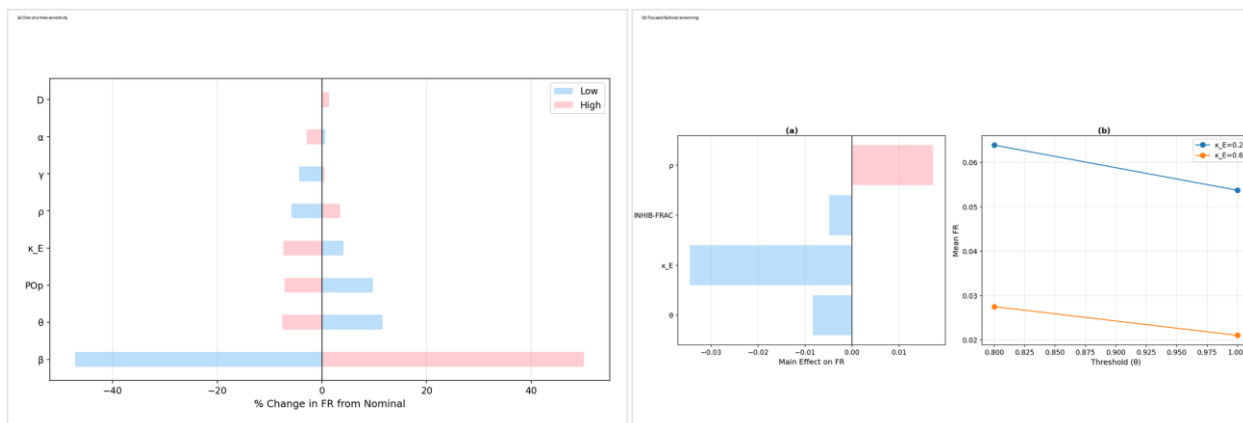
Kako bi se procijenio utjecaj ključnih parametara modela, analizirani su KAPPA-E, RHO i THRESHOLD kroz 450 simulacijskih izvođenja, pri čemu je svako izvođenje trajalo 500 koraka. Rezultati su pokazali da je KAPPA-E najviše utjecao na učestalost paljenja (209,5 %), ukupan broj

šiljaka (240,4 %) i srednju sinaptičku težinu (356,5 %), dok je RHO imao najveći utjecaj na sinkronizaciju (88,0 %). Budući da se ova analiza metodološki razlikuje od lokalnog OAT postupka i fokusiranog  $2^4$  faktorskog probira prikazanih u nastavku, njihove rezultate treba promatrati odvojeno, a ne objedinjavati ih u jedinstvenu ljestvicu učinaka [56, 57].

Analiza osjetljivosti provedena je kako bi se utvrdilo koji parametri najviše utječu na mrežnu dinamiku modela LANA i na razlike između operativnih režima. U lokalnoj OAT analizi najveću osjetljivost u okolini nominalnog režima pokazao je parametar BETA, koji određuje očuvanje amplitude signalnog agenta po simulacijskom koraku. Smanjenje vrijednosti BETA na 0,90 smanjuje učestalost paljenja za približno 47 %, dok povećanje na 0,99 povećava učestalost paljenja za približno 55,7 %. Ovaj rezultat pokazuje da trajnost signalnih agenata snažno određuje koliko se daleko i koliko učinkovito aktivnost može širiti prije nego što se signalni doprinos ugasi [55, 57].

U fokusiranom  $2^4$  faktorskom probiru parametara najveći doprinos imao je KAPPA-E, s 52,4 % ukupnog apsolutnog zbroja glavnih učinaka. Nakon njega slijede RHO s 26,4 %, prag aktivacije s 13,4 % i udio inhibitornih neurona sa 7,9 %. Ovi rezultati pokazuju da se režim povećane ekscitabilnosti ne može svesti samo na sniženje praga. Režimska promjena nastaje iz kombinacije globalne ekscitabilnosti, okolišno posredovane regulacije pojačanja, inhibitorne strukture i trajnosti okolišnog polja [55, 57].

Grafički prikaz analize osjetljivosti prikazan je na Slici 4.11. Lokalna OAT analiza ističe BETA kao ključni transportni parametar u nominalnoj okolini, dok faktorski probir parametara pokazuje da KAPPA-E ima najveći doprinos režimskim razlikama. Time se razlikuju dvije razine osjetljivosti: lokalna osjetljivost propagacije na trajnost signala i globalna režimska osjetljivost na okolišno posredovanu povratnu spregu.



Slika 4.11. **Analiza osjetljivosti modela LANA.** Panel (a) prikazuje lokalnu OAT analizu, u kojoj parametar BETA, odnosno faktor očuvanja amplitude signalnog agenta, pokazuje najveći učinak na učestalost paljenja. Panel (b) prikazuje fokusirani faktorski probir parametara, u kojem je KAPPA-E imao je najveći doprinos u ispitanom faktorskom dizajnu, nakon čega slijede RHO, prag aktivacije i inhibitorni udio. Prikaz je prilagođen prema protokolima karakterizacije modela LANA [57]. Pripadni simulacijski izlazi dostupni su u digitalnom repozitoriju [55].

Tablica 4.7. Sažetak lokalne i faktorijalne analize osjetljivosti.

| Parametar | Tip analize | Glavni nalaz                      | Interpretacija                                                                      |
|-----------|-------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| BETA      | OAT         | Od -47,0 % do +55,7 % promjene FR | U ispitanom OAT rasponu BETA je imao najveći lokalni učinak na učestalost paljenja. |

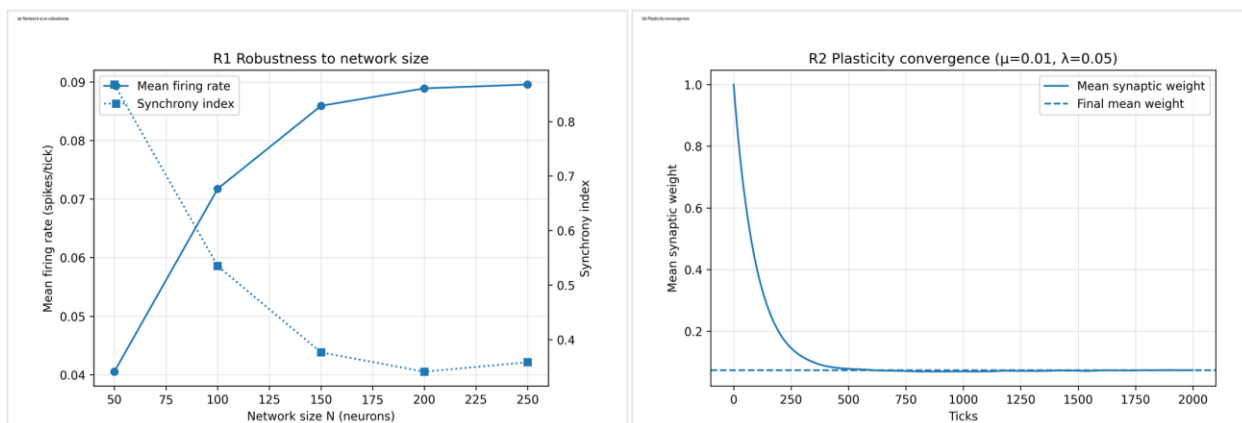
|                   |                                   |                                       |                                                                                      |
|-------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>THRESHOLD</b>  | OAT / faktorski probir parametara | Sníženje povećava FR; doprinos 13,4 % | Prag kontrolira globalnu ekscitabilnost mreže.                                       |
| <b>KAPPA-E</b>    | OAT / faktorski probir parametara | Doprinos 52,4 %                       | U ispitanoj faktorskoj dizajnu KAPPA-E je imao najveći doprinos režimskim razlikama. |
| <b>RHO</b>        | Faktorski probir parametara       | Doprinos 26,4 %                       | Trajnost okolišnog polja oblikuje vremensku koordinaciju aktivnosti.                 |
| <b>INHIB-FRAC</b> | Faktorski probir parametara       | Doprinos 7,9 %                        | Inhibitorni udio mijenja ravnotežu pobude i potiskivanja.                            |
| <b>D i GAMMA</b>  | OAT                               | Mali lokalni učinci                   | U nominalnom rasponu nisu dominantni kontrolni parametri.                            |

*Napomena: Poredak važnosti parametara odnosi se na ispitane parametarske raspone i odabrane izlazne metrike te se ne tumači kao univerzalna hijerarhija parametara modela.*

Robusnost glavnih nalaza dodatno je provjerena kroz više kontrolnih analiza. Simulacije s većom mrežom,  $N = 300$ , zadržale su isti kvalitativni poredak rezultata: osnovna konfiguracija samo s neuronima ostaje bez distribuirane aktivnosti, puni model LANA održava propagaciju, a režim S2 pokazuje veću aktivnost od režima S1. Produljenje simulacijskog horizonta na 3000 simulacijskih koraka pokazalo je da izostanak distribuirane regrutacije u osnovnoj konfiguraciji nije posljedica prekratkog simulacijskog prozora od 1000 simulacijskih koraka. Dodatno, kalibrirani osnovni protokol pokazuje da se povećanjem amplitude vanjske stimulacije može potaknuti lokalna aktivacija izvorišnog područja, ali se ni tada ne reproducira distribuirana propagacija karakteristična za puni model LANA [55–57].

Komponentna ablacija dodatno potvrđuje da prijenos signalnih događaja i okolišno posredovana povratna sprega imaju odvojene funkcionalne uloge. Uklanjanje izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente ukida distribuiranu propagaciju, dok uklanjanje okolišno posredovane povratne sprege povećava aktivnost i okolišnu akumulaciju, što potvrđuje njezinu supresivnu ulogu u regulaciji pojačanja u nominalnoj parametrizaciji. Konačno, provjera plastičnosti u duljem vremenskom horizontu pokazuje da sinaptičke težine ostaju ograničene i stabiliziraju se, umjesto da nekontrolirano divergiraju [55–57].

Dodatne robusnosne provjere prikazane su na Slici 4.12. Prvi panel prikazuje stabilnost glavnih mrežnih metrika pri povećanju veličine mreže, dok drugi panel prikazuje konvergenciju sinaptičke težine u duljem simulacijskom horizontu s uključenom plastičnošću. Ovi nalazi smanjuju mogućnost da su glavni rezultati posljedica specifične veličine mreže, prekratkog trajanja simulacije ili nestabilnog pravila plastičnosti. Robusnost modela ispitana je u dvama komplementarnim skupovima analiza. Slika 4.12 prikazuje V&V provjere R1 i R2: promjenu veličine mreže u rasponu  $N = 50–250$  te stabilizaciju sinaptičkih težina tijekom 2000 simulacijskih koraka. Tablica 4.8 dodatno sažima kontrole protokola karakterizacije pri  $N = 300$ , produljenom horizontu od 3000 simulacijskih koraka, kalibriranoj osnovnoj konfiguraciji i komponentnim ablacijama. Indeks sinkronizacije na Slici 4.12 korišten je kao sekundarna robusnosna metrika.



Slika 4.12. **Robusnosne provjere R1 i R2 modela LANA.** Panel (a) prikazuje učestalost paljenja i indeks sinkronizacije pri povećanju veličine mreže, a panel (b) stabilizaciju srednje sinaptičke težine tijekom 2000 simulacijskih koraka. Prikazi su prilagođeni prema robusnosnim analizama u [56].

Tablica 4.8. Dodatne kontrole robusnosti.

| Kontrola                          | Opis                                                                                                          | Glavni zaključak                                                                                |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (N = 300)                         | Ponovljene ključne usporedbe osnovne konfiguracije i režima S1/S2 s većom mrežom.                             | Kvalitativni zaključci ostaju isti.                                                             |
| 3000 simulacijskih koraka         | Dulji simulacijski horizont za protokole punog modela u odnosu na osnovnu konfiguraciju i za usporedbu S1/S2. | Osnovna konfiguracija ne dobiva distribuiranu regrutaciju zbog produljenog trajanja simulacije. |
| Kalibrirana osnovna konfiguracija | Povećanje STIM-AMP do stabilne lokalne aktivacije izvorišnog područja.                                        | Lokalno paljenje nije dovoljno za mrežnu propagaciju.                                           |
| Komponentna ablacija              | Uklanjanje okolišno posredovane povratne sprege ili izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente.      | Prijenos signalnih događaja i povratna sprega imaju odvojene uloge.                             |
| Plastičnost                       | Dulji vremenski horizont s uključenim pravilom ažuriranja sinaptičkih težina.                                 | Težine ostaju ograničene i stabiliziraju se.                                                    |

Zajedno, analiza osjetljivosti i robusnosne provjere omogućuju da se zaključci disertacije postave oprezno, ali utemeljeno. Parametar BETA pokazuje se kao važan lokalni transportni parametar, KAPPA-E kao dominantan režimski regulator, a RHO, prag aktivacije i inhibitorni udio kao dodatni parametri koji oblikuju mrežnu dinamiku. Robusnosne provjere pokazuju da glavni nalazi nisu posljedica jedne veličine mreže, prekratkog trajanja simulacije, trivijalne stimulacije izvorišta ili nestabilne plastičnosti. Time se podupire zaključak da model LANA nije empirijski kalibriran model specifičnog tkiva, ali jest interno konzistentan, mehanistički interpretabilan i stabilan u relevantnim kontrolama [55–57].

#### 4.9. Ograničena EEG/LANA usporedba na razini značajki kao priprema za buduću empirijsku usporedbu agregatnih metrika

EEG/LANA analiza provedena je kao ograničena vanjska usporedba agregatnih značajki. Obuhvatila je 100 javno dostupnih ispitanika iz skupa podataka PhysioNet EEG Motor

Movement/Imagery, pri čemu je Run 1 predstavljao uvjet mirovanja otvorenih očiju, a Run 2 uvjet mirovanja zatvorenih očiju [58, 59]. Usporedba je ograničena na smjer promjene unaprijed definiranih skupina značajki i nije korištena za kalibraciju modela, usporedbu valnih oblika ni kao dokaz da LANA reproducira EEG signal [55].

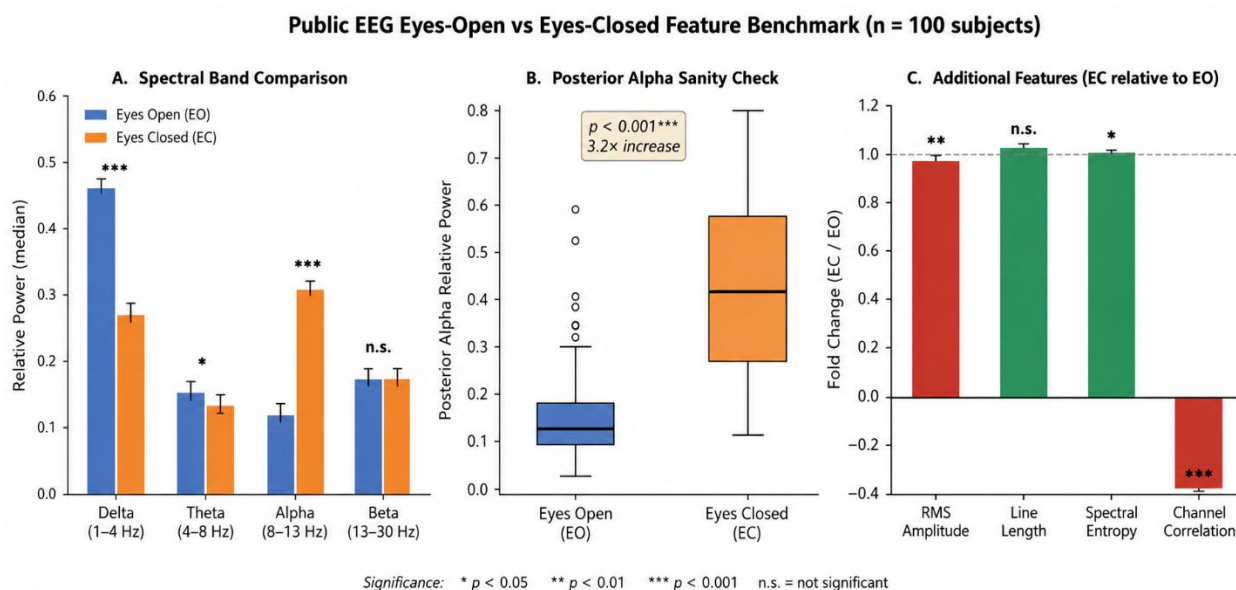
EEG kontrast pokazao je očekivani obrazac za usporedbu uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju. Medijan globalne relativne alfa snage povećao se s 0,115 u uvjetu otvorenih očiju na 0,311 u uvjetu zatvorenih očiju, dok se relativna posteriorna alfa snaga povećala s 0,126 na 0,409. Ovaj rezultat potvrđuje da je EEG obrada reproducirala očekivani porast alfa aktivnosti pri zatvaranju očiju [60]. Istodobno se relativna delta snaga smanjila s 0,466 na 0,270, a relativna theta snaga s 0,147 na 0,136. Srednja korelacija parova kanala smanjila se s 0,015 na -0,006, dok je RMS amplituda pokazala mali pad. Duljina linije i relativna beta snaga nisu tumačene kao jaki učinci nakon konzervativne procjene, a spektralna entropija bila je granična nakon korekcije na lažnu stopu otkrivanja. Spektralne značajke procijenjene su Welchovom metodom [61].

Tablica 4.9. Sažetak EEG kontrasta uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju u javnom PhysioNet skupu podataka.

| EEG značajka                     | Otvorene oči, medijan | Zatvorene oči, medijan | Smjer promjene | Interpretacija                                          |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|---------------------------------------------------------|
| Globalna relativna alfa snaga    | 0,115                 | 0,311                  | EC > EO        | Očekivani porast alfa aktivnosti pri zatvaranju očiju.  |
| Relativna posteriorna alfa snaga | 0,126                 | 0,409                  | EC > EO        | Kontrolna provjera očekivanog EEG obrasca.              |
| Relativna delta snaga            | 0,466                 | 0,270                  | EC < EO        | Smanjenje sporog relativnog udjela.                     |
| Relativna theta snaga            | 0,147                 | 0,136                  | EC < EO        | Blago smanjenje theta udjela.                           |
| Srednja korelacija parova kanala | 0,015                 | - 0,006                | EC < EO        | Smanjenje prosječne kanalne povezanosti u ovom sažetku. |
| RMS amplituda                    | —                     | —                      | EC < EO        | Mali pad; nije tumačeno kao glavni stabilni učinak.     |

*Napomena: EO označuje uvjet otvorenih očiju, a EC uvjet zatvorenih očiju. Znak „-“ označuje da značajka nije uključena u brojčani sažetak glavnih stabilnih učinaka, nego je navedena samo radi smjera promjene.*

Grafički prikaz javnog EEG kontrasta uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju prikazan je na Slici 4.13. Slika potvrđuje očekivani porast alfa snage u uvjetu zatvorenih očiju, uz istodobno smanjenje relativne delta i theta snage. Time EEG analiza služi kao kontrola da postupak izdvajanja značajki reproducira poznati kontrast stanja mirovanja prije usporedbe sa značajkama modela LANA [58–61].



Slika 4.13. **Javni EEG kontrast uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju u 100 ispitanika.** Relativna alfa snaga i relativna posteriorna alfa snaga povećavaju se u uvjetu zatvorenih očiju, dok se relativna delta i theta snaga smanjuju. Značajke su izračunate po kanalu i zatim sažete na grupnoj razini. Prikaz je izrađen na temelju EEG/LANA matrica značajki i izvornih podataka dostupnih u digitalnom repozitoriju [55], uz uporabu javnog PhysioNet skupa podataka [58, 59].

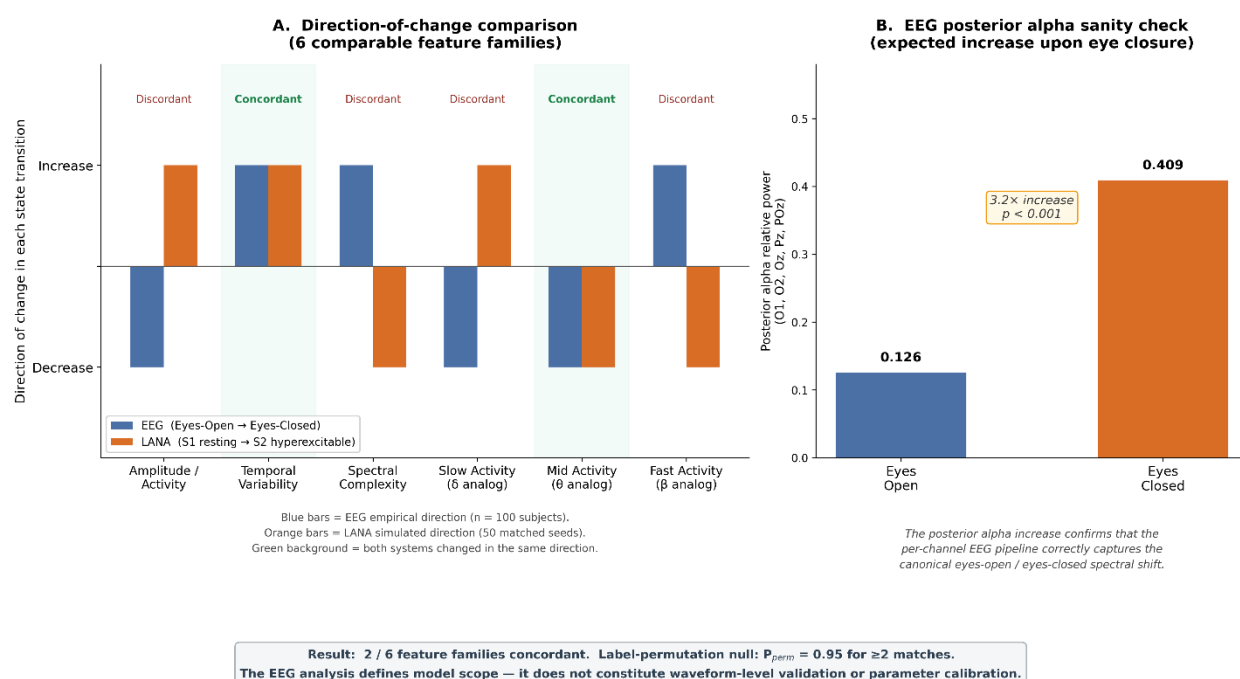
EEG/LANA usporedba provedena je isključivo na razini smjera promjene unutar unaprijed definiranih skupina značajki. U toj usporedbi dvije od šest skupina značajki pokazale su smjernu podudarnost između EEG kontrasta otvorenih i zatvorenih očiju i LANA kontrasta S1/S2: vremenska varijabilnost i srednja frekvencijska aktivnost u normaliziranom prostoru modela LANA. Preostale skupine značajki bile su nepodudarne. Alfa i posteriorna alfa tretirane su kao kontrolna provjera očekivanog EEG obrasca, a ne kao ciljane značajke modela LANA, jer spektralne značajke modela LANA nisu izražene u fiziološkim EEG frekvencijskim opsezima [55].

Tablica 4.10. Sažetak EEG/LANA analize smjerne podudarnosti na razini značajki.

| Skupina značajki               | Status usporedbe                          | Interpretacija                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amplituda / aktivnost</b>   | Nepodudarno ili ograničeno usporedivo     | LANA aktivnost i EEG amplituda nemaju izravno zajedničku fiziološku skalu.       |
| <b>Vremenska varijabilnost</b> | Podudarno                                 | Smjer promjene vremenske varijabilnosti pokazuje djelomično slaganje.            |
| <b>Spektralna složenost</b>    | Nepodudarno / granično                    | Nema dovoljno stabilne podudarnosti na razini značajki.                          |
| <b>Spora aktivnost</b>         | Nepodudarno                               | LANA normalizirani spektar nije EEG delta opseg.                                 |
| <b>Srednja aktivnost</b>       | Podudarno                                 | Djelomično slaganje u unaprijed definiranoj skupini značajki.                    |
| <b>Brza aktivnost</b>          | Nepodudarno                               | LANA normalizirane frekvencije nisu EEG beta opseg.                              |
| <b>Alfa / posteriorna alfa</b> | Kontrolna provjera očekivanog EEG obrasca | Koristi se za provjeru EEG obrade, a ne kao izravna ciljna značajka modela LANA. |

|                                           |                                                                          |                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Permutacijska nul-usporedba oznaka</b> | 2/6 podudarnosti;<br>$P_{perm} = 0,95$ za opažanje $\geq 2$ podudarnosti | Opažena smjerna podudarnost nije veća od očekivane pri slučajnoj dodjeli oznaka; EEG/LANA usporedba određuje opseg interpretacije i ne predstavlja empirijsku validaciju modela. |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Ograničena EEG/LANA usporedba prikazana je na Slici 4.14. Podudarnost u smjeru promjene zabilježena je u dvije od šest unaprijed definiranih skupina značajki, dok preostale skupine nisu pokazale stabilnu podudarnost. Permutacijska nul-usporedba pokazala je da opaženi broj podudarnosti nije veći od očekivanog pri slučajnoj dodjeli oznaka značajki ( $P_{perm} = 0,95$ ). Stoga se prijelaz S1→S2 u modelu LANA ne smije tumačiti kao izravan analog humanog EEG prijelaza otvorene oči → zatvorene oči. EEG/LANA analiza u ovoj disertaciji zato ne predstavlja validaciju modela, nego negativni usporedni okvir koji određuje granice empirijske interpretacije [55].



Slika 4.14. Ograničena EEG/LANA usporedba na razini značajki. Smjer promjene procijenjen je na razini unaprijed definiranih skupina značajki, bez validacije na razini valnog oblika i bez parametarske kalibracije. Dvije od šest skupina značajki pokazale su smjernu podudarnost, dok alfa i posteriorna alfa služe kao kontrolna provjera očekivanog EEG obrasca i nisu mapirane na LANA normalizirane frekvencijske opsege. Prikaz je prilagođen prema EEG/LANA benchmark analizi [55].

Ovi rezultati ne pokazuju da model LANA reproducira EEG signal. Oni pokazuju da se određene agregatne značajke modela LANA mogu usporediti s empirijskim EEG značajkama samo na razini smjera promjene i samo unutar unaprijed definiranih skupina značajki. EEG usporedni okvir zato je dodatna vanjska provjera plauzibilnosti i ograničenja modela. On pokazuje da je tehnički moguće uspostaviti usporedbu između simulacijskih i empirijskih značajki, ali istodobno pokazuje da za jaču empirijsku validaciju nije dovoljna smjerna podudarnost agregatnih značajki. Za takvu validaciju bila bi potrebna dodatna kalibracija, modeliranje prijenosa do mjernog prostora, odnosno *forward modeling*, ili usporedba s lokalnijim neurofiziološkim mjerama kao što su lokalni potencijali polja [7, 55].

## 4.10. Sažetak glavnih rezultata

Rezultati prikazani u ovom poglavlju pokazuju da se model LANA ponaša u skladu s očekivanim obrascima na više razina: operatornoj, neuronskoj, propagacijskoj, mrežnoj, režimskoj i robusnosnoj. Rezultati zato podupiru LANA kao višeslojni agentni okvir u kojem se osnovna pravila, signalni prijenos, okolišna modulacija i režimske promjene mogu analizirati zasebno i povezano [55–57].

Prvi skup rezultata pokazao je da su osnovni operatori modela implementirani u skladu s očekivanim matematičkim i algoritamskim pravilima. Sinaptičko kašnjenje reproducira zadani vremenski pomak bez pogreške pomaka za jedan korak, okolišno polje pokazuje očekivani eksponencijalni raspad, difuzija redistribuira lokalnu aktivnost bez narušavanja globalne srednje vrijednosti, dok prostorno slabljenje signala smanjuje učinkovitost prijenosa u skladu s očekivanom atenuacijom. Na neuronskoj razini potvrđene su pragovna aktivacija i apsolutna refraktornost, čime je uspostavljena osnovna vjerodostojnost modela prije interpretacije složenijih mrežnih obrazaca [56].

Usporedba punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima pokazala je da eksplicitni signalni agenti i okolišno polje funkcionalno su relevantne komponente mrežne dinamike, a ne tek dodatni opisni slojevi. Osnovna konfiguracija ne proizvodi distribuiranu regrutaciju u nominalnom protokolu, dok puni model LANA generira nenultu aktivnost, visoku aktivnu frakciju neurona, varijabilan vremenski niz broja šiljaka i okolišnu akumulaciju. Dodatna kalibrirana osnovna konfiguracija i komponentna ablacija pokazuju da lokalno paljenje izvorišnog područja nije dovoljno za mrežnu propagaciju te da prijenos signalnih događaja i okolišno posredovana povratna sprema imaju odvojene, ali komplementarne uloge [55, 57].

Analiza prostorne regrutacije pokazala je da puni model LANA omogućuje mjerenje dinamike širenja aktivnosti kroz mrežu, a ne agregatnog broja šiljaka. Metrike  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , radijus propagacije, aktivna frakcija neurona i karte vremena prvog šiljka pokazuju da eksplicitni signalni sloj omogućuje prostorno-vremensku interpretaciju regrutacije. Osnovna konfiguracija samo s neuronima ne doseže pragove distribuirane regrutacije, što dodatno pokazuje da je prijenos signalnih događaja strukturni preduvjet za propagaciju aktivnosti u punoj arhitekturi modela LANA [55, 57].

Usporedba režima S1 i S2 pokazala je da režim povećane ekscitabilnosti ne predstavlja samo povećanje ukupne aktivnosti, nego promjenu cjelokupnog mrežnog profila. U odnosu na referentni režim S1, S2 pokazuje višu učestalost paljenja, snažniju okolišnu akumulaciju, višu završnu srednju sinaptičku težinu i raniju prostornu regrutaciju. Istodobno se mijenja struktura varijabilnosti populacijskog odgovora, što upućuje na to da povećana ekscitabilnost mijenja i intenzitet i vremensku organizaciju mrežne dinamike [57].

Režim lokalne lezije S3 pokazao je da model LANA u ovom protokolu proizvodi prostorno ograničen gubitak neuronske funkcionalnosti i mjerljiv učinak na populacijsku dinamiku. Nakon uvođenja lezije dolazi do akutnog pada aktivnosti, djelomične stabilizacije i trajno sniženog postlezijskog platoa. Pritom se neuroni unutar lezijske zone gotovo potpuno utišavaju, dok neuroni izvan lezijske zone nastavljaju generirati aktivnost na smanjenoj razini. Ovo pokazuje da model razlikuje globalno smanjenje aktivnosti od lokalizirane perturbacije funkcionalnosti [56].

Sintezna usporedba režima S1, S2 i S3 pokazuje da arhitektura modela LANA razlikuje tri operativna mrežna režima. S1 predstavlja stabilnu referentnu konfiguraciju, S2 režim povećane

pobudljivosti s ranijom i intenzivnijom regrutacijom, dok S3 predstavlja režim lokalne lezije s akutnim padom aktivnosti i djelomičnim očuvanjem aktivnosti izvan lezijske zone. Ti režimi nisu definirani kao kliničke dijagnoze, nego kao kontrolirani simulacijski uvjeti koji omogućuju analizu učinaka ekscitabilnosti, okolišne modulacije i lokalnog gubitka funkcionalnosti [56, 57].

Analiza osjetljivosti i robusnosti dodatno pokazuje da glavni zaključci nisu posljedica jednog proizvoljnog izbora parametara. Lokalna OAT analiza identificira BETA kao važan transportni parametar jer trajnost signalnih agenata izravno utječe na doseg propagacije. U ispitanoj faktorskom dizajnu KAPPA-E imao je najveći doprinos režimskim razlikama, dok RHO, prag aktivacije i inhibitorni udio dodatno oblikuju mrežnu dinamiku. Robusnosne provjere s većom mrežom, duljim simulacijskim horizontom, kalibriranom osnovnom konfiguracijom, komponentnom ablacijom i uključenom plastičnošću pokazuju da se glavni obrasci ponašanja modela zadržavaju pod relevantnim kontrolnim uvjetima [55–57].

Ograničena EEG/LANA usporedba na razini značajki proširila je interpretacijski okvir disertacije prema javnim empirijskim neurofiziološkim podacima. Analiza 100 ispitanika iz javnog PhysioNet EEG skupa reproducirala je očekivani kontrast uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju, osobito porast globalne i posteriorne alfa snage u uvjetu zatvorenih očiju [58–61]. Usporedba s promjenama između režima S1 i S2 u modelu LANA provedena je samo na razini unaprijed definiranih skupina značajki i smjera promjene. Dvije od šest skupina značajki pokazale su smjernu podudarnost, što upućuje na ograničenu usporedivost, ali ne i na izravnu EEG validaciju modela. Time se model LANA postavlja kao mehanistički simulacijski okvir čiji se agregatni izlazi mogu uspoređivati s empirijskim značajkama samo uz jasno razgraničenje između simulacijske plauzibilnosti i empirijske kalibracije [55].

Ukupno, rezultati podupiru zaključak da model LANA predstavlja interno konzistentan i mehanistički interpretabilan okvir temeljen na agentima za analizu neuronske propagacije. Model nije empirijski kalibrirana rekonstrukcija specifičnog neuronskog tkiva, ali omogućuje kontrolirano ispitivanje odnosa između lokalne neuronske ekscitabilnosti, eksplicitnog prijenosa signalnih događaja, okolišno posredovane povratne sprege, sinaptičke adaptacije i režimskih promjena. Time se ostvaruje glavni metodološki doprinos disertacije: mrežna aktivnost ne promatra se samo kao ukupni broj šiljaka, nego kao višerazinski proces koji uključuje vrijeme, prostor, lokalnu funkcionalnost, propagaciju i stabilnost režima [55–57].

Tablica 4.11. Povezivanje istraživačkih pitanja, rezultata i zaključaka disertacije

| Istraživačko pitanje                                                                                                                                         | Poglavlje u kojem je odgovoreno | Sažeti odgovor                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IP1.</b> Jesu li osnovni operatori modela LANA implementirani u skladu s očekivanim teorijskim ponašanjem?                                                | 4.1                             | Da. Sinaptičko kašnjenje, raspad i difuzija okolišnog polja, prostorno slabljenje signala, pragovna aktivacija i refraktornost pokazuju očekivano matematičko i algoritamsko ponašanje.               |
| <b>IP2.</b> Kako eksplicitno razdvajanje neuronskih agenata, signalnih događaja i okolišnog polja mijenja mrežnu dinamiku u odnosu na osnovnu konfiguraciju? | 4.2                             | Puni model LANA proizvodi distribuiranu regrutaciju, okolišnu akumulaciju i varijabilan vremenski niz broja šiljaka, dok osnovna konfiguracija samo s neuronima ne doseže istu prostornu propagaciju. |
| <b>IP3.</b> Koje se prostorne i vremenske metrike propagacije mogu pratiti kada se prijenos aktivnosti modelira preko eksplicitnih signalnih događaja?       | 4.3                             | Eksplicitni signalni događaji omogućuju praćenje vremena prvog šiljka, $t_{50}$ , $t_{90}$ , karata vremena prvog šiljka, radijusa propagacije i opisne brzine valne fronte.                          |

|                                                                                                                               |         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IP4.</b> Može li model LANA razlikovati referentni režim mirovanja, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije? | 4.4–4.7 | Da. Režimi S1, S2 i S3 razlikuju se kroz više metrika aktivnosti, varijabilnosti, prostorne regrutacije, okolišne akumulacije, sinaptičkog stanja i robusnosti.                                                                                                              |
| <b>IP5.</b> Koji parametri modela najviše utječu na mrežnu dinamiku?                                                          | 4.8     | BETA se pokazuje kao važan lokalni transportni parametar, dok KAPPA-E, RHO, THRESHOLD i INHIB-FRAC oblikuju režimske razlike i stabilnost mrežne dinamike.                                                                                                                   |
| <b>IP6.</b> U kojoj se mjeri agregatni izlazi modela LANA mogu usporediti s EEG/LFP značajkama?                               | 4.9     | U ovoj disertaciji usporedba je provedena s javnim EEG podacima i moguća je samo ograničeno, na razini unaprijed definiranih skupina značajki i smjera promjene. Ona ne predstavlja izravnu EEG validaciju modela, dok usporedba s LFP značajkama ostaje smjer budućeg rada. |

*Napomena: Tablica sažima gdje su istraživačka pitanja definirana u poglavlju 1.4 odgovorena u rezultatima. Rezultati se tumače unutar normaliziranog simulacijskog okvira modela LANA i ne predstavljaju izravnu fiziološku ili kliničku validaciju modela [55–57]. EEG dio odnosi se na ograničenu usporedbu na razini agregatnih značajki u javnom skupu podataka [58–61].*

## 5. RASPRAVA

U raspravi se procjenjuje mogu li se mrežni ishodi modela LANA povezati s provjerljivim i uklonjivim komponentama njegove arhitekture. Operatorne provjere, mrežne usporedbe i ablacije pokazuju da je takvo razlaganje moguće. Prije analize mrežnih režima provjereni su osnovni operatori modela, uključujući sinaptičko kašnjenje, raspad i difuziju okolišnog polja, prostorno slabljenje signala, pragovnu aktivaciju i refraktornost. Time je smanjen rizik da se kasniji obrasci aktivnosti tumače kao svojstvo modela prije nego što je potvrđena ispravnost njegovih osnovnih pravila.

Na toj osnovi mrežne usporedbe i komponentne ablacije pokazuju da distribuirana regrutacija u punom modelu LANA nije samo posljedica jačeg lokalnog pobuđivanja. Eksplicitni signalni transport pokazuje se kao uvjet širenja aktivnosti izvan izvornog područja, dok okolišno polje oblikuje razinu aktivnosti i stabilnost mrežne dinamike. Zato se glavni zaključak rada ne oslanja na jednu reprezentativnu simulaciju, nego na slijed provjera koji povezuje operatornu, propagacijsku, mrežnu i režimsku razinu modela.

U nastavku se nalaz razmatra kroz V&V rezultate, uloge signalnog i okolišnog sloja, režime S1–S3, usporedbu s postojećim modelima i granice EEG/LANA interpretacije.

### 5.1. Interpretacija verifikacijskih i validacijskih nalaza

Verifikacijski i validacijski rezultati imaju temeljnu ulogu u interpretaciji modela LANA. Kod modela temeljenih na agentima i simulacijskih modela neuronskih mreža sa šiljcima nije dovoljno pokazati da model proizvodi složene ili vizualno uvjerljive obrasce aktivnosti. Prije tumačenja mrežnih režima potrebno je pokazati da osnovni operatori rade u skladu s očekivanim pravilima. U suprotnom, postoji rizik da se emergentna dinamika pripiše modeliranim mehanizmima, iako može biti posljedica implementacijske pogreške, numeričkog artefakta ili redoslijeda ažuriranja. Zbog toga je u ovoj disertaciji verifikacijsko-validacijski postupak postavljen kao prvi interpretacijski sloj rezultata [48, 49, 56].

Na operatornoj razini rezultati pokazuju da model LANA slijedi očekivane matematičke odnose. Sinaptičko kašnjenje generira predvidljivo vrijeme propagacije, raspad okolišnog polja slijedi očekivanu eksponencijalnu dinamiku, difuzija redistribuira lokalizirano polje bez narušavanja globalne srednje vrijednosti, a prostorno slabljenje signala smanjuje doseg propagacije u

skladu s očekivanom atenuacijom. Ovi su nalazi važni jer pokazuju da se kasniji mrežni obrasci ne oslanjaju na neprovjerene tehničke pretpostavke, nego na stabilne osnovne operatore [56].

Na neuronskoj razini validacija pragovne aktivacije i refraktornosti potvrđuje da pojedinačni neuronski agenti pokazuju očekivano ponašanje sa šiljcima. Pragovna aktivacija pokazuje jasan prijelaz iz neaktivnog u aktivni režim, dok refraktorna provjera potvrđuje da se minimalni interval između šiljaka strogo poštuje. Time je pokazano da neuronski agenti u modelu LANA ne djeluju samo kao apstraktni nositelji stanja, nego kao diskretne pobudljive jedinice s kontroliranim pravilima aktivacije i oporavka [56].

Validacijski nalazi na mrežnoj razini dodatno pokazuju da model LANA slijedi očekivane mrežne učinke. Povećanje inhibitorynog udjela smanjuje učestalost paljenja, dok povećanje okolišnog sprežanja preko parametra KAPPA-E potiskuje aktivnost i povećava varijabilnost vremenskog niza populacijskog broja šiljaka. Ovaj je rezultat važan jer povezuje lokalne parametre modela s agregatnim mrežnim obrascima. Model LANA stoga ne pokazuje samo ispravnost pojedinačnih operatora, nego i očekivanu osjetljivost mrežne dinamike na promjene ekscitacijsko-inhibicijske ravnoteže i okolišno posredovane povratne sprege [56].

Posebno važan validacijski nalaz proizlazi iz usporedbe punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima. Puna arhitektura proizvodi nenultu aktivnost, široku regrutaciju neurona, varijabilan vremenski niz populacijskog broja šiljaka i okolišnu akumulaciju, dok osnovna konfiguracija ne doseže distribuiranu mrežnu aktivnost u nominalnom protokolu. Ova razlika pokazuje da eksplicitni signalni agenti i okolišno polje djeluju kao funkcionalno relevantne komponente modela. Drugim riječima, model LANA ne proizvodi distribuiranu dinamiku samo zato što ima pragovne neurone, nego zato što kombinira neuronsku integraciju, prostorni prijenos signalnih događaja i okolišno posredovanu modulaciju [56, 57].

Komponentne ablacije potvrđuju da je izravni prijenos signalnih događaja potreban za distribuiranu regrutaciju, dok okolišna povratna sprega regulira njezin intenzitet i vremenski tijek [55, 57].

Ovaj je nalaz važan za tumačenje osnovne konfiguracije samo s neuronima. Osnovna konfiguracija nije tretirana kao konkurentski biološki model koji treba samostalno reproducirati sve oblike propagacije, nego kao ablacijska kontrola kojom se ispituje što se gubi kada se uklone signalni agenti i okolišno posredovana modulacija. Dodatna kalibrirana osnovna konfiguracija pokazuje da jači ulaz može izazvati lokalno paljenje, ali ne i distribuiranu prostornu regrutaciju pune arhitekture modela LANA. Time se zaključuje da razlika između punog modela i osnovne konfiguracije nije trivijalna posljedica slabog podražaja, nego posljedica odsutnosti eksplicitnog signalnog sloja i okolišne regulacije [55, 57].

Validacijski nalazi također opravdavaju kasniju režimsku analizu. Budući da su osnovni operatori provjereni, a puni model pokazuje funkcionalno različito ponašanje od osnovne konfiguracije, razlike između režima S1, S2 i S3 mogu se tumačiti kao posljedica kontroliranih promjena parametara i lokalne funkcionalnosti, a ne kao slučajna posljedica implementacije. Time se uspostavlja metodološki temelj za tvrdnju da model LANA razlikuje referentni režim, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije kroz zajednički skup metrika aktivnosti, regrutacije, okolišne akumulacije i robusnosti [56, 57].

Granice tih nalaza ipak su jasne: provedena validacija potvrđuje unutarnju konzistentnost i mehanističku plauzibilnost modela, ali ne i njegovu izravnu empirijsku valjanost prema EEG-u,

LFP-u ili drugim neurofiziološkim podacima. Drugim riječima, rezultati pokazuju da model radi u skladu s vlastitim pravilima i teorijski očekivanim mehanizmima, ali ne dokazuju da je određena parametrizacija modela kvantitativno jednaka specifičnom biološkom tkivu ili kliničkom stanju. Ta je razlika ključna za ispravnu interpretaciju disertacije: model LANA je u ovoj fazi normalizirani, mehanistički i verifikacijski provjeren simulacijski okvir, a ne empirijski kalibriran klinički model [55–57].

V&V rezultati imaju dvije posljedice: potvrđuju računalnu stabilnost osnovnih pravila i daju osnovu za tumačenje prostorne regrutacije, režimskih razlika, lokalne lezije, osjetljivosti i robusnosti. Bez prethodne provjere operatora ti bi se nalazi mogli opisati, ali ne i uvjerljivo mehanistički protumačiti [56].

## 5.2. Značenje eksplicitnog prijenosa signalnih događaja i okolišno posredovane povratne sprege

Jedan od glavnih doprinosa modela LANA jest eksplicitno razdvajanje neuronske integracije, prijenosa signalnih događaja i okolišno posredovane modulacije. U mnogim modelima neuronskih mreža sa šiljcima prijenos aktivnosti između neurona implicitno je ugrađen u sinaptičku vezu, težinu veze ili pravilo ažuriranja membranskog stanja. Takav pristup može biti računalno učinkovit i teorijski dobro utemeljen, ali otežava zasebnu analizu pitanja kako se aktivnost prostorno širi, kada se pojedini neuroni prvi put uključuju u mrežnu dinamiku i kakvu ulogu imaju okolišni tragovi prethodne aktivnosti. Model LANA uvodi signalne agente kao eksplicitne nositelje propagacije, čime prijenos aktivnosti postaje zaseban proces koji se može pratiti, kvantificirati i isključiti u komponentnim ablacijama [57].

Rezultati usporedbe punog modela LANA s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima pokazuju da eksplicitni prijenos signalnih događaja ima funkcionalnu, a ne samo reprezentacijsku ulogu. U osnovnoj konfiguraciji, u kojoj su uklonjeni signalni agenti i okolišno posredovana modulacija, model ne reproducira distribuiranu regrutaciju punog modela LANA. Puni model proizvodi nenultu mrežnu aktivnost, visoku aktivnu frakciju neurona, okolišnu akumulaciju i prostorno-vremenski organizirano širenje aktivnosti, dok osnovna konfiguracija ostaje bez distribuirane propagacije u nominalnom protokolu. Ovaj nalaz pokazuje da pragovna neuronska dinamika sama po sebi nije dovoljna za reprodukciju ponašanja pune arhitekture modela LANA [55, 57].

Komponentna ablacija najjasnije razdvaja uloge signalnog prijenosa i okolišne povratne sprege. Uklanjanje izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente ukida distribuiranu propagaciju, dok uklanjanje okolišno posredovane povratne sprege povećava učestalost paljenja i okolišnu akumulaciju. U varijanti bez okolišno posredovane modulacije okolišno se polje i dalje akumulira, difundira i raspada, ali više ne modulira efektivnu funkcionalnost neurona  $NFun_i^{eff}(t)$ . Takav obrazac pokazuje da prijenos signalnih događaja i okolišno polje imaju različite, ali komplementarne uloge. Signalni agenti omogućuju prostorno širenje aktivnosti i regrutaciju udaljenijih neurona, dok okolišno polje djeluje kao modulacijski sloj koji regulira intenzitet i stabilnost toga procesa. Drugim riječima, signalni sloj omogućuje propagaciju, a okolišni sloj određuje kako se ta propagacija stabilizira, pojačava ili potiskuje u različitim parametrizacijama modela [55, 57].

Eksplicitni prijenos signalnih događaja također omogućuje uvođenje metrika koje nisu dostupne u istoj formi kada se prijenos aktivnosti promatra samo kroz agregatni vremenski niz broja šiljaka. Metrike kao što su  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , radijus propagacije i karte vremena prvog šiljka omogućuju da se mrežna aktivnost interpretira prostorno i vremenski. Time se razlikuje sama činjenica da je

mreža aktivna od pitanja kako se ta aktivnost širi kroz prostor. Ova je razlika važna jer dva modela mogu imati sličan ukupni broj šiljaka, ali potpuno različit prostorni obrazac regrutacije. LANA uz agregatnu aktivnost daje i prostorni te vremenski opis regrutacije [57].

U tom smislu, model LANA zauzima međurazinu između detaljnih biofizičkih modela i agregatnih populacijskih modela. Detaljni modeli vodljivosti mogu precizno opisati ionske mehanizme pojedinačnih neurona, ali su računalno zahtjevni i nisu uvijek pogodni za veći broj prostornih simulacija i sustavne promjene parametara. S druge strane, modeli neuronskih masa i neuronskih polja opisuju kolektivnu dinamiku populacija, ali često gube eksplicitnu diskretnu strukturu pojedinačnih događaja propagacije. Model LANA zadržava diskretne agente i prostornu organizaciju, ali ne pokušava rekonstruirati punu biofizičku složenost pojedinačnog neurona. Time omogućuje interpretabilan mezoskopski okvir u kojem se mogu odvojeno analizirati lokalna pobudljivost, prijenos signalnih događaja, okolišna modulacija i režimske promjene [15–20, 56, 57].

Okolišno polje u modelu LANA ima posebnu interpretacijsku ulogu. Ono se ne smije tumačiti kao izravna rekonstrukcija stvarnih izvanstaničnih ionskih koncentracija, elektromagnetnog polja ili biokemijskog mikrookruženja. Umjesto toga, okolišno polje predstavlja normaliziranu mezoskopsku varijablu koja akumulira trag lokalne aktivnosti, difundira, raspada se i povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. Ovakva definicija dopušta formalnu analizu okolišnih učinaka bez tvrdnje da model kvantitativno rekonstruira izvanstaničnu fiziologiju [28, 29, 53, 56, 57].

Uloga okolišno posredovane povratne sprege posebno je vidljiva u analizi osjetljivosti. Parametar KAPPA-E identificiran je kao dominantan režimski regulator u faktorskom probiru parametara, dok RHO dodatno oblikuje trajnost okolišnog polja. Ovi nalazi upućuju na to da okolišni sloj nije pasivni spremnik aktivnosti, nego aktivni modulacijski mehanizam koji može mijenjati mrežnu dinamiku. U nominalnoj parametrizaciji okolišna povratna sprega djeluje pretežno supresivno, odnosno kao mehanizam regulacije pojačanja koji ograničava nekontrolirano širenje aktivnosti. Time se okolišno polje ponaša kao stabilizacijski sloj između lokalne pobudljivosti i globalne mrežne dinamike [55–57].

Doprinos okolišnog polja ne može se svesti samo na smanjenje ili povećanje učestalosti paljenja. Okolišno polje utječe i na vremensku organizaciju aktivnosti, varijabilnost populacijskog odgovora, stabilnost režima i sposobnost mreže da izbjegne eksplozivnu saturaciju. U režimu S2 povećane ekscitabilnosti promjene praga, inhibitornog udjela, okolišnog sprežanja i raspada okolišnog polja zajedno proizvode raniju i intenzivniju regrutaciju. U režimu S3 lokalne lezije prostorno ograničen pad funkcionalnosti mijenja odnos lezijske i nelezijske zone. U oba slučaja okolišno polje doprinosi tome da se režimska dinamika ne tumači samo kao promjena broja šiljaka, nego kao promjena u načinu prostorno-vremenske organizacije mreže [56, 57].

Model LANA zbog toga omogućuje preciznije razlikovanje triju vrsta učinaka: učinka neuronske pobudljivosti, učinka prijenosa signalnih događaja i učinka okolišne modulacije. Pobudljivost određuje koliko je lako neuron aktivirati, prijenos signalnih događaja određuje može li se aktivnost širiti kroz mrežu, a okolišna modulacija određuje kako prethodna i lokalno akumulirana aktivnost mijenja efektivnu funkcionalnost neurona. Razdvajanje tih mehanizama povezuje mrežne ishode s točno određenim dijelovima arhitekture, a ne samo sa završnim agregatnim metrikama [55, 57].

Ovo razlikovanje ima i metodološku vrijednost. Budući da se pojedine komponente mogu uključiti, isključiti ili parametrizirati odvojeno, model LANA omogućuje komponentnu ablaciju i

režimsku analizu. Time se može provjeriti što se događa kada se ukloni okolišno posredovana povratna sprega, što se događa kada se ukloni izravni ulaz signalnih agenata u neuronske agente i koji parametri najviše utječu na regrutaciju i stabilnost. Takav pristup povećava interpretabilnost modela jer povezuje mrežne obrasce s određenim mehanizmima, umjesto da se opisuju samo kao globalni izlazi simulacije [55–57].

U širem teorijskom smislu, rezultati ove disertacije pokazuju da eksplicitni signalni sloj može imati važnu ulogu u modeliranju neuronske dinamike temeljenom na agentima. Ako se prijenos aktivnosti modelira samo implicitno, kroz sinaptičku težinu ili lokalno ažuriranje stanja neurona, tada se gubi dio informacija o prostoru, vremenu i putanji širenja. U modelu LANA signalni agenti čuvaju upravo tu razinu informacije. Oni omogućuju da se propagacija tretira kao mjerljiv proces, a ne samo kao posredni učinak povećane učestalosti paljenja. To je jedan od razloga zbog kojih model LANA ima vrijednost kao metodološki okvir za proučavanje režimske dinamike i prostorne regrutacije [57].

Ipak, ovu prednost treba tumačiti oprezno. Eksplicitni signalni agenti u modelu LANA nisu doslovni biološki entiteti, niti se okolišno polje tumači kao izravno mjerljiva fiziološka varijabla. Riječ je o normaliziranim računalnim konstruktima koji omogućuju kontrolirano ispitivanje mehanizama propagacije i modulacije. Njihova vrijednost nije u tome što zamjenjuju detaljne biofizičke modele, nego u tome što omogućuju transparentnu i reproducibilnu analizu odnosa između lokalne aktivnosti, prostornog širenja i mrežne stabilnosti [55–57].

Zbog toga je glavni doprinos ove arhitekture mehanistička interpretabilnost. Model LANA pokazuje kako se distribuirana mrežna aktivnost može pojaviti iz interakcije diskretnih neuronskih agenata, eksplicitnih signalnih događaja, sinaptičkih kašnjenja i okolišno posredovane povratne sprege. Time se dobiva model koji nije empirijski kalibrirana rekonstrukcija specifičnog neuronskog tkiva, ali jest provjerljiv i interpretabilan okvir za ispitivanje kako promjene ekscitabilnosti, prijenosa signalnih događaja, okolišne modulacije i lokalne funkcionalnosti mijenjaju režimsku dinamiku mreže [55–57].

### **5.3. Režimska interpretacija S1, S2 i S3**

Rezultati režimske analize pokazuju da model LANA razlikuje tri operativna obrasca mrežne dinamike: referentni režim S1, režim povećane ekscitabilnosti S2 i režim lokalne lezije S3. Ti režimi nisu definirani kao dijagnostičke ili kliničke klase, nego kao kontrolirani simulacijski uvjeti kojima se ispituje kako promjene ekscitabilnosti, okolišne modulacije, inhibitorne strukture i lokalne funkcionalnosti mijenjaju ponašanje mreže. Takav pristup omogućuje da se režimske razlike tumače mehanistički, a ne samo deskriptivno [56, 57].

Režim S1 služi kao referentna konfiguracija modela. U njemu mreža održava distribuiranu, ali stabilnu aktivnost, bez eksplozivne saturacije i bez potpunog gašenja aktivnosti. Zbog toga S1 nije zamišljen kao izravna rekonstrukcija fiziološkog mirovanja određenog neuronskog tkiva, nego kao nominalni simulacijski režim u kojem su osnovni parametri postavljeni tako da mreža ostane aktivna, ali regulirana. Njegova je glavna vrijednost metodološka: S1 daje osnovnu razinu prema kojoj se mogu tumačiti učinci povećane ekscitabilnosti u S2 i lokalnog gubitka funkcionalnosti u S3 [56, 57].

Režim S2 kontrolirani je režim povećane ekscitabilnosti. U odnosu na S1, S2 pokazuje višu učestalost paljenja, snažniju okolišnu akumulaciju, višu završnu srednju sinaptičku težinu i bržu prostornu regrutaciju. Važno je da se S2 ne razlikuje od S1 samo po većem broju šiljaka, nego po

promjeni šireg mrežnog profila. Regrutacija se pojavljuje ranije, okolišno polje doseže više vrijednosti, a struktura varijabilnosti populacijskog odgovora se mijenja. Time S2 pokazuje da povećana ekscitabilnost u modelu LANA nije samo lokalno sniženje praga aktivacije, nego režimska promjena koja uključuje interakciju pobudljivosti, inhibicije, okolišno posredovane povratne sprege i prostorne propagacije [57].

S2 se tumači kao operativni režim povećane ekscitabilnosti, a ne kao klinički model nesаницe, epilepsije ili drugog poremećaja. U kontroliranim uvjetima pokazuje kako promjene praga, inhibicijskog udjela, okolišne povratne sprege i trajnosti okolišnog polja mijenjaju propagaciju i regrutaciju. Model pritom ne koristi empirijski kalibrirane EEG, LFP ili kliničke podatke i ne rekonstruira patofiziologiju određenoga poremećaja [57].

Režim S3 ispituje drugi oblik promjene mreže: umjesto globalnog povećanja ekscitabilnosti, uvodi se lokalno smanjenje funkcionalnosti neurona u određenom području mreže. Na taj se način provjerava može li LANA razlikovati globalnu režimsku promjenu od lokalnog gubitka funkcionalnosti. Lokalna lezija ne dovodi do jednostavnog globalnog gašenja mreže, nego do prostorno strukturiranog odgovora: neuroni unutar lezijske zone gotovo se potpuno utišavaju, dok neuroni izvan lezijske zone zadržavaju aktivnost na sniženoj razini. Takav odgovor upućuje na to da lokalna lezija i globalno povećanje pobudljivosti u modelu ne proizvode isti mrežni obrazac [56].

S3 se zato ne smije tumačiti kao klinički validirani model moždanog udara ili specifičnog neurološkog oštećenja. Umjesto toga, on predstavlja kontrolirani režim lokalne lezije, odnosno fokalnu perturbaciju funkcionalnosti unutar sintetske mreže. S3 je zato koristan za analizu odnosa između lokalnog gubitka funkcionalnosti i odgovora ostatka mreže. Pad populacijske aktivnosti, djelomična postlezijska stabilizacija i razlika između lezijske i nelezijske zone pokazuju da model u ovom protokolu proizvodi prostorno diferenciran odgovor na lokalnu perturbaciju [56].

Usporedba S1, S2 i S3 pokazuje da se ista arhitektura modela LANA, uz kontrolirane promjene parametara ili lokalne funkcionalnosti, može dovesti u različite mrežne režime. U sva tri slučaja koriste se isti osnovni operatori: pragovna aktivacija, refraktornost, prijenos signalnih događaja, sinaptička kašnjenja, okolišno polje i pravila ažuriranja. Razlike među režimima nastaju kontroliranom promjenom parametara i lokalne funkcionalnosti, a ne promjenom same logike modela [56, 57].

Režimi S1, S2 i S3 razlikuju se prema kombinaciji aktivnosti, varijabilnosti, prostorne regrutacije, okolišne akumulacije i lokalne funkcionalnosti, a ne prema jednoj izdvojenoj metrici. S1 služi kao referentni režim, S2 ispituje učinak povećane ekscitabilnosti i slabije stabilizacijske regulacije, a S3 odgovor mreže na lokalni gubitak funkcionalnosti. Stoga se ti režimi tumače kao operativni testovi modela, a ne kao biološke ili kliničke kategorije [55–57].

#### **5.4. Usporedba LANA modela s postojećim modelima neuronske dinamike**

Model LANA treba promatrati kao mezoskopski model neuronske dinamike temeljen na agentima, smješten između biofizički detaljnih modela pojedinačnih neurona i agregatnih populacijskih modela. Njegova svrha nije zamijeniti Hodgkin–Huxleyjeve, Morris–Lecarove, integrate-and-fire, modele neuronskih masa ili modele neuronskih polja, nego ponuditi drukčiju razinu opisa: razinu na kojoj su pojedinačni neuroni, signalni događaji, sinaptičke veze i okolišno polje predstavljeni kao eksplicitne komponente istog simulacijskog sustava. Takva pozicija smješta model LANA u odnos s više postojećih modelskih tradicija, ali i da se jasno odredi u čemu se razlikuje od svake od njih [12, 15–24, 56, 57].

Tablica 5.1. Pozicioniranje modela LANA u odnosu na postojeće pristupe modeliranju.

| Modelni pristup                                                          | Glavna prednost                                                            | Glavno ograničenje za pitanja ove disertacije                                                        | Doprinos modela LANA                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hodgkin–Huxleyjevi i modeli vodljivosti</b>                           | Detaljna biofizička interpretacija ionskih struja i akcijskog potencijala. | Računalno su zahtjevni za velike mreže, ponovljene simulacije i šire pretraživanje parametara.       | Zadržava prag, refraktornost i funkcionalnu pobudljivost, ali omogućuje ponovljive prostorne mrežne simulacije. |
| <b>Pojednostavljeni modeli sa šiljcima, uključujući LIF/SNN pristupe</b> | Učinkovita dinamika sa šiljcima, pragovna aktivacija i mrežna simulacija.  | Prijenos aktivnosti često ostaje implicitno vezan uz sinaptički ulaz ili pravilo ažuriranja neurona. | Uvodi signalne agente kao eksplicitni sloj prijenosa signalnih događaja.                                        |
| <b>Modeli neuronskih masa</b>                                            | Dobar opis populacijske dinamike, oscilacija i EEG-sličnih ritmova.        | Ne prikazuju lokalne putanje propagacije i heterogenost pojedinačnih elemenata.                      | Zadržava pojedinačne neuronske agente i lokalne interakcije.                                                    |
| <b>Modeli neuronskih polja</b>                                           | Dobar opis prostornih valova i kontinuirane propagacije aktivnosti.        | Rade s agregiranim poljima, a ne s diskretnim događajima i pojedinačnim agentima.                    | Omogućuje karte vremena prvog šiljka, $t_{50}$ i $t_{90}$ metrike te lokalnu regrutaciju diskretnih agenata.    |
| <b>Klasični modeli temeljeni na agentima</b>                             | Prikladni su za lokalna pravila, heterogenost i emergentne obrasce.        | Često nisu strukturirani kao modeli neuronskih mreža sa šiljcima.                                    | Povezuje prostornu agentsku strukturu, dinamiku sa šiljcima, signalne agente i okolišno polje.                  |

Iz ove usporedbe proizlazi da se doprinos modela LANA ne nalazi u zamjeni postojećih modela, nego u njihovu metodološkom nadopunjavanju. Model LANA čini eksplicitnima one komponente koje su u mnogim pristupima implicitne: prijenos signalnih događaja, okolišno posredovanu modulaciju, lokalnu funkcionalnost i prostorno-vremensku regrutaciju [56, 57].

U odnosu na biofizički detaljne modele vodljivosti, kao što su Hodgkin–Huxleyjev, Morris–Lecarov i Connor–Stevensov model, model LANA ne pokušava rekonstruirati pune ionske mehanizme membranske ekscitabilnosti. Model ne opisuje zasebne natrijeve, kalijeve ili kalcijeve struje, niti modelira detaljnu kinetiku ionskih kanala. Umjesto toga, preuzima funkcionalne elemente koji su važni za mrežnu simulaciju: pragovnu aktivaciju, refraktornost, integraciju ulaza, efektivnu funkcionalnost neurona i mogućnost modulacije pobudljivosti. Time se žrtvuje biofizička detaljnost, ali se dobiva računalna jednostavnost, transparentnost i mogućnost provođenja većeg broja ponovljivih simulacija. Model LANA je zato prikladniji za analizu mrežnih režima i propagacijskih obrazaca nego za preciznu rekonstrukciju membranskih struja pojedinačnog neurona [12, 35–37, 56, 57].

U odnosu na klasične integrate-and-fire i leaky integrate-and-fire modele, model LANA dijeli osnovnu ideju diskretne pragovne pobudljivosti. Neuron u modelu LANA integrira ulaze, aktivira se pri prelasku praga i prolazi kroz refraktorno razdoblje. Međutim, model LANA proširuje taj okvir u dva važna smjera. Prvo, prijenos aktivnosti modelira se pomoću signalnih agenata koji se mogu prostorno pratiti, umjesto da bude implicitno ugrađen u sinaptičko ažuriranje. Drugo, neuronska funkcionalnost nije fiksna, nego se može modularati okolišnim poljem. Zbog toga model LANA ne predstavlja samo još jednu varijantu pragovnog modela sa šiljcima, nego arhitekturu u kojoj se pragovna dinamika povezuje s eksplicitnim prijenosom signalnih događaja i okolišno posredovanom regulacijom [15, 38, 56, 57].

U odnosu na Izhikevichev model, model LANA ima drukčiji cilj. Izhikevichev model posebno je vrijedan jer uz relativno nisku računalnu cijenu može reproducirati velik broj različitih obrazaca generiranja šiljaka pojedinačnih neurona. Model LANA, nasuprot tome, nije primarno

usmjeren na reprodukciju bogate morfologije pojedinačnih obrazaca šiljaka. Njegova je prednost u tome što zadržava jednostavnu neuronsku dinamiku, ali dodaje prostornu organizaciju signalnih agenata i okolišnog polja. Drugim riječima, Izhikevichev model proširuje ekspresivnost pojedinačnog neurona, dok model LANA proširuje interpretabilnost mrežne propagacije [16, 34, 56, 57].

U odnosu na modele neuronskih masa, kao što su Wilson–Cowanov i Jansen–Ritov model, model LANA zadržava diskretnu strukturu pojedinačnih agenata. Modeli neuronskih masa opisuju prosječnu aktivnost populacija i posebno su korisni za povezivanje modelirane aktivnosti s makroskopskim signalima poput EEG-a. Međutim, zbog agregatne prirode opisa oni ne omogućuju izravno praćenje pojedinačnih propagacijskih događaja, putanja signalnih agenata ili vremena prvog aktiviranja pojedinačnih neurona. Za razliku od modela neuronskih masa, model LANA ne daje tako neposrednu vezu s populacijskim EEG signalom, ali dopušta detaljniju analizu prostorne regrutacije unutar mreže. Time se ove dvije klase modela ne isključuju, nego se mogu shvatiti kao komplementarne: modeli neuronskih masa prikladni su za agregatnu populacijsku interpretaciju, dok je model LANA prikladan za analizu diskretne propagacije i lokalnih perturbacija [17, 18, 39, 56, 57].

U odnosu na modele neuronskih polja, model LANA dijeli interes za prostornu dinamiku, ali se razlikuje u načinu reprezentacije prostora. Modeli neuronskih polja najčešće opisuju kontinuiranu aktivnost kroz prostorne domene i jezgre povezivanja. Takav pristup koristan je za analizu valova aktivnosti, prostorne stabilnosti i makroskopskih obrazaca. Model LANA, međutim, ne modelira aktivnost kao kontinuirano polje neuronske gustoće, nego kao interakciju diskretnih neuronskih agenata, signalnih agenata i okolišnog polja. Zbog toga omogućuje izravno bilježenje vremena prvog šiljka, radijusa propagacije i prostorne regrutacije pojedinačnih neuronskih agenata. Modeli neuronskih polja daju elegantan kontinuirani opis populacijske aktivnosti, dok model LANA daje diskretni opis propagacijskih događaja temeljen na agentima [19, 20, 40, 41, 56, 57].

Posebna vrijednost modela LANA vidi se u odnosu na standardne pristupe neuronskim mrežama sa šiljcima. U mnogim takvim modelima prijenos aktivnosti odvija se preko sinaptičkih veza i pravila ažuriranja membranskog stanja, dok se signalni prijenos ne modelira kao zaseban objekt. Model LANA uvodi signalne agente kao eksplicitne nositelje aktivnosti, čime propagacija postaje mjerljiv proces, a ne samo posredni učinak sinaptičkog ulaza. To omogućuje analizu razlike između lokalnog paljenja i distribuirane regrutacije. Rezultati usporedbe s osnovnom konfiguracijom i komponentne ablacije pokazuju da uklanjanje izravnog ulaza signalnih agenata u neuronske agente ukida distribuiranu propagaciju, što potvrđuje da signalni sloj ima funkcionalnu, a ne samo vizualizacijsku ulogu [55, 57].

U odnosu na postojeće modele temeljene na agentima, model LANA doprinosi specifičnom kombinacijom neuronske ekscitabilnosti, mobilnih signalnih agenata, sinaptičkih kašnjenja i okolišno posredovane povratne sprege. Modeliranje temeljeno na agentima općenito omogućuje da se složeni sustavi analiziraju kroz lokalna pravila i interakcije pojedinačnih entiteta. Model LANA tu logiku prenosi u kontekst neuronske propagacije, ali istodobno zadržava karakter neuronske aktivnosti sa šiljcima. Time se model nalazi na sjecištu pristupa temeljenog na agentima i modela neuronskih mreža sa šiljcima: koristi agente i prostor kao ABM, ali generira šiljke, refraktornost i mrežne metrike karakteristične za modele sa šiljcima [21–24, 50, 56, 57].

Usporedba s postojećim modelima pokazuje i što model LANA ne tvrdi. Model nije zamjena za detaljnu biofizičku simulaciju, jer ne modelira sve ionske i molekularne procese. Nije ni izravni EEG generator, jer ne kalibrira parametre na empirijske EEG ili LFP podatke. Nije ni puni model neuronskog polja, jer ne opisuje kontinuiranu populacijsku dinamiku u analitičkom obliku.

Njegova je snaga u nečemu drugom: u mogućnosti da se različite komponente mrežne propagacije razdvoje, kontroliraju, isključe u ablacijskoj provjeri i interpretiraju kroz zajednički okvir temeljen na agentima [55–57].

U tom smislu, model LANA metodološki je most između nekoliko tradicija modeliranja.. Od biofizičkih modela preuzima ideju ekscitabilnosti, praga i oporavka. Od LIF/SNN modela preuzima diskretnu dinamiku sa šiljcima i računalnu izvedivost. Od modela neuronskih polja i modela neuronskih masa preuzima interes za kolektivne obrasce, prostornu organizaciju i mrežnu dinamiku. Od modeliranja temeljenog na agentima preuzima lokalna pravila, diskretne entitete i mogućnost transparentne simulacijske provjere. Međutim, njegov specifični doprinos jest u tome što prijenos signalnih događaja i okolišno polje čini eksplicitnim komponentama, a ne implicitnim posljedicama sinaptičkog prijenosa [55–57].

Ova pozicija ima važnu interpretacijsku posljedicu. Model LANA omogućuje da se mrežna aktivnost ne tumači samo kao veća ili manja učestalost paljenja, nego kao prostorno-vremenski proces. U rezultatima disertacije to se vidi kroz razliku između punog modela i osnovne konfiguracije samo s neuronima, kroz metrike  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , radijus propagacije i karte vremena prvog šiljka te kroz različite profile režima S1, S2 i S3. Drugim riječima, model omogućuje da se regrutacija, propagacija, okolišna akumulacija i lokalni gubitak funkcionalnosti analiziraju kao povezani, ali razlučivi procesi [55–57].

Zbog toga se model LANA može razumjeti kao interpretabilan mezoskopski okvir za istraživanje neuronske propagacije. On nije najdetaljniji model pojedinačnog neurona niti najjednostavniji agregatni model populacije. Njegova je vrijednost u tome što omogućuje povezivanje lokalnih pravila s mrežnim ishodima, uz zadržavanje prostorne i događajne strukture simulacije. Takav pristup posebno je koristan kada istraživačko pitanje nije samo koliko je mreža aktivna, nego kako se aktivnost širi, koji slojevi modela omogućuju propagaciju i kako promjena parametara proizvodi različite režime mrežne dinamike [55–57].

U širem smislu, rezultati ove disertacije pokazuju da pristup temeljen na agentima može ponuditi dodatnu razinu interpretacije u modeliranju neuronskih mreža. Umjesto da zamjenjuje klasične modele, model LANA ih nadopunjuje: pretpostavke koje su u drugim modelima implicitne ovdje postaju eksplicitne i mjerljive. To je osobito važno za pitanja propagacije, lokalnih lezija i okolišno posredovane modulacije, gdje prostorna organizacija i lokalni događaji imaju ključnu interpretacijsku ulogu [55–57].

Zato se doprinos modela LANA može sažeti kao doprinos interpretabilnosti i modularnosti. Model omogućuje da se jasno odvoji što proizlazi iz neuronske ekscitabilnosti, što iz prijenosa signalnih događaja, što iz okolišno posredovane povratne sprege, a što iz lokalne promjene funkcionalnosti. Takvo razdvajanje daje modelu veću objašnjivačku vrijednost jer se rezultati mogu povezati s konkretnim komponentama arhitekture. U kontekstu doktorske disertacije to znači da model LANA ne služi samo za generiranje simulacijskih obrazaca, nego kao okvir za provjerljivo i mehanističko tumačenje režimske dinamike neuronske mreže [55–57].

## **5.5. Biološka relevantnost i granice interpretacije**

Biološka relevantnost modela LANA proizlazi iz činjenice da model zadržava nekoliko funkcionalno važnih obilježja neuronske dinamike: pragovnu pobudljivost, refraktornost, sinaptičko kašnjenje, prostorno širenje aktivnosti, ekscitacijsko-inhibicijsku ravnotežu, okolišno posredovanu modulaciju i promjene funkcionalnosti u lokalnoj leziji. Ti elementi ne čine potpunu

biofizičku rekonstrukciju neuronskog tkiva, ali predstavljaju mehanizme važne za razumijevanje načina na koji lokalna pravila mogu proizvesti mrežne obrasce aktivnosti. U tom smislu, model LANA jest biološki motiviran, ali nije biološki iscrpan model [55–57].

Najvažnija biološki relevantna osobina modela jest povezivanje lokalne neuronske pobudljivosti s mrežnom propagacijom. U stvarnim neuronskim sustavima aktivnost pojedinačnih neurona nije izolirana, nego se širi kroz mrežne veze, lokalne interakcije i prostorno-vremenske procese. Model LANA tu ideju prikazuje kroz signalne agente i sinaptička kašnjenja, čime se prijenos aktivnosti može promatrati kao proces koji se odvija kroz prostor i vrijeme. Time se model približava funkcionalnoj intuiciji neuronske propagacije, iako ne rekonstruira sve biofizičke detalje aksona, sinapsi i izvanstaničnog prostora [1–3, 7, 56, 57].

Drugi biološki relevantan element jest ekscitacijsko-inhibicijska ravnoteža. Promjena udjela inhibitornih neurona utječe na učestalost paljenja i mrežnu dinamiku. Takav je nalaz u skladu s općim teorijskim razumijevanjem da ravnoteža pobudnih i inhibitornih procesa ima važnu ulogu u stabilnosti neuronskih mreža [30–33]. U modelu LANA ta ravnoteža nije predstavljena kroz detaljnu raznolikost interneuronskih tipova ili sinaptičkih receptora, nego kroz pojednostavljeni omjer ekscitatornih i inhibitornih agenata. To je ograničenje u biofizičkom smislu, ali i prednost u metodološkom smislu jer omogućuje kontroliranu analizu učinka inhibitornog udjela na mrežnu aktivnost.

Okolišno polje u modelu LANA također ima biološku motivaciju, ali zahtijeva opreznu interpretaciju. U stvarnim neuronskim sustavima izvanstanični prostor, ionske koncentracije, lokalna difuzija, metaboličko stanje, glija i elektrofiziološki mikrookoliš mogu utjecati na ekscitabilnost i prijenos signala [28, 29]. Model LANA ne opisuje te procese izravno. Umjesto toga, okolišno polje predstavlja normalizirani mezoskopski trag lokalne aktivnosti koji se akumulira, difundira, raspada i povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona. Zato se varijabla  $E$ , odnosno implementacijska varijabla  $e_{lon}$ , ne smije tumačiti kao stvarna ionska koncentracija, lokalni potencijal polja ili biokemijska varijabla. Ona je apstraktna regulacijska varijabla koja omogućuje ispitivanje okolišno posredovane modulacije [28, 29, 53, 56, 57].

Ta razlika između biološke motivacije i biološke ekvivalencije ključna je za ispravnu interpretaciju modela. U modelu LANA može se ispitati kako lokalna akumulacija aktivnosti i povratna modulacija utječu na mrežnu dinamiku, ali iz toga ne slijedi da se isti proces odvija u konkretnom neuronskom tkivu. Takav zaključak zahtijevao bi empirijsku kalibraciju i validaciju prema fiziološkim podacima, primjerice prema EEG-u, LFP-u, višeelektrodnim zapisima ili eksperimentalno izmjerenim propagacijskim obrascima. U ovoj disertaciji LANA se zato tumači kao mehanistički i računalno provjerljiv okvir, a ne kao kvantitativno validiran biološki model određenog sustava [55–57].

Sličan oprez potreban je i pri interpretaciji režima S1, S2 i S3. S1 se može smatrati referentnim režimom mirovanja u simulacijskom smislu, ali nije izravna rekonstrukcija fiziološkog odmora mozga. S2 predstavlja režim povećane ekscitabilnosti, ali nije klinički model nesanice, epilepsije ili bilo kojeg specifičnog poremećaja. S3 predstavlja lokalnu leziju u smislu prostorno ograničenog smanjenja funkcionalnosti neurona, ali nije klinički model moždanog udara ili druge neurološke lezije. Ti režimi služe za kontroliranu promjenu parametara i analizu mrežnog odgovora; ne tumače se kao dijagnostičke kategorije [56, 57].

Biološka relevantnost režima S2 nije u izravnom kliničkom tumačenju, nego u tome što pokazuje kako smanjenje praga, slabija stabilizacijska povratna sprega, manji udio inhibitornih

neurona i sporiji raspad okolišnog polja zajedno mijenjaju vrijeme i intenzitet mrežne regrutacije. Taj je obrazac važan za interpretaciju modela jer pokazuje da prijelaz prema povećanoj ekscitabilnosti proizlazi iz zajedničkog učinka više parametara. Međutim, taj se nalaz ne smije tumačiti kao tvrdnja da je isti skup parametara dovoljan za objašnjenje stvarnih poremećaja povećane pobudljivosti. Model pokazuje mogućnost režimske promjene u kontroliranom računalnom okviru, a ne potpunu patofiziologiju kliničkog stanja [57].

Režim S3 ima biološku relevantnost jer omogućuje analizu razlike između lokalnog gubitka funkcionalnosti i globalnog pada aktivnosti. Lezijska zona može biti gotovo utišana, dok ostatak mreže nastavlja generirati aktivnost na sniženoj razini. Takva razlika između zahvaćenog i nezahvaćenog dijela mreže važna je za razumijevanje lokalnih perturbacija u prostorno organiziranim sustavima. Ipak, S3 ne uključuje vaskularne, upalne, metaboličke, glijalne ili anatomske specifične mehanizme koji su važni u stvarnim neurološkim oštećenjima. Zato se S3 treba tumačiti kao model lokalne funkcionalne perturbacije, a ne kao cjelovit model moždanog udara ili traume [56].

Granice interpretacije postoje i na razini topologije mreže. Model LANA u ovoj disertaciji koristi sintetsku prostornu mrežu i kontrolirane parametarske režime. Takav pristup omogućuje transparentnost i ponovljivost, ali ne uključuje realističnu anatomsku povezanost, slojevitost kortikalnu organizaciju, regionalnu heterogenost, različite tipove interneurona ili empirijski rekonstruirane konektome. Rezultati se zato ne mogu izravno preslikati na konkretno moždano područje. Njihova je vrijednost u ispitivanju mehanizama, a ne u anatomske specifičnoj predikciji [55–57].

Dodatno ograničenje odnosi se na vremensku interpretaciju. Simulacijski korak, odnosno tick, u modelu LANA predstavlja jednu diskretnu računalnu iteraciju ažuriranja, a ne unaprijed kalibriranu fiziološku vremensku jedinicu. Zbog toga se vrijednosti kao što su  $t_{50}$ ,  $t_{90}$ , refraktorno razdoblje ili opisna brzina valne fronte ne smiju tumačiti kao izravni milisekundni ili sekundni ekvivalenti bez dodatne empirijske kalibracije. One su valjane kao relativne simulacijske metrike za usporedbu režima i konfiguracija modela, ali ne kao apsolutne fiziološke mjere.

Slično vrijedi i za prostorne metrike. Radijus propagacije, udaljenost od stimulacijskog centra i opisna brzina valne fronte izraženi su u jedinicama patch-mreže. Te vrijednosti omogućuju usporedbu prostornog širenja aktivnosti unutar simulacije, ali ne predstavljaju izravne milimetarske ili anatomske udaljenosti. Bez preslikavanja patch-koordinata na stvarnu anatomska skalu, prostorne metrike ostaju interne, normalizirane i komparativne.

Unatoč tim ograničenjima, biološka relevantnost modela LANA nije zanemariva. Model omogućuje da se razdvoje i kontrolirano analiziraju procesi koji su u biološkim sustavima međusobno isprepleteni: lokalna pobudljivost, propagacija signalnih događaja, inhibitorna regulacija, okolišno opterećenje, sinaptička adaptacija i lokalni gubitak funkcionalnosti. Takvo razdvajanje ne znači da su procesi u stvarnom mozgu odvojeni na isti način, nego da ih model čini analitički dostupnima [55–57].

Model LANA najprimjerenije je tumačiti kao mehanistički simulacijski model srednje razine. Povezuje lokalna pravila s prostorno-vremenskom mrežnom dinamikom, ali nije model ionskih kanala, EEG generator ni klinički dijagnostički model. Takva je razina modeliranja korisna kada je cilj razumjeti kako promjene parametara i lokalne perturbacije mogu proizvesti različite obrasce ponašanja [55–57].

Granice interpretacije određuju područje primjene modela. Bez dodatne validacije, model LANA ne smije se koristiti za izravno predviđanje kliničkih ishoda ni za kvantitativno tumačenje

empirijskih EEG signala. Međutim, može se koristiti za oblikovanje hipoteza, ispitivanje mehanističkih scenarija, analizu osjetljivosti parametara i razvoj okvira za buduću empirijsku usporedbu. U toj ulozi model doprinosi razumijevanju načina na koji lokalni procesi i prostorna organizacija mogu zajedno oblikovati mrežnu propagaciju.

Buduća biološka validacija modela LANA trebala bi biti usmjerena prema povezivanju simulacijskih metrika s empirijskim značajkama. Primjerice, učestalost paljenja i varijabilnost broja šiljaka mogu se uspoređivati s agregatnim mjerama pobudljivosti,  $t_{50}$ ,  $t_{90}$  i karte vremena prvog šiljka s prostorno-vremenskim obrascima aktivacije, dok bi okolišno polje moglo služiti kao apstraktni analog lokalnog opterećenja aktivnosti. Takva validacija zahtijevala bi jasno definirano preslikavanje između modelskih i empirijskih veličina, što prelazi okvir ove disertacije, ali zahtijeva zasebno buduće istraživanje [55, 58–61].

Zaključno, biološka relevantnost modela LANA leži u njegovoj sposobnosti da formalizira i testira mehanizme propagacije, modulacije i režimskih promjena u neuronskoj mreži. Granice interpretacije proizlaze iz činjenice da su parametri normalizirani, mreža sintetska, okolišno polje apstraktno, a režimi operativni. Model je provjerljiv i reproducibilan, a pritom zadržava dovoljno strukture za mehanističku analizu prostorno-vremenske dinamike [55–57].

Tablica 5.2. Razina zaključivanja u modelu LANA i granice interpretacije

| Razina zaključivanja              | Što disertacija pokazuje                                                                                                                        | Što disertacija ne tvrdi                                                                                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Operatorna razina</b>          | Osnovni računalni operatori modela, uključujući kašnjenje, raspad, difuziju, prag i refraktornost, ponašaju se u skladu s očekivanim pravilima. | Ne tvrdi se da su ti operatori potpuna rekonstrukcija svih bioloških procesa.                             |
| <b>Mehanistička razina modela</b> | Signalni agenti, sinaptičke veze i okolišno polje imaju odvojene i provjerljive uloge u mrežnoj dinamici.                                       | Ne tvrdi se da signalni agent ili okolišno polje imaju izravan biološki ekvivalent.                       |
| <b>Propagacijska razina</b>       | Puni model omogućuje mjerenje prostorne regrutacije, vremena prve aktivacije, $t_{50}$ i $t_{90}$ i dosega propagacije.                         | Ne tvrdi se da su te vrijednosti izravni fiziološki ekvivalenti izraženi u milisekundama ili milimetrima. |
| <b>Režimska razina</b>            | Model razlikuje S1, S2 i S3 kao kontrolirane simulacijske režime.                                                                               | Ne tvrdi se da su S1, S2 i S3 klinički validirani modeli konkretnih bolesti.                              |
| <b>Empirijska razina</b>          | EEG/LANA usporedba pokazuje ograničenu mogućnost usporedbe na razini agregatnih značajki.                                                       | Ne tvrdi se da LANA reproducira sirovi EEG signal ili da je empirijski kalibriran EEG model.              |

## 5.6. Značenje EEG/LANA usporedbe na razini značajki i granice empirijske interpretacije

EEG/LANA usporedba u ovoj disertaciji ima ograničenu vanjsku ulogu. LANA ne generira EEG signal i ne uključuje geometriju izvora, volumensku vodljivost, orijentaciju dipola, slojevitost

kortikalnu strukturu ni prijenos do elektroda. Njegovi se izlazi zato ne uspoređuju s neobrađenim EEG valnim oblikom, a analiza se ne tumači kao kalibracija ili kvantitativna validacija modela [55, 58–61].

Usporedba je provedena samo prema smjeru promjene unaprijed definiranih skupina značajki. Simulacijski i empirijski podaci tako se mogu usporediti bez pretpostavke da imaju jednake amplitude, frekvencijske skale ili izvore signala. EEG/LANA analiza određuje granice empirijskog tumačenja modela, ali ne predstavlja njegovu validaciju prema EEG-u [55].

Analiza javnog PhysioNet EEG skupa podataka pokazala je očekivani kontrast uvjeta otvorenih i zatvorenih očiju, posebno porast globalne i posteriorne alfa snage u uvjetu zatvorenih očiju [58–60]. Taj nalaz potvrđuje da postupak izdvajanja EEG značajki reproducira poznati obrazac stanja mirovanja. Međutim, alfa i posteriorna alfa nisu tretirane kao ciljane značajke modela LANA, jer spektralne značajke modela LANA nisu izražene u hercima i nisu preslikane na fiziološke EEG frekvencijske pojaseve. Spektralne značajke EEG signala procijenjene su Welchovom metodom [61].

U EEG/LANA usporedbi samo su dvije od šest skupina značajki pokazale smjernu podudarnost. Podudarnost u dvije od šest skupina značajki upućuje na ograničenu sličnost, dok permutacijska nul-usporedba pokazuje da ona nije veća od očekivane pri slučajnoj dodjeli oznaka. Treba naglasiti da je s obzirom na mali broj unaprijed definiranih skupina značajki (šest) statistička snaga permutacijskog testa niska, pa se izostanak podudarnosti iznad nul-razine ne smije tumačiti kao dokaz nepodudarnosti, nego kao nedostatak dovoljne osnove za tvrdnju o podudarnosti. S2 se zato ne tumači kao EEG analog. Budući da su LANA spektralne značajke definirane u simulacijskim, a EEG značajke u fiziološkim frekvencijskim jedinicama, usporedba ostaje na razini agregatnih značajki i smjera promjene. Potpuna EEG/LFP validacija zahtijeva zasebno istraživanje [55–57].

Buduća validacija trebala bi uključiti jasnije preslikavanje između simulacijskih koraka i empirijskog vremena, između patch-prostora i anatomske ili elektrodne geometrije te između modelskih izlaza i mjerljivih EEG/LFP značajki. Za EEG bi posebno bilo potrebno modeliranje prijenosa do mjernog prostora, odnosno forward modeling, koje bi povezalo izvore aktivnosti s elektrodnim signalima. Za usporedbu s LFP-om put bi mogao biti neposredniji, jer je LFP lokalniji od EEG-a i bliži populacijskoj aktivnosti tkiva. Ipak, i u tom bi slučaju bila potrebna empirijska kalibracija parametara i validacija na neovisnim podacima [7, 55].

EEG/LANA usporedba zato služi kao ograničeni vanjski okvir: pokazuje da su agregatne značajke usporedive na razini smjera promjene, ali ne uspostavlja jednakost simulacijskih izlaza i EEG signala. Potpuna EEG/LFP validacija zahtijeva zasebnu kalibraciju vremenske i prostorne skale, model prijenosa do mjernog prostora te provjeru na neovisnim empirijskim podacima [55–61].

## 6. ZAKLJUČAK

### 6.1. Sažetak glavnih nalaza

Ova disertacija pokazuje da se model LANA može koristiti kao provjerljiv i reproducibilan okvir za analizu prijenosa signalnih događaja u neuronskoj mreži. LANA ne daje samo mrežni izlaz, nego aktivnost razlaže na neuronske agente, signalne agente, sinaptičke veze i okolišno polje, koje je moguće zasebno pratiti [55–57].

Verifikacijsko-validacijski rezultati potvrdili su da osnovni operatori modela rade u skladu s očekivanim matematičkim i algoritamskim ponašanjem. Sinaptičko kašnjenje, raspad i difuzija okolišnog polja, prostorno slabljenje signala, pragovna aktivacija i refraktornost ne ostaju samo pretpostavke modela, nego su provjereni prije tumačenja složenijih mrežnih obrazaca [56, 57].

Usporedba punog modela s osnovnom konfiguracijom samo s neuronima pokazala je da se distribuirana prostorna regrutacija ne može objasniti samim lokalnim prelaskom praga. Kalibrirana osnovna konfiguracija i komponentne ablacije dodatno pokazuju da eksplicitni signalni transport i okolišno posredovana povratna sprega imaju različite uloge: signalni transport omogućuje širenje aktivnosti, dok okolišno polje modulira razinu i stabilnost mrežne dinamike [55–57].

Režimska analiza pokazala je da se S1, S2 i S3 mogu razlikovati prema više mjerljivih pokazatelja, a ne samo kroz ukupni broj šiljaka. S1 predstavlja stabilan referentni režim, S2 pokazuje višu aktivnost, jaču okolišnu akumulaciju i bržu regrutaciju, dok S3 proizvodi lokalizirani gubitak funkcionalnosti, akutni pad aktivnosti i djelomičnu stabilizaciju na sniženom postlezijskom platou. Analize osjetljivosti i robusnosti dodatno podupiru zaključak da dobiveni obrasci nisu posljedica jedne ručno podešene konfiguracije, nego se zadržavaju u više kontrolnih uvjeta.

EEG/LANA usporedba ima drugačiju ulogu od glavnih simulacijskih rezultata. Ona ne potvrđuje model LANA kao izravni EEG model, nego pokazuje gdje prestaje opravdana empirijska interpretacija. Iako je EEG obrada reproducirala očekivani porast alfa aktivnosti pri zatvorenim očima, smjerna podudarnost između EEG promjena i prijelaza S1→S2 u modelu LANA nije bila obogaćena iznad slučajne nul-usporedbe. Zato se EEG dio rada tumači kao ograničeni vanjski usporedni okvir, a ne kao validacija valnog oblika, frekvencijske strukture ili amplituda EEG signala [55, 58–61].

U tom se opsegu temeljna hipoteza disertacije može smatrati potvrđenom: LANA je unutar-nje konzistentan, reproducibilan i mehanistički interpretabilan model za simulacijsku analizu signalne propagacije, režimskih promjena i okolišno posredovane modulacije u neuronskim mrežama.

### **6.1.1. Opseg zaključaka disertacije**

Disertacija potvrđuje unutarnju konzistentnost i mehanističku interpretabilnost modela LANA. Osnovni operatori slijede očekivano teorijsko ponašanje, eksplicitni signalni sloj omogućuje distribuiranu regrutaciju, a okolišno polje regulira mrežnu dinamiku. Režimi S1, S2 i S3 razlikuju se prema pokazateljima aktivnosti, varijabilnosti, okolišnog polja, prostorne regrutacije i robusnosti. EEG/LANA analiza ostaje ograničen okvir za buduća empirijska povezivanja [55–57].

Zaključci ne obuhvaćaju kvantitativnu reprodukciju EEG-a, kliničko tumačenje režima S2 ili S3, poistovjećivanje okolišnog polja sa stvarnom ionskom koncentracijom ni empirijsku kalibraciju modela na određeno neuronsko tkivo. To ostaje predmet budućih istraživanja.

## **6.2. Doprinos doktorskog rada**

Glavni doprinos disertacije jest model koji propagaciju aktivnosti prikazuje ne samo kroz konačni mrežni ishod nego i kroz mehanizme koji do njega dovode. LANA pritom povezuje tri elementa: eksplicitni signalni transport, okolišno posredovanu modulaciju funkcionalnosti neurona i hijerarhijsku provjeru modela prije interpretacije mrežnih režima [55–57].

Glavni doprinosi doktorskog rada su:

1. Razvijen je model LANA kao eksplicitni okvir temeljen na agentima, u kojem su neuronski agenti, signalni agenti, sinaptičke veze i okolišno polje definirani kao odvojene, ali povezane modelne komponente.
2. Uveden je signalni agent kao zaseban sloj prijenosa signalnih događaja, čime je omogućeno izravno praćenje prostorne regrutacije, vremena prve aktivacije i propagacijskog doseg aktivnosti.
3. Okolišno polje formalizirano je kao dinamička difuzijsko-raspadna komponenta koja djeluje kao regulacijski sloj i povratno modulira efektivnu funkcionalnost neurona.
4. Izveden je hijerarhijski verifikacijsko-validacijski protokol kojim se najprije provjeravaju osnovni operatori modela, a tek zatim interpretiraju propagacijski, mrežni i režimski obrasci.
5. Puni model LANA proizvodi distribuiranu prostornu regrutaciju koja nije dostupna u osnovnoj konfiguraciji samo s neuronima pod istim uvjetima, dok komponentne ablacije potvrđuju odvojene uloge signalnog i okolišnog sloja.
6. Model razlikuje referentni režim, režim povećane ekscitabilnosti i režim lokalne lezije prema pokazateljima aktivnosti, varijabilnosti, okolišnog polja, prostorne regrutacije i robusnosti.
7. Predložen je ograničen EEG/LANA okvir na razini značajki za buduću usporedbu agregatnih izlaza modela s neurofiziološkim signalima, bez tvrdnje o izravnoj EEG validaciji modela.

### 6.3. Smjernice za buduća istraživanja

Budući rad treba uključiti empirijski informiranu kalibraciju modela, realističnije mrežne topologije, precizniju prostornu anatomiju, proširene oblike plastičnosti i sustavnu usporedbu s EEG/LFP značajkama. Posebno važan smjer jest kalibracija temeljena na značajkama, u kojoj bi se manji broj ključnih parametara, poput THRESHOLD, KAPPA-E, RHO i INHIB-FRAC, podešavao prema standardiziranim empirijskim metrikama. Također bi bilo korisno proširiti analizu na dulje simulacije oporavka nakon lezije, varijabilnije prostorne oblike oštećenja i realističnije ulazne protokole.

LANA je u ovoj disertaciji formalno specificiran, implementiran, verificiran i ispitan u više operativnih režima. Takva specifikacija omogućuje daljnje povezivanje biofizički motiviranih lokalnih pravila s empirijski mjerljivim mrežnim obrascima. Ograničena usporedba s javnim EEG podacima određuje područje opravdane interpretacije, ali ne predstavlja izravnu validaciju modela [55, 58–61].

## 7. LITERATURA

[1] Kandel, E.R. et al. *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2013.

[2] Bear, M.F., Connors, B.W., and Paradiso, M.A. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.

[3] Koch, C. *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, New York, 1999.

- [4] Schenck, J.F. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *J. Magn. Reson. Imaging*, 12(1):2–19, 2000.
- [5] Logothetis, N.K. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *Nature*, 412(6843):150–157, 2001.
- [6] Hämäläinen, M. et al. Magnetoencephalography: theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.*, 65(2):413–497, 1993.
- [7] Einevoll, G.T. et al. Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat. Rev. Neurosci.*, 14(11):770–785, 2013.
- [8] Basser, P.J., Mattiello, J., and LeBihan, D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys. J.*, 66(1):259–267, 1994.
- [9] Soares, J.M. et al. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Front. Neurosci.*, 7:31, 2013.
- [10] Bullmore, E. and Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10(3):186–198, 2009.
- [11] Rubinov, M. and Sporns, O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3):1059–1069, 2010.
- [12] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117(4):500–544, 1952.
- [13] FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1(6):445–466, 1961.
- [14] Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE*, 50(10):2061–2070, 1962.
- [15] Gerstner, W. and Kistler, W.M. *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- [16] Izhikevich, E.M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Netw.*, 14(6):1569–1572, 2003.
- [17] Wilson, H.R. and Cowan, J.D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys. J.*, 12(1):1–24, 1972.
- [18] Jansen, B.H. and Rit, V.G. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol. Cybern.*, 73(4):357–366, 1995.
- [19] Amari, S. Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields. *Biol. Cybern.*, 27(2):77–87, 1977.
- [20] Bressloff, P.C. Spatiotemporal dynamics of continuum neural fields. *J. Phys. A: Math. Theor.*, 45(3):033001, 2012.

- [21] Bonabeau, E. Agent-based modeling: methods and techniques for simulating human systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99(Suppl. 3):7280–7287, 2002.
- [22] Macal, C.M. and North, M.J. Tutorial on agent-based modelling and simulation. *J. Simul.*, 4(3):151–162, 2010.
- [23] Grimm, V. et al. Pattern-oriented modeling of agent-based complex systems: lessons from ecology. *Science*, 310(5750):987–991, 2005.
- [24] Wilensky, U. *NetLogo*. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL, 1999.
- [25] Murray, J.D. *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd ed. Springer, New York, 2002.
- [26] Hille, B. *Ion Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 2001.
- [27] Rall, W. Electrophysiology of a dendritic neuron model. *Biophys. J.*, 2(2 Pt 2):145–167, 1962.
- [28] Nicholson, C. and Syková, E. Extracellular space structure revealed by diffusion analysis. *Trends Neurosci.*, 21(5):207–215, 1998.
- [29] Somjen, G.G. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol. Rev.*, 81(3):1065–1096, 2001.
- [30] van Vreeswijk, C. and Sompolinsky, H. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science*, 274(5293):1724–1726, 1996.
- [31] van Vreeswijk, C. and Sompolinsky, H. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. *Neural Comput.*, 10(6):1321–1371, 1998.
- [32] Brunel, N. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J. Comput. Neurosci.*, 8(3):183–208, 2000.
- [33] Dayan, P. and Abbott, L.F. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, Cambridge, MA, 2001.
- [34] Izhikevich, E.M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans. Neural Netw.*, 15(5):1063–1070, 2004.
- [35] Morris, C. and Lecar, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, 35(1):193–213, 1981.
- [36] Connor, J.A. and Stevens, C.F. Prediction of repetitive firing behaviour from voltage clamp data on an isolated neurone soma. *J. Physiol.*, 213(1):31–53, 1971.
- [37] Connor, J.A., Walter, D., and McKown, R. Neural repetitive firing: modifications of the Hodgkin-Huxley axon suggested by experimental results from crustacean axons. *Biophys. J.*, 18(1):81–102, 1977.

- [38] Brette, R. and Gerstner, W. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. *J. Neurophysiol.*, 94(5):3637–3642, 2005.
- [39] Breakspear, M. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat. Neurosci.*, 20(3):340–352, 2017.
- [40] Coombes, S. Waves, bumps, and patterns in neural field theories. *Biol. Cybern.*, 93(2):91–108, 2005.
- [41] Coombes, S. Large-scale neural dynamics: simple and complex. *NeuroImage*, 52(3):731–739, 2010.
- [42] Kuramoto, Y. Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators. In: Araki, H. (ed.), *International Symposium on Mathematical Problems in Theoretical Physics*. Lecture Notes in Physics, vol. 39. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 420–422, 1975. doi:10.1007/BFb0013365.
- [43] Strogatz, S.H. From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D*, 143(1–4):1–20, 2000. doi:10.1016/S0167-2789(00)00094-4.
- [44] Hebb, D.O. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. John Wiley & Sons, New York, 1949.
- [45] Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275(5297):213–215, 1997. doi:10.1126/science.275.5297.213.
- [46] Bi, G.Q. and Poo, M.M. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J. Neurosci.*, 18(24):10464–10472, 1998.
- [47] Song, S., Miller, K.D., and Abbott, L.F. Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nat. Neurosci.*, 3(9):919–926, 2000. doi:10.1038/78829.
- [48] Sargent, R.G. Verification and validation of simulation models. *Proc. 2010 Winter Simul. Conf.*, pp. 166–183, 2010. doi:10.1109/WSC.2010.5679166.
- [49] Oreskes, N., Shrader-Frechette, K., and Belitz, K. Verification, validation, and confirmation of numerical models in the Earth sciences. *Science*, 263(5147):641–646, 1994. doi:10.1126/science.263.5147.641.
- [50] Grimm, V. et al. The ODD protocol: a review and first update. *Ecol. Model.*, 221(23):2760–2768, 2010. doi:10.1016/j.ecolmodel.2010.08.019.
- [51] Saltelli, A. et al. *Global Sensitivity Analysis: The Primer*. Wiley, Chichester, 2008.
- [52] Sobol, I.M. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Math. Comput. Simul.*, 55(1–3):271–280, 2001.

- [53] Carandini, M. and Heeger, D.J. Normalization as a canonical neural computation. *Nat. Rev. Neurosci.*, 13(1):51–62, 2012.
- [54] Kapetanović, S. et al. LANA (Local Adaptive Neural Agents): Verification and Validation Suite, v2.0.0. Zenodo, 2026. doi:10.5281/zenodo.18886777
- [55] Kapetanović, S. LANA agent-based model: code and data release v3.1-R1. Zenodo, 2026. doi:10.5281/zenodo.19878413
- [56] Kapetanović, S. et al. Systematic verification and validation of the LANA agent-based spiking neural network model. *Sci*, 8(5):107, 2026. doi:10.3390/sci8050107.
- [57] Kapetanović, S. et al. A rule-based agent-based neural model with explicit signal transport and environment-mediated feedback: the LANA model. *Sci*, 8(7):159, 2026. doi:10.3390/sci8070159
- [58] Goldberger, A.L. et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23):e215–e220, 2000. doi:10.1161/01.CIR.101.23.e215
- [59] Schalk, G., McFarland, D.J., Hinterberger, T., Birbaumer, N., and Wolpaw, J.R. BCI2000: a general-purpose brain-computer interface system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 51(6):1034–1043, 2004. doi:10.1109/TBME.2004.827072.
- [60] Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., Magee, C.A., and Rushby, J.A. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin. Neurophysiol.*, 118(12):2765–2773, 2007. doi:10.1016/j.clinph.2007.07.028.
- [61] Welch, P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, 15(2):70–73, 1967. doi:10.1109/TAU.1967.1161901.
- [62] Kapetanović, S. et al. LANA (Local Adaptive Neural Agents) Zenodo, 2026. doi:10.5281/zenodo.20203341.

## 8. KRATKI ŽIVOTOPIS

Sanja Kapetanović rođena je 27. listopada 1972. godine u Mostaru. Osnovno i srednje obrazovanje završila je u Čapljini. Akademsko obrazovanje nastavila je na Univerzitetu „Džemal Bičević“ u Mostaru i Sveučilištu u Mostaru, gdje je stekla zvanje magistre matematike i fizike. Tijekom dosadašnjeg obrazovnog, stručnog i znanstvenog rada usmjerila se na područja matematike, fizike, biofizike, računalnog modeliranja i analize kompleksnih sustava.

U okviru sveučilišnog doktorskog studija Biofizika na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Splitu istraživala je modele neuronske propagacije temeljene na agentima, biofizički motivirane simulacijske parametre, okolišno posredovanu modulaciju i računalnu verifikaciju modela neuronskih mreža. Rezultati doktorskog istraživanja povezani su s razvojem modela LANA, hijerarhijskim verifikacijsko-validacijskim okvirom, analizom režima neuronske dinamike i ograničenom usporedbom simulacijskih izlaza s javnim neurofiziološkim podacima.

Autorica je i koautorica znanstvenih i stručnih radova iz područja matematike, fizike, biofizike i računalnog modeliranja. Njezin istraživački interes obuhvaća biofiziku, računalnu neuroznanost, modeliranje temeljeno na agentima, simulacijske metode i primjenu kvantitativnih pristupa u analizi kompleksnih bioloških sustava.

## 9. DODACI

### 9.1. Dodatak A: Tablice parametara

U Dodatku A prikazani su sažeti parametarski vektori korišteni za operativne režime S1, S2 i S3 te inventar verifikacijskih i validacijskih testova. Vrijednosti su izražene u normaliziranim računalnim jedinicama i služe za reprodukciju simulacijskih uvjeta. Potpune konfiguracijske datoteke, BehaviorSpace postavke i sirovi CSV izlazi dostupni su u digitalnom repozitoriju [54, 55].

Tablica 9.1. Operativni parametri S1, S2 i S3 režima

| Parametar     | S1 mirovanje | S2 povećana ekscitabilnost | S3 lokalna lezija        |
|---------------|--------------|----------------------------|--------------------------|
| N-NODES       | 150          | 150                        | 150                      |
| THRESHOLD     | 1,0          | 0,8                        | 1,0                      |
| KAPPA-E       | 0,6          | 0,2                        | 0,6                      |
| INHIB-FRAC    | 0,2          | 0,1                        | 0,2                      |
| RHO           | 0,01         | 0,005                      | 0,01                     |
| BETA          | 0,95         | 0,95                       | 0,95                     |
| D             | 0,15         | 0,15                       | 0,15                     |
| LESION-RADIUS | 0            | 0                          | 5                        |
| LESION-DROP   | -            | -                          | 0,3                      |
| LESION-ONSET  | -            | -                          | 250 simulacijskih koraka |

*Napomena: Režim S3 inicijalizira se kao S1, a lokalna lezija uvodi se u simulacijskom koraku 250. Vrijednost LESION-DROP = 0,3 znači da se funkcionalnost neurona u lezijskoj zoni smanjuje na 30 % početne vrijednosti, odnosno da je pad funkcionalnosti 70 %. Ovaj opis je usklađen s V&V suplementarnim materijalom, gdje je S3 definiran kao fokalna lezija u simulacijskom koraku 250 unutar radijusa 5.*

Tablica 9.2. Sažeti inventar 13 verifikacijskih, validacijskih i robusnosnih testova modela LANA

| ID | Razina | Cilj | Ključni kriterij/ishod |
|----|--------|------|------------------------|
|----|--------|------|------------------------|

|                   |              |                                        |                                                                                                           |
|-------------------|--------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>V1</b>         | operatorna   | sinaptičko kašnjenje u lancu           | $MAE=0$ ; $R^2 = 1,000$ ; brzina slijedi $v = 1/\text{delay}$                                             |
| <b>V2</b>         | operatorna   | raspad okolišnog polja                 | $R^2 = 1,000$ ; $MAE \approx 2,19 \times 10^{-14}$                                                        |
| <b>V3</b>         | operatorna   | prostorna atenuacija signala           | Spearmanov $\rho = -0,994$ za $\beta = 0,8$ i $\rho = -0,905$ za $\beta = 0,95$                           |
| <b>V4</b>         | operatorna   | difuzija okolišnog polja               | očuvanje globalne srednje vrijednosti; $CV(\text{Mean } E) \approx 0$ ; $\rho = -1,000$                   |
| <b>M1</b>         | mikrorazina  | pragovna aktivacija                    | neaktivnost do STIM-AMP = 1,1; paljenje od 1,2; $A^* \approx 1,1426$                                      |
| <b>M2</b>         | mikrorazina  | apsolutna refraktornost                | minimalni $ISI = POp + 1$ , bez zabilježenih kršenja                                                      |
| <b>V&amp;V-E1</b> | mezorazina   | pragovna uloga sinaptičke težine       | FIXED-W = 0,5: 0/20 potpunih propagacija; FIXED-W $\geq 1,0$ : 20/20                                      |
| <b>V&amp;V-E2</b> | mezorazina   | odnos kašnjenja i brzine               | nakon prelaska pragovne težine brzina slijedi $v \approx 1/\text{delay}$                                  |
| <b>N1</b>         | makrorazina  | ekscitacijsko-inhibicijska ravnoteža   | porast inhibitorynog udjela smanjuje FR s 0,0901 na 0,0456                                                |
| <b>N2</b>         | makrorazina  | režimski prijelaz pri promjeni KAPPA-E | spike-count CV doseže približno 1 oko KAPPA-E = 1,4–1,6; najveći udio oscilatornih izvođenja 55 % pri 1,6 |
| <b>GSA</b>        | osjetljivost | hijerarhija parametara                 | KAPPA-E dominantan za FR, broj šiljaka i srednju težinu; RHO ima najveći učinak na sinkronizaciju         |
| <b>R1</b>         | robusnost    | veličina mreže                         | agregatne metrike stabiliziraju se približno za $N \geq 150$                                              |
| <b>R2</b>         | robusnost    | konvergencija plastičnosti             | srednja težina stabilizira se na $0,0738 \pm 0,0128$ do 2000. koraka, uz FR približno 0,088               |

*Napomena: Oznake V&V-E1 i V&V-E2 odnose se na mezoskopske testove propagacije u V&V protokolu [56] i razlikuju se od oznaka E1 i E2 u protokolu karakterizacije modela [57].*

## 9.2. Dodatak B: Algoritmi i pseudokod

### 9.2.1. Standardni ciklus jedne simulacije modela LANA

1. Inicijaliziraj neuronske agente, sinaptičke veze, signalne kanale, okolišno polje i slučajno sjeme.
2. Na početku svakog simulacijskog koraka primijeni vanjski podražaj ili EEG-informirani ulaz, ako je aktiviran.
3. Ažuriraj okolišno polje kroz difuziju, raspad i lokalni doprinos aktivnosti.
4. Ažuriraj signalne agente: pomak u prostoru, raspad amplitude i uklanjanje signala zanemarive amplitude.
5. Za svaki neuronski agent izračunaj lokalni signalno posredovani ulaz i zakašnjeli sinaptički ulaz.
6. Izračunaj efektivnu funkcionalnost neurona  $NFun_i^{eff}(t)$  iz lokalnog okolišnog polja.
7. Ako neuron nije u refraktornom stanju, ažuriraj membransko stanje i provjeri prag pobude.
8. Ako je prag dosegnut, registriraj šiljak, resetiraj membransko stanje, postavi trajanje refraktornog razdoblja i emitiraj signalni agent.
9. Ako je plastičnost uključena, ažuriraj sinaptičke težine uz ograničenje zadanog raspona.
10. Zapiši izlazne metrike: učestalost paljenja, aktivnu frakciju neurona, Fanoov faktor, koeficijent varijacije broja šiljaka, srednju vrijednost okolišnog polja, završnu srednju sinaptičku težinu,  $t_{50}$ ,  $t_{90}$  i prostorne mape aktivacije.

*Napomena: Simulacijski korak, odnosno tick, predstavlja jednu diskretnu računalnu iteraciju modela i ne tumači se kao unaprijed kalibrirana fiziološka vremenska jedinica.*

### 9.3. Dodatak C: Digitalni repozitorij i dodatni materijali

Dodatak C navodi dodatne digitalne materijale koji prate disertaciju i omogućuju reprodukciju simulacijskih rezultata. U glavni tekst uključene su slike i tablice potrebne za razumijevanje dokazne linije disertacije, dok su potpuni kod, konfiguracije, sirovi izlazi, skripte za analizu, liste slučajnih sjemena i izvorni podaci za slike dostupni u pratećem digitalnom repozitoriju [54, 55, 62]. Takva organizacija održava disertaciju metodološki samostalnom i čitljivom, dok repozitorij osigurava provjerljivost i reprodukciju rezultata.

Tablica 9.3. Digitalni materijali dostupni u Zenodo/GitHub repozitoriju.

| Materijal                          | Sadržaj                                                                                                                                                                       | Uloga u reprodukciji                                                                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NetLogo modelne datoteke</b>    | Implementacija modela LANA i pripadne varijante za V&V, baseline, režime i lezijski protokol.                                                                                 | Omogućuju ponovno pokretanje simulacija.                                                                                                                            |
| <b>BehaviorSpace konfiguracije</b> | Definicije simulacijskih eksperimenata, parametarskih sweepova i broja izvođenja.                                                                                             | Omogućuju ponavljanje simulacijskih serija.                                                                                                                         |
| <b>Sirovi CSV izlazi</b>           | Izlazne datoteke simulacija za V&V, režime, leziju, osjetljivost i robusnost.                                                                                                 | Omogućuju neovisnu obradu rezultata.                                                                                                                                |
| <b>Liste slučajnih sjemena</b>     | Popisi seedova korištenih u uparenim simulacijama.                                                                                                                            | Omogućuju ponovljivost mrežnih realizacija.                                                                                                                         |
| <b>Skripte za analizu</b>          | Python/R skripte za statističku obradu, izradu sažetaka i slika.                                                                                                              | Omogućuju reprodukciju tablica i grafova.                                                                                                                           |
| <b>Izvorni podaci za slike</b>     | Podaci iz kojih su izrađene glavne slike u disertaciji i radovima.                                                                                                            | Omogućuju provjeru grafičkih prikaza.                                                                                                                               |
| <b>EEG/LANA matrice značajki</b>   | EEG značajke iz javnog PhysioNet EO/EC skupa, LANA značajke iz prijelaza S1→S2, tablice smjerne podudarnosti, posteriorna alfa provjera i permutacijska nul-usporedba oznaka. | Omogućuju reprodukciju ograničene EEG/LANA usporedbe i provjeru zaključka da analiza određuje opseg interpretacije, a ne predstavlja izravnu EEG validaciju modela. |
| <b>Dopunske tablice</b>            | Puni parametri, V&V inventar, baseline kalibracija, ablacijski rezultati, osjetljivost i robusnost.                                                                           | Daju proširenu dokumentaciju rezultata.                                                                                                                             |

Tablica 9.4. Dodatni grafički prikazi dostupni u digitalnom repozitoriju.

| Skup prikaza               | Primjeri prikaza                                                 | Gdje se koristi u disertaciji      |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>V&amp;V operatori</b>   | Kašnjenje, raspad okolišnog polja, difuzija, atenuacija signala. | Sažeto u Slici 4.1. i Tablici 4.1. |
| <b>Neuronski mehanizmi</b> | Pragovna aktivacija i refraktornost.                             | Sažeto u Slici 4.1.                |

|                                           |                                                                            |                                    |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Mrežna validacija</b>                  | E/I ravnoteža i KAPPA-E režimski prijelaz.                                 | Sažeto u Slici 4.2.                |
| <b>Puni model / osnovna konfiguracija</b> | Usporedba punog modela i osnovne konfiguracije samo s neuronima.           | Sažeto u Slici 4.3. i Tablici 4.2. |
| <b>Komponentne ablacije</b>               | Bez okolišno posredovane modulacije; bez izravnog ulaza signalnih agenata. | Sažeto u Slici 4.4. i Tablici 4.3. |
| <b>Prostorna propagacija</b>              | $t_{50}$ , $t_{90}$ , radijus propagacije, karte vremena prvog šiljka.     | Sažeto u Slikama 4.5. i 4.6.       |
| <b>Režimi S1/S2/S3</b>                    | Usporedba režima i lezijska dinamika.                                      | Sažeto u Slikama 4.7.– 4.10.       |
| <b>Osjetljivost i robusnost</b>           | OAT, faktorski probir, veća mreža, plastičnost.                            | Sažeto u Slikama 4.11. i 4.12.     |
| <b>EEG/LANA</b>                           | EEG kontrast, smjerna podudarnost, permutacijska nul-usporedba.            | Sažeto u Slikama 4.13. i 4.14.     |

#### 9.4. Statistički izlazi usporedbe režima S1 i S2

Dodatak D prikazuje potpune statističke izlaze uparene usporedbe referentnog režima S1 i režima povećane ekscitabilnosti S2, izračunate prema postupku opisanom u odjeljku 3.8. Usporedbe se temelje na 50 uparenih slučajnih sjemena. Za svaku skupinu značajki navedeni su rang-biserijalna korelacija, Hodges–Lehmannova procjena medijanske razlike ( $S1 - S2$ ) s pripadnim 95 %-tnim intervalom pouzdanosti, Wilcoxonova p-vrijednost uparenog testa te Benjamini–Hochbergova q-vrijednost za kontrolu stope lažnih otkrića kroz svih 12 značajki.

Tablica 9.5. Uparena usporedba režima S1 i S2 na razini značajki

| Skupina značajki                       | r (rang-bis.) | Hodges–Lehmann $\Delta$ (S1–S2) | 95 % CI            | Wilcoxon p            | q (BH)                |
|----------------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Srednje polje E — RMS amplituda        | 1,000         | –6,1617                         | [–6,2929; –6,0240] | $1,78 \cdot 10^{-15}$ | $4,26 \cdot 10^{-15}$ |
| Srednje polje E — duljina linije       | 1,000         | –0,0060                         | [–0,0063; –0,0057] | $1,78 \cdot 10^{-15}$ | $4,26 \cdot 10^{-15}$ |
| Srednje polje E — spektralna entropija | 0,998         | 0,2496                          | [0,2350; 0,2633]   | $3,55 \cdot 10^{-15}$ | $7,11 \cdot 10^{-15}$ |
| Srednje polje E — niska snaga          | 0,969         | –0,0000                         | [–0,0001; –0,0000] | $6,59 \cdot 10^{-13}$ | $8,79 \cdot 10^{-13}$ |
| Srednje polje E — srednja snaga        | 0,969         | 0,0000                          | [0,0000; 0,0001]   | $6,59 \cdot 10^{-13}$ | $8,79 \cdot 10^{-13}$ |
| Srednje polje E — visoka snaga         | 1,000         | 0,0000                          | [0,0000; 0,0000]   | $1,78 \cdot 10^{-15}$ | $4,26 \cdot 10^{-15}$ |

|                               |       |         |                    |                       |                       |
|-------------------------------|-------|---------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Šiljci — RMS amplituda        | 1,000 | −4,7222 | [−4,9078; −4,5293] | $1,78 \cdot 10^{-15}$ | $4,26 \cdot 10^{-15}$ |
| Šiljci — duljina linije       | 1,000 | −1,3265 | [−1,4090; −1,2460] | $1,78 \cdot 10^{-15}$ | $4,26 \cdot 10^{-15}$ |
| Šiljci — spektralna entropija | 0,125 | 0,0336  | [−0,0571; 0,1114]  | 0,4490                | 0,4490                |
| Šiljci — niska snaga          | 0,980 | 0,1270  | [0,0987; 0,1595]   | $1,56 \cdot 10^{-13}$ | $2,68 \cdot 10^{-13}$ |
| Šiljci — srednja snaga        | 0,929 | −0,1137 | [−0,1414; −0,0875] | $2,99 \cdot 10^{-11}$ | $3,59 \cdot 10^{-11}$ |
| Šiljci — visoka snaga         | 0,310 | −0,0207 | [−0,0406; 0,0005]  | 0,0567                | 0,0619                |

*Napomena: Pozitivan  $r$  i Hodges–Lehmann  $\Delta$  označuju viši medijan u režimu S1, negativan u režimu S2. Interval pouzdanosti koji obuhvaća nulu upućuje na izostanak stabilne razlike (skupine „Šiljci — spektralna entropija” i „Šiljci — visoka snaga”).  $q$ -vrijednosti dobivene su Benjamini–Hochbergovim postupkom nad svih 12 istovremenih usporedbi.*