



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
Centro de Engenharia Elétrica e Informática  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Dissertação de Mestrado  
**Medidas de Informação em Neurônio Hodgkin-Huxley**

Mestranda  
Juliana Martins de Assis

Orientador  
Francisco Marcos de Assis, Dr.

Campina Grande — PB  
Maio — 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
Centro de Engenharia Elétrica e Informática  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

## Medidas de Informação em Neurônio Hodgkin-Huxley

Juliana Martins de Assis

Dissertação de Mestrado apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Campina Grande, em cumprimento às exigências para obtenção do Grau de Mestre em Ciências no Domínio da Engenharia Elétrica.

Área de concentração: Processamento de Informação

Linha de Pesquisa: Eletrônica e Telecomunicações

Dr. Francisco Marcos de Assis  
(Orientador)

Campina Grande — PB  
Maio — 2021

A848m Assis, Juliana Martins de.  
Medidas de informação em neurônio Hodgkin-Huxley / Juliana  
Martins de Assis. – Campina Grande, 2021.  
40 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Universidade  
Federal de Campina Grande, Centro de Engenharia Elétrica e  
Informática, 2021.

"Orientação: Prof. Dr. Francisco Marcos de Assis".

Referências.

1. Processamento de Informação. 2. Neurônio Hodgkin-Huxley.  
3. Informação Mútua. 4. Distância de Kullback-Leibler. 5. Eletrônica e  
Telecomunicações. I. Assis, Francisco Marcos de. II. Título.

CDU 621.39(043)

**Medidas de Informação em Neurônio Hodgkin-Huxley**

**JULIANA MARTINS DE ASSIS**

**DISSERTAÇÃO APROVADA EM 24/05/2021**

**FRANCISCO MARCOS DE ASSIS, Dr., UFCG**  
**Orientador(a)**

**RAIMUNDO CARLOS SILVÉRIO FREIRE, Dr., UFCG**  
**Examinador(a)**

**EANES TORRES PEREIRA, Dr., UFCG**  
**Examinador(a)**

**BRUNO BARBOSA ALBERT, D.Sc., UFCG**  
**Examinador(a)**

**CAMPINA GRANDE - PB**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
POS-GRADUACAO EM ENGENHARIA ELETRICA  
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitario, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

## REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

1. **ATA DA DEFESA PARA CONCESSÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA, REALIZADA EM 24 DE MAIO DE 2021 (Nº 721)**

CANDIDATO(A): **JULIANA MARTINS DE ASSIS**. COMISSÃO EXAMINADORA: FRANCISCO MARCOS DE ASSIS, Dr., UFCG, Orientador(a), RAIMUNDO CARLOS SILVÉRIO FREIRE, Dr., UFCG, EANES TORRES PEREIRA, Dr., UFCG, BRUNO BARBOSA ALBERT, D.Sc., UFCG. TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Medidas de Informação em Neurônio Hodgkin-Huxley. HORA DE INÍCIO: **14h00** – LOCAL: **Sala Virtual, em virtude da suspensão de atividades na UFCG decorrente do coronavírus e e de conformidade com o Art. 8º da PORTARIA PRPG/GPR Nº 003, DE 18 DE MARÇO DE 2020**). Em sessão pública, após exposição de cerca de 45 minutos, o(a) candidato(a) foi arguido(a) oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo demonstrado suficiência de conhecimento e capacidade de sistematização, no tema de sua dissertação, obtendo conceito APROVADO. Face a aprovação, declara o(a) presidente da Comissão, achar-se o(a) examinando(a), legalmente habilitado(a) a receber o Grau de Mestre em Engenharia Elétrica, cabendo a Universidade Federal de Campina Grande, como de direito, providenciar a expedição do Diploma, a que o(a) mesmo(a) faz jus. Na forma regulamentar, foi lavrada a presente ata, que é assinada por mim, ÂNGELA DE LOURDES RIBEIRO MATIAS, e os membros da Comissão Examinadora presentes. Campina Grande, 24 de Maio de 2021.

ÂNGELA DE LOURDES RIBEIRO MATIAS  
Secretária

FRANCISCO MARCOS DE ASSIS, Dr., UFCG  
Orientador

RAIMUNDO CARLOS SILVÉRIO FREIRE, Dr., UFCG  
Examinador Interno

BRUNO BARBOSA ALBERT, D.Sc., UFCG  
Examinador Interno

EANES TORRES PEREIRA, Dr., UFCG  
Examinador Externo

JULIANA MARTINS DE ASSIS  
Candidata

## 2 - APROVAÇÃO

2.1. Segue a presente Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata **JULIANA MARTINS DE ASSIS**, assinada eletronicamente pela Comissão Examinadora acima identificada.

2.2. No caso de examinadores externos que não possuam credenciamento de usuário externo ativo no SEI, para igual assinatura eletrônica, os examinadores internos signatários **certificam** que os examinadores externos acima identificados participaram da defesa da dissertação e tomaram conhecimento do teor deste documento.



Documento assinado eletronicamente por **ANGELA DE LOURDES RIBEIRO MATIAS, SECRETÁRIO (A)**, em 25/05/2021, às 10:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **FRANCISCO MARCOS DE ASSIS, PROFESSOR 3 GRAU**, em 25/05/2021, às 11:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **RAIMUNDO CARLOS SILVERIO FREIRE, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 25/05/2021, às 11:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO BARBOSA ALBERT, PROFESSOR 3 GRAU**, em 25/05/2021, às 23:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **EANES TORRES PEREIRA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 01/06/2021, às 18:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Martins de Assis, Usuário Externo**, em 02/06/2021, às 10:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **1476815** e o código CRC **10B36A8D**.

# Resumo

Este trabalho visa elucidar, por meio da teoria da informação, como ocorre o processamento de informação em neurônios, células fundamentais para a sobrevivência e evolução dos seres vivos no reino animal. Em particular, utiliza-se o modelo de neurônio Hodgkin-Huxley, que é um dos modelos mais acurados para a atividade neuronal, e duas medidas de informação: a distância de Kullback-Leibler e a informação mútua. O neurônio é modelado como um canal de comunicação, cuja entrada seria o par de parâmetros de média e desvio padrão da corrente sináptica, e cuja saída se dá de duas maneiras distintas: intervalo entre potenciais de ação ou número de potenciais de ação em uma janela temporal fixa (taxa). A distância de Kullback-Leibler é utilizada para observar as distâncias entre as distribuições de respostas neuronais, avaliando como o neurônio diferencia entradas diferentes. Observou-se que o neurônio discrimina melhor entradas de maior intensidade por meio do intervalo entre potenciais de ação. Por outro lado, entradas de menor intensidade são melhor discriminadas através da taxa de potenciais de ação em uma janela temporal fixa. A informação mútua é utilizada para medir a dependência entre a entrada neuronal e as saídas da atividade neuronal, revelando a complementaridade das saídas de taxa de potenciais de ação e de intervalo entre potenciais de ação.

**Palavras-chaves:** Neurônio Hodgkin-Huxley, Informação mútua, Distância de Kullback-Leibler.

# Abstract

The aim of this dissertation is to clarify information processing in neurons, which are fundamental cells for animal survival and evolution, by means of information theory. In order to address this problem, we used Hodgkin-Huxley model, one of the most accurate neuronal models and two information measures: Kulback-Leibler distance and mutual information. Also, we model the neuron as a communication channel, where the input is the pair of parameters, mean and standard deviation, of a synaptic current. The output of this channel may be interspike interval or the number of spikes in a fixed time window (rate). Kullback-Leibler distance addresses how the neuron discriminates different inputs. Kullback-Leibler distance estimates revealed that the neuron better discriminates high intensity inputs using interspike interval as output, and low intensity inputs using rate as output. Moreover, mutual information measured dependency between neuronal input and neuronal activity output, revealing a complementary action between interspike interval and rate of spikes as outputs.

**Keywords:** Hodgkin-Huxley Neuron, Mutual Information, Kullback-Leibler Distance.



# Sumário

<b>Sumário</b>		<b>8</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>Organização do Texto</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>O Modelo Hodgkin-Huxley</b>	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>O Canal de Comunicação Neuronal</b>	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Medidas de Informação e Estimadores</b>	<b>16</b>
2.3.1	Distância de Kullback-Leibler	16
2.3.2	Informação Mútua	17
2.3.2.1	Estimador de Ross	17
2.3.2.2	Estimador <i>Plug-in</i>	19
<b>3</b>	<b>ANÁLISE EXPLORATÓRIA</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>ISIs</b>	<b>20</b>
<b>3.2</b>	<b>Taxas</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>ESTIMATIVAS DE INFORMAÇÃO</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Distâncias de Kullback-Leibler</b>	<b>26</b>
4.1.1	Distâncias de Kullback-Leibler entre Distribuições Normais	27
4.1.2	Distâncias de Kullback-Leibler entre Distribuições de Poisson	30
4.1.3	Estimativas de Distâncias de Kullback-Leibler na Saída Neuronal	31
<b>4.2</b>	<b>Estimativas de Informação Mútua</b>	<b>33</b>
4.2.1	Discussão	33
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>36</b>
<b>A</b>	<b>PROGRAMAS</b>	<b>39</b>
<b>A.1</b>	<b>Programa para simular neurônio Hodgkin-Huxley</b>	<b>39</b>
<b>A.2</b>	<b>Programa para filtragem (média móvel)</b>	<b>40</b>
<b>A.3</b>	<b>Programa para armazenar ISIs</b>	<b>40</b>

<b>A.4</b>	<b>Programa para estimar informação mútua (caso misto) . . . . .</b>	<b>40</b>
<b>A.5</b>	<b>Programa para estimar entropia (<i>plug-in</i>) . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>A.6</b>	<b>Programa para estimar distância de Kullback-Leibler . . . . .</b>	<b>42</b>
<b>B</b>	<b>LISTA DE PUBLICAÇÕES DO MESTRADO . . . . .</b>	<b>43</b>

# 1 Introdução

Os neurônios são as células responsáveis pelo sensoriamento do ambiente, assim como pelo comando das respostas do corpo ao ambiente, dentre diversas outras habilidades<sup>1</sup>, que possibilitaram a sobrevivência e evolução dos animais. Muitos artigos de pesquisa calculam a informação presente em neurônios com diferentes propósitos e de diferentes atributos da atividade neuronal. Como as distribuições de probabilidade dos atributos da atividade neuronal são em geral desconhecidas, este cálculo é feito por meio de estimativas. Por exemplo, a estimação de informação mútua em córtex auditivo primário de ratos anestesiados revelou que as amplitudes dos potenciais de campo local trazem mais informação sobre estímulo auditivo de que as amplitudes de potenciais pós-sinápticos<sup>2</sup>. Wang *et al.* estimaram informação no córtex visual de macacos adultos e jovens, chegando à conclusão de que há menos informação visual nos macacos jovens de que nos macacos adultos<sup>3</sup>. Darbin *et al.* estimaram entropia nos neurônios, uma medida intimamente relacionada à informação, e sua ligação à condição de doença de Parkinson em ratos<sup>4</sup>.

As pesquisas citadas acima lidam com registros eletrofisiológicos. Há também artigos que exploram taxas de informação em neurônios simulados. Por exemplo, Zador estima taxas de informação mútua entre trens de potenciais de ação (*spikes*) de neurônios conectados a um único neurônio e o intervalo entre *spikes* (ISI, sigla em inglês para *interspike interval*) deste único neurônio, usando modelos de neurônio *integrate-and-fire*<sup>5</sup>. Outra abordagem para modelar a atividade neuronal foi usada por Ikeda, que utilizou a teoria de probabilidade para modelar o ISI. Através da distribuição gama, Ikeda encontrou valores para a capacidade de um único neurônio disparando potenciais de ação (a capacidade é uma medida também associada ao conceito de informação)<sup>6</sup>.

A teoria de sistemas dinâmicos também descreve a atividade neuronal, como revelado por Hodgkin e Huxley<sup>7</sup>. Um sistema dinâmico consiste em um conjunto de variáveis que descrevem seu estado e uma lei que descreve a evolução dessas variáveis de estado no tempo. Como o estado do sistema evolui depende de suas entradas e do estado no momento anterior<sup>8</sup>. O modelo do neurônio Hodgkin-Huxley descreve a atividade média de canais de íons através de um sistema de equações diferenciais, provendo uma descrição determinística da dinâmica neuronal<sup>8, 9</sup>. Moujahid *et al.* estimaram as taxas de informação entre trens de *spikes* de neurônios Hodgkin-Huxley, considerando sinapses elétricas<sup>10</sup>. Yue *et al.* também estimaram taxas de informação usando o modelo Hodgkin-Huxley, mas no contexto de autapses<sup>11</sup> (autapses consistem em sinapses em que os dendritos de um neurônio estão ligados ao seu próprio corpo celular). Recentemente, Choudhary *et al.* estimaram entropia em trens de

*spikes* de neurônios Hodgkin-Huxley através da modificação de sua condutância sináptica<sup>12</sup>.

Apesar das diversas abordagens citadas para a investigação do neurônio de Hodgkin-Huxley, não foi encontrada na literatura um enfoque na modelagem do neurônio de Hodgkin-Huxley como um canal de comunicação, com uma entrada externa e cuja saída seja a atividade neuronal. Sabe-se que o modelo de canal de comunicação é muito versátil, devido à sua simplicidade e diversas aplicações, tradicionalmente em engenharia. A teoria da informação, em particular, elaborada por Shannon<sup>13</sup> em 1948, estabelece as medidas essenciais para quantificar a informação oriunda de uma fonte, os limites de como esta informação pode ser transmitida em um meio, além da maneira pela qual ela pode ser recuperada pelo receptor. São notáveis e conhecidas as contribuições da teoria da informação em diversas áreas, como probabilidade e estatística, física e computação<sup>14</sup>. Outras contribuições desta teoria, aparentemente inusitadas, estão presentes em áreas relacionadas à biologia, tais quais genética<sup>15</sup>, neurociências<sup>16</sup> e medicina<sup>17</sup>.

Portanto, considerando a versatilidade do modelo de canal de comunicação de Shannon, o fato de que o neurônio é a unidade básica de processamento de informação do tecido nervoso e o fato de que o modelo de Hodgkin-Huxley é o modelo computacional quantitativo mais bem sucedido em neurociências<sup>18, 8</sup>, o presente trabalho visa preencher essa lacuna na literatura científica. Ressalta-se que esta contribuição científica é diversa das aplicações tradicionais de engenharia, em que se conhecem os símbolos a serem transmitidos, os códigos que podem ser utilizados e o mapeamento aleatório do canal. A abordagem proposta aqui inclui a interpretação do que seria a entrada e do que seria a saída do neurônio, além do uso de estimadores de informação mútua que corroborem com a hipótese de transferência de informação com a modelagem utilizada.

## 1.1 Objetivos

Esta dissertação visou caracterizar o neurônio de Hodgkin-Huxley através de medidas de informação. Em particular, estas medidas consistem em distâncias de Kullback-Leibler e informação mútua. As estimativas de distância de Kullback-Leibler visam observar como se dá a discriminação de diferentes entradas na saída da atividade neuronal. Além disso, objetivou-se interpretar o neurônio de Hodgkin-Huxley como um canal de comunicação, em termos de suas taxas de informação. Esta interpretação permite elucidar os mecanismos básicos presentes nos animais para a transferência de informação, que habilitaram sua sobrevivência e evolução na natureza. O conhecimento destas taxas de informação pode contribuir com pesquisas em neurociências, haja visto que o neurônio é a célula fundamentalmente responsável pelo processamento de informações no sistema nervoso. Além disso, o modelo de neurônio

Hodgkin-Huxley é um dos modelos computacionais que mais se aproximam da atividade de neurônios reais.

## 1.2 Organização do Texto

Além deste capítulo introdutório, esta dissertação apresenta os seguintes capítulos. O Capítulo 2 indica a fundamentação teórica e a metodologia utilizada na dissertação. O Capítulo 3 faz uma primeira análise exploratória dos dados obtidos por simulação, por meio de medidas resumo e gráficos que indicam a distribuição de frequências das saídas da atividade neuronal simulada. O Capítulo 4 indica os resultados obtidos das estimativas de medida de informação, além da discussão destes resultados. Finalmente, o Capítulo 5 promove as conclusões obtidas nesta dissertação. Além dos capítulos indicados, a dissertação apresenta o Apêndice A, com os programas utilizados para obtenção dos resultados e o Apêndice B, indicando as publicações obtidas durante este mestrado.

## 2 Fundamentação Teórica

Este Capítulo fornece a fundamentação teórica necessária nesta dissertação. Primeiramente, na Seção 2.1 o modelo Hodgkin-Huxley é descrito. Já na Seção 2.2, o modelo neuronal de canal de comunicação é descrito. Finalmente, na Seção 2.3, as medidas de informação e os estimadores utilizados nesta dissertação são descritos.

### 2.1 O Modelo Hodgkin-Huxley

Para compreender o modelo Hodgkin-Huxley da atividade neuronal, é necessário fazer algumas considerações. Em primeiro lugar, é necessário saber que no tecido nervoso tanto o meio intra como o meio extracelular apresentam íons que podem se deslocar para dentro ou para fora dos neurônios através de canais presentes na membrana neuronal. O movimento dos íons se dá devido às forças de difusão e elétrica para cada íon. O potencial de Nernst de um íon é o potencial da membrana que equilibra estas forças para o íon <sup>8</sup>.

Hodgkin e Huxley elaboraram o modelo computacional quantitativo mais bem sucedido em neurociências e receberam um prêmio nobel por isto<sup>18, 8</sup>. Este modelo ajustou as medições das mudanças da condutância da membrana neuronal de um molusco a um conjunto de equações empíricas. Estas equações empíricas descrevem completamente as variações nas condutâncias dos íons de sódio ( $Na^+$ ) e potássio ( $K^+$ ) como funções do potencial da membrana e do tempo <sup>18</sup>.

As equações do modelo de neurônio Hodgkin-Huxley<sup>8</sup> são apresentadas nas equações 2.1, 2.2, 2.3 e 2.4.

$$C \frac{dV}{dt} = I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \quad (2.1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (2.4)$$

Neste sistema de equações diferenciais,  $V$  é o potencial da membrana,  $C = 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  é a capacitância da membrana neuronal por unidade de área,  $I$  é a corrente sináptica ou corrente injetada por unidade de área,  $\bar{g}_K = 36 \text{ mS}/\text{cm}^2$  é a condutância máxima dos canais de potássio por unidade de área,  $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS}/\text{cm}^2$  é a condutância máxima dos canais de sódio por unidade de área,  $g_L = 0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$  é a condutância por unidade de área da corrente

de vazamento (que carrega principalmente íons de cloro,  $Cl^-$ ). As variáveis de estado  $n$ ,  $m$  e  $h$  são variáveis de ativação/inativação de portão, e  $\alpha_m$ ,  $\alpha_n$ ,  $\alpha_h$ ,  $\beta_m$ ,  $\beta_n$  e  $\beta_h$  são funções do potencial da membrana  $V$ :

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(10 - V)}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1}, \quad (2.5)$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right), \quad (2.6)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(25 - V)}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1}, \quad (2.7)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right), \quad (2.8)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right), \quad (2.9)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1}. \quad (2.10)$$

Estas equações são utilizadas com um potencial de membrana deslocado de 65 mV. Tipicamente, o potencial elétrico dentro de um neurônio está a cerca de -65 mV do potencial elétrico no meio extracelular, de modo que o potencial de repouso da membrana nestas equações é  $V \approx 0$ . Além disso, os termos  $E_K$ ,  $E_{Na}$  e  $E_L$  indicam os potenciais de Nernst deslocados para os íons de potássio, de sódio e, em essência, de cloro, respectivamente. Os valores deslocados para  $E_K$ ,  $E_{Na}$  e  $E_L$  são -12 mV, 115 mV e 10,6 mV, respectivamente (obtidos da referência<sup>10</sup>).

## 2.2 O Canal de Comunicação Neuronal

O modelo clássico de canal de comunicação é ilustrado na Figura 1. Apesar de ter sido proposto no contexto de engenharia de comunicações, este modelo se revelou como bastante flexível para diversas outras aplicações. O emissor ou fonte ( $S$ ) escolhe uma mensagem  $M$  de um conjunto de mensagens, de acordo com alguma medida de probabilidade. O codificador ( $E$ ) mapeia a mensagem  $M$  em um bloco de símbolos  $X^n = (X_1, \dots, X_n)$  chamado de palavra-código. Os símbolos da palavra-código são transmitidos sequencialmente através do canal de comunicação. O conjunto de todas as palavras-código define um código, que em muitas aplicações apresenta sua própria estrutura algébrica.

Os símbolos da palavra-código são escolhidos de um conjunto chamado alfabeto do código, denotado por  $\mathcal{X}$ . O módulo rotulado como  $C$  na Figura 1 modela a presença de perturbações

ou restrições impostas às palavras-código ao longo do meio de transmissão. Exemplos de tais perturbações seriam interferência, ruído e distorções. O símbolo  $W(Y^n | X^n)$  indica um mapeamento aleatório do conjunto de palavras-código de entrada (o código) a um conjunto de palavras-código de saída. Em muitos casos esse mapeamento pode ser descrito por uma matriz cujas entradas são probabilidades condicionadas. As linhas são indexadas por palavras-código enviadas  $x^n$  e as colunas são indexadas pelas palavras recebidas  $y^n$ .

$$W_{x^n, y^n} = \Pr[Y^n = y^n | X^n = x^n]. \quad (2.11)$$

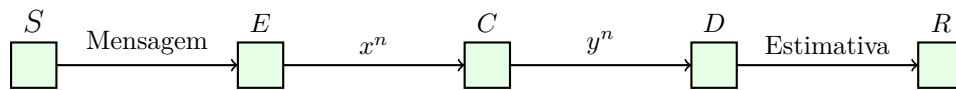


Figura 1 – Modelo de canal de comunicação genérico.

Para obter taxas de informação, é necessário estabelecer o que é a entrada e o que é a saída do canal de comunicação, que nesta dissertação é um neurônio Hodgkin-Huxley. Mainen e Sejnowski<sup>19</sup> indicaram que a integração de muitas correntes sinápticas independentes fluem para dentro do neurônio de maneira similar a uma entrada gaussiana no soma (também chamado de corpo celular, região do neurônio que abriga seu núcleo). De acordo com esta observação, neste trabalho pares de média e desvio padrão de correntes gaussianas sinápticas são a entrada deste canal de comunicação. Apesar do fato de que este par de parâmetros constitui uma variável aleatória bidimensional contínua (assume valores em um conjunto não enumerável do plano euclidiano), neste trabalho, a fim de simplificação, considera-se o par de parâmetros como uma variável aleatória bidimensional discreta, assumindo um número finito de valores.

Em neurociências, geralmente se consideram dois tipos principais de atividade neuronal. O primeiro tipo seria a atividade da taxa de *spikes*, que considera o número observado de *spikes* em uma janela temporal fixa. Já o segundo tipo de atividade seria o ISI<sup>6</sup>. Assim, a saída do canal de comunicação foi modelada de duas maneiras, a saber: o número observado de *spikes* em uma janela temporal fixa ou o ISI. A Figura 2 ilustra a modelagem feita. Serão feitas estimativas de informação mútua entre entrada e saída. Além disso, as distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições de entrada  $\phi$  serão calculadas analiticamente, em função do par de parâmetros de entrada. Já para a saída, as distâncias de Kullback-Leibler serão calculadas através das estimativas de distribuições de saída  $\hat{p}$  (observadas também em função do par de parâmetros de entrada).



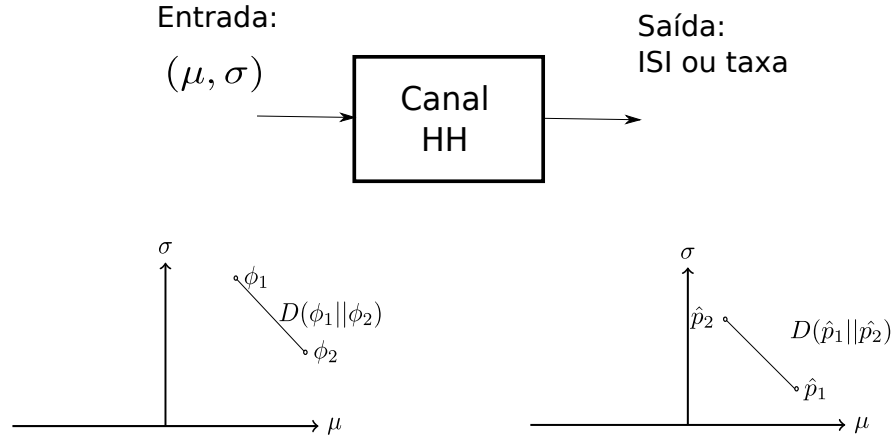


Figura 2 – Modelo do neurônio Hodgkin-Huxley como canal de comunicação.

## 2.3 Medidas de Informação e Estimadores

A informação é um conceito abrangente, envolvendo diversas medidas, tais quais entropia, entropia condicional, informação mútua, informação direcional, dentre outras. No contexto deste trabalho, o foco será dado em duas medidas: a distância de Kullback-Leibler e a informação mútua (que é um caso particular da Kullback-Leibler).

### 2.3.1 Distância de Kullback-Leibler

A distância de Kullback-Leibler entre duas funções massa de probabilidade  $p_X(x)$  e  $q_X(x)$  é definida como <sup>14</sup>

$$\begin{aligned} D(p_X||q_X) &= \sum_{x \in \mathcal{X}} p_X(x) \log \frac{p_X(x)}{q_X(x)} \\ &= \mathbb{E}_{p_X} \log \frac{p_X(x)}{q_X(x)}. \end{aligned} \quad (2.12)$$

Nesta definição, utilizam-se as convenções  $0 \log \frac{0}{0} = 0$ ,  $p \log \frac{p}{0} = \infty$  e  $0 \log \frac{0}{q} = 0$ . Portanto, se houver qualquer símbolo do alfabeto de  $X$ ,  $\mathcal{X}$ , tal que  $p_X(x) > 0$  e  $q_X(x) = 0$ , então  $D(p_X||q_X) = \infty$ . Outras propriedades interessantes da distância de Kullback-Leibler são que ela é sempre não negativa e que ela é nula se e somente se  $p_X = q_X$ . Apesar do nome, a distância de Kullback-Leibler não é uma métrica porque não é simétrica nem respeita a desigualdade triangular. De toda maneira, a distância de Kullback-Leibler é uma medida da distância entre as duas distribuições  $p_X$  e  $q_X$  e é adequada para tirar conclusões nesta dissertação (e em muitas outras aplicações).

O método utilizado aqui para estimar a distância de Kullback-Leibler, quando a variável aleatória for contínua, será o método do histograma. Ou seja, divide-se o espaço de observações da variável aleatória contínua em intervalos e computa-se a frequência relativa de realizações dentro daquele intervalo. A frequência relativa é então utilizada no funcional da distância de Kullback-Leibler.

### 2.3.2 Informação Mútua

A informação mútua mede dependência entre duas variáveis aleatórias  $X$  e  $Y$ , constituindo uma distância de Kullback-Leibler entre a distribuição conjunta  $f_{XY}(x, y)$  e a distribuição produto de  $f_X(x)$  e  $f_Y(y)$ :

$$I(X; Y) = \mathbb{E} \log \left( \frac{f_{XY}(x, y)}{f_X(x)f_Y(y)} \right). \quad (2.13)$$

A informação mútua  $I(X; Y)$  é zero se e somente se  $X$  e  $Y$  são variáveis independentes, seja para o caso de variáveis aleatórias discretas ou contínuas <sup>14</sup>. Uma identidade para a informação mútua é:

$$I(X; Y) = H(Y) - H(Y|X), \quad (2.14)$$

em que  $H(Y)$  é a entropia de  $Y$ , se  $Y$  for uma variável aleatória discreta, ou a entropia diferencial, se  $Y$  for uma variável aleatória contínua. Analogamente,  $H(Y|X)$  é a entropia condicionada ou entropia diferencial condicionada <sup>14</sup>.

Como mencionado anteriormente, a entrada  $X$  neste trabalho é o par de parâmetros média e desvio padrão  $(\mu, \sigma)$ . Este par age aqui como uma variável aleatória discreta, repetida em várias realizações do processo  $V$ . Por outro lado, a saída observada do canal pode ser uma variável aleatória contínua (ISI) ou uma variável aleatória discreta (número de *spikes* observados em uma janela temporal fixa).

Há muitos métodos para estimar informação mútua quando as distribuições subjacentes de  $X$  e  $Y$  são desconhecidas. Nesta dissertação, quando estima-se informação mútua no caso misto, ou seja, entre uma variável aleatória discreta e outra contínua, utiliza-se o método proposto por Ross <sup>20</sup>. Além disso, quando estima-se informação mútua quando ambas variáveis aleatórias são discretas, utiliza-se o método *plug-in* <sup>21</sup>.

#### 2.3.2.1 Estimador de Ross

O estimador de Ross é baseado no estimador de informação mútua proposto por Kraskov *et al.*, que por sua vez baseia-se no estimador de Kozachenko e Leonenko <sup>22</sup> para entropia diferencial. O estimador de Ross é baseado na contagem de vizinhos de amostras da

variável aleatória contínua e apresenta desempenho superior sobre métodos baseados em histograma. A acurácia e velocidade dos estimadores de medidas de informação têm sido objeto de pesquisas<sup>23</sup>.

De posse do estimador de Kozachenko e Leonenko para estimar  $H(Y)$  na equação (2.14), torna-se necessário um estimador para a entropia condicional de  $Y$  dado  $X$ , ou seja, para  $H(Y|X)$ . Isto é feito fixando-se o parâmetro de número de vizinhos  $k$  para a estimativa  $H(Y|X)$  e ajustando-se o parâmetro de número de vizinhos para a estimativa  $H(Y)$  de acordo com a amostra observada, de modo a reduzir o viés da estimativa.

A Figura 3 ilustra como é feita a escolha do vizinho. Na linha superior, exemplos de distribuições condicionadas  $f_{Y|X}(y|x)$ , em que  $X$  é a variável discreta assumindo 3 valores simbolizados pelas curvas azul, vermelha e verde. Na linha do meio, um conjunto de pares de dados  $(X, Y)$ , em que os valores de  $Y$  são representados pela posição dos pontos no eixo  $y$  e os valores de  $X$  são representados pelas cores destes pontos. Na linha inferior, mostra-se o ponto  $n$  analisado indicado por uma seta vertical e o 2º vizinho mais próximo (dado que o valor de  $X$  é “vermelho”). Utilizando  $k = 2$ , percebe-se que o 2º vizinho de  $n$  na linha inferior é o 4º na linha do meio, que considera todos os valores de  $X$ . Linhas tracejadas mostram a distância  $\delta_n$  do ponto  $n$  ao 2º vizinho. Neste exemplo,  $N = 10$ ,  $k = 2$  e, para este ponto  $n$ ,  $N_{X_n} = 4$  e  $j_n = 4$  (incluindo o vizinho à distância  $\delta_n$ ).

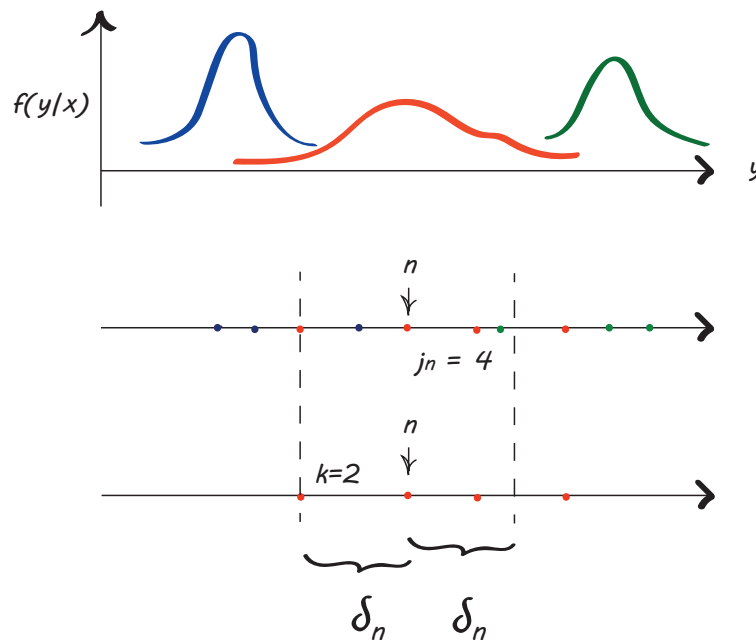


Figura 3 – Ilustração do estimador de Ross.

O estimador usa, para cada ponto  $n$  correspondente a uma realização conjunta de  $(X, Y)$ , a distribuição das distâncias do  $k$ -ésimo vizinho mais próximo da variável contínua, para um

dado valor da variável discreta (equação 2.15):

$$\hat{I}_n = \psi(N) - \psi(N_{X_n}) + \psi(k) - \psi(j_n). \quad (2.15)$$

$N$  é o tamanho da amostra,  $N_{X_n}$  é o número de pontos para os quais a variável discreta é  $X = x_n$ ,  $k$  é o número escolhido de vizinhos e  $\psi$  é a função digama (que é a primeira derivada do logaritmo da função gama<sup>24</sup>). O termo  $j_n$  corresponde ao número de pontos a uma distância dada pelo  $k$ -ésimo vizinho de  $n$  dentre os pontos  $N_{X_n}$ . A estimativa de informação mútua é obtida pelo cálculo da média de  $\hat{I}_n$  sobre toda a amostra:

$$\hat{I}(X; Y) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \hat{I}_n \quad (2.16)$$

O parâmetro número de vizinhos para as simulações adotado nesta proposta foi  $k = 3$ , conforme sugerido nas referências<sup>25, 20</sup>.

### 2.3.2.2 Estimador *Plug-in*

Para o caso de variáveis aleatórias discretas, o método mais direto de se estimar medidas de informação, em particular a informação mútua, é chamado de *plug-in*. O método *plug-in* consiste em computar as frequências relativas dos eventos e atribuir estas frequências às distribuições de probabilidades. Em seguida, essas estimativas de funções de massa de probabilidade são utilizadas nos funcionais das medidas de informação, de modo a obter estimativas de informação.

Formalmente, dada uma amostra  $(X^N, Y^N)$  do processo conjunto, a frequência relativa do par  $(a, b)$  na amostra é <sup>21</sup>:

$$\hat{P}_{XY,N}(a, b) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \mathbb{I}_{\{X=a, Y=b\}}, \quad (2.17)$$

em que  $\mathbb{I}$  é a função indicadora do evento entre chaves. As probabilidades marginais de  $X$  e  $Y$  são encontradas de maneira análoga.

## 3 Análise Exploratória

Neste capítulo apresenta-se uma análise exploratória dos ISIs e das taxas obtidas, a fim de caracterizar esses atributos neuronais por meio de medidas resumo e gráficos. Para tanto, o primeiro passo foi calibrar os pares de parâmetros de uma distribuição gaussiana de corrente sináptica que reproduz atividade neuronal. Na literatura científica, são reportados valores menores que 1 *spike/s* a várias dezenas de *spikes/s* no córtex<sup>26</sup>. Em particular, para os seres humanos conscientes, o valor de 40 *spikes/s* é tipicamente observado<sup>27</sup>. Nas simulações feitas, utilizou-se uma única janela temporal de 50 s, para cada par de parâmetros. Em todos os casos não se considerou o intervalo para o primeiro *spike* como um ISI.

### 3.1 ISIs

Foram utilizados os valores para média de  $\mu \in \{0, 1, 2\} \mu\text{A}/\text{cm}^2$  e os valores para desvio padrão de  $\sigma \in \{15, 25, 35\} \mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Funções amostras dos processos aleatórios correspondentes ao potencial da membrana neuronal, para cada par de média e desvio padrão utilizados, são ilustrados na Figura 4, em uma janela de 500 ms. Utilizou-se um passo temporal de  $\Delta t = 0,01$  ms (o método de Euler foi utilizado para aproximação numérica<sup>8</sup>). O potencial da membrana mostrado foi previamente filtrado utilizando um filtro de média móvel, que tomou 200 valores para realizar a filtragem.

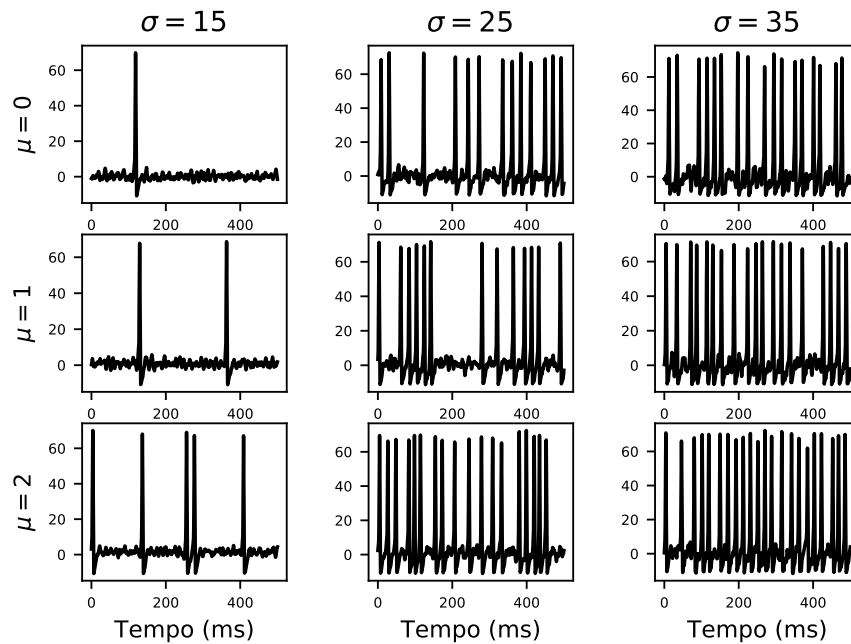


Figura 4 – Realizações de potencial da membrana, em mV, para diferentes pares de média e desvio padrão da corrente sináptica.

A Tabela 1 indica o valor médio para os ISIs em cada cenário. O ISI médio sobre todas as realizações e pares de parâmetros foi 43 ms, sendo registrado entre instantes de tempo em que  $V$  estava ascendendo e alcançava 35 mV, como reportado na literatura<sup>27</sup>.

Tabela 1 – Valores médios para ISIs (em ms)

$\mu/\sigma$	15	25	35
0,0	366,01	49,67	30,25
1,0	186,27	39,26	26,77
2,0	101,19	31,73	23,05

A Figura 5 ilustra um boxplot para os ISIs obtidos. Observa-se que a distribuição obtida dos ISIs é extremamente assimétrica e contém diversos valores atípicos. Outro modo de observar isto se dá através do histograma da Figura 6, que apresenta 8 intervalos espaçados de maneira não uniforme: de 0 a 5 ms, de 5 a 10 ms, de 10 a 25 ms, de 25 a 50ms, de 50 a 100 ms, de 100 a 250 ms, de 250 a 500 ms, e de 500 a 2000 ms.

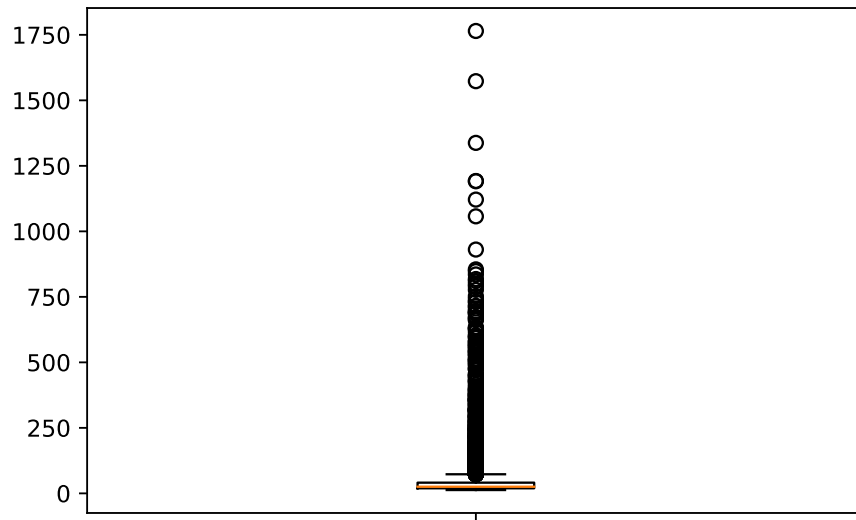


Figura 5 – Boxplot dos ISIs obtidos para todas as médias e desvios padrão usados (tempo em ms).

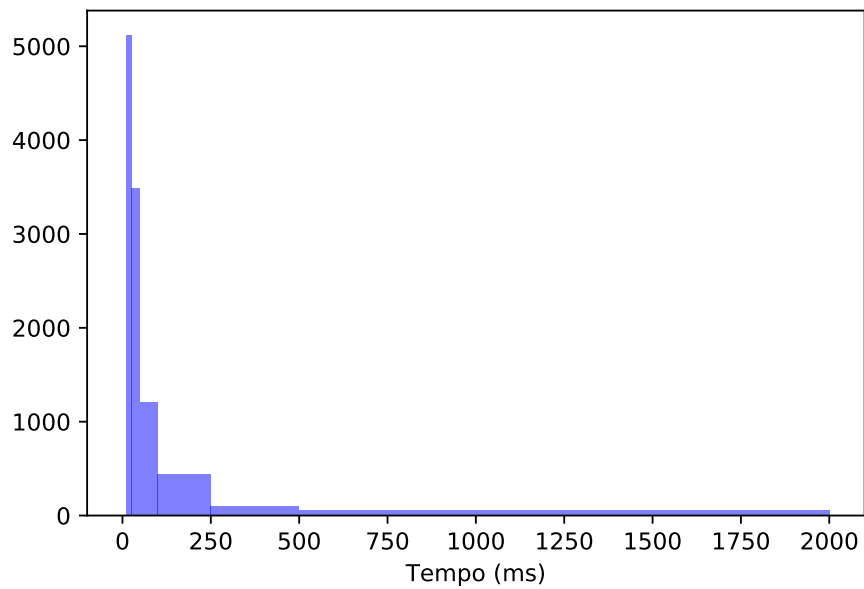


Figura 6 – Histogramas dos ISIs obtidos para todas as médias e desvios padrão usados.

É possível observar também as distribuições empíricas dos ISIs para cada valor de entrada

de parâmetros, como ilustrado na Figura 7. Observa-se que, visualmente, as distribuições se aproximam à distribuição gama, conforme reportado na literatura<sup>28</sup>. Observa-se também que, conforme o par de parâmetros de entrada se modifica, as distribuições de saída dos ISIs também se alteram.

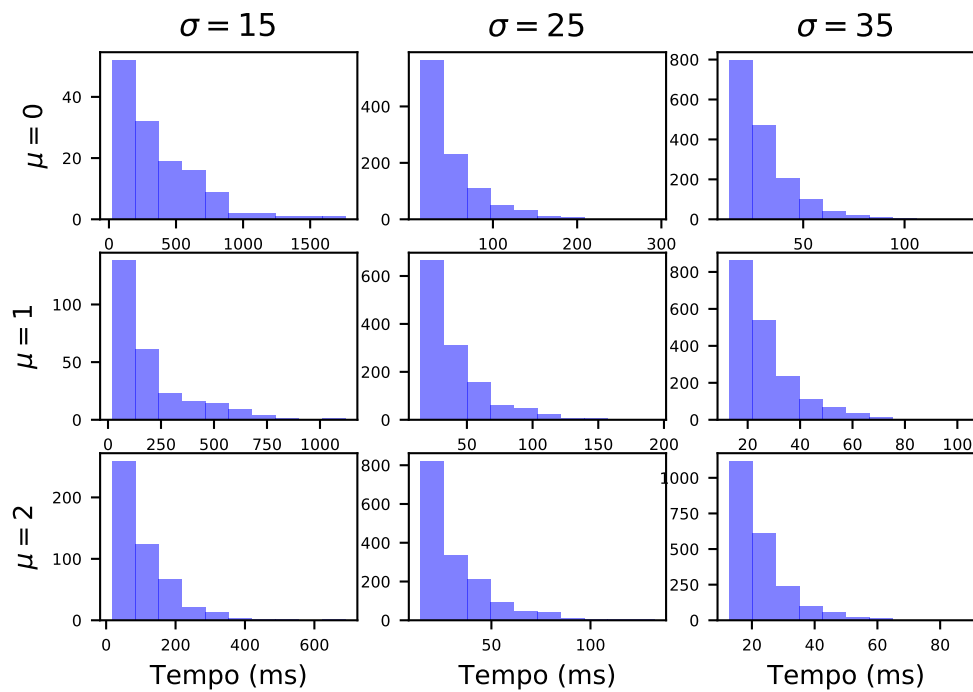


Figura 7 – Histogramas dos ISIs obtidos, isoladamente, para cada média e desvio padrão usados.

### 3.2 Taxas

Utilizando os mesmos parâmetros de média e desvio padrão utilizados na Seção 3.1, obteve-se a Tabela 2, que indica o valor médio para as taxas em cada cenário. A taxa média sobre todas as realizações e pares de parâmetros foi de 23,19 *spikes/s*.

Tabela 2 – Valores médios para taxas de *spikes* (em *spikes/s*).

$\mu/\sigma$	15	25	35
0,0	2,72	20,14	33,06
1,0	5,36	25,48	37,36
2,0	9,86	31,52	43,40



Observando os valores médios de taxa de *spikes* por segundo, é interessante notar que o neurônio de Hodgkin-Huxley apresenta atividade mais intensa (em termos de taxa de *spikes* por segundo) em função do desvio padrão da corrente sináptica de que de seu parâmetro de corrente sináptica média (ao menos com os valores testados).

É possível observar também a distribuição de *spikes* por janela temporal de amplitude igual ao ISI médio (43 ms), na Figura 8. Observamos que o número de *spikes* por janela de 43 ms varia entre 0, 1, 2 ou 3 *spikes*.

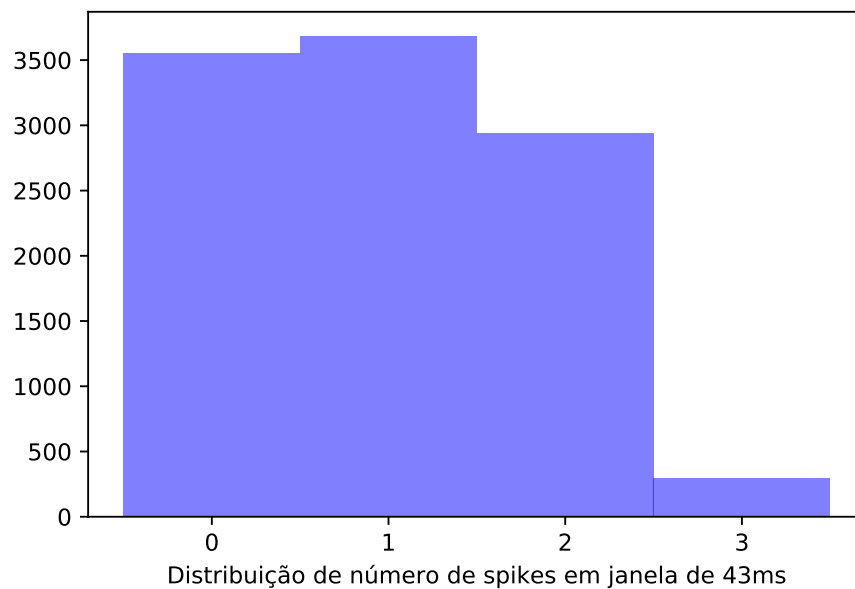


Figura 8 – Histograma do número de *spikes* em janela de 43ms (para todas as médias e desvios-padrão de entrada).

Assim como foi feito para os ISIs, a Figura 9 ilustra as distribuições empíricas da contagem de *spikes* por janela de 43 ms, para cada valor de entrada de parâmetros. É notável que as distribuições de contagem de *spikes* se alteram bastante conforme os parâmetros de entrada são modificados.

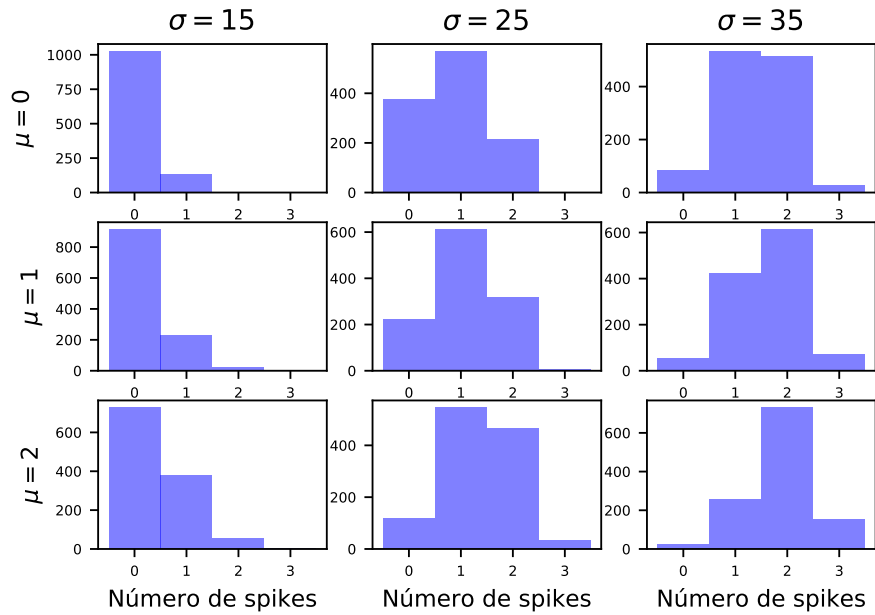


Figura 9 – Histograma do número de *spikes* em janela de 43ms, isoladamente, para cada média e desvio padrão de entrada.

## 4 Estimativas de Informação

Neste capítulo são feitas estimativas das medidas de informação abordadas no Capítulo 2. Primeiramente são feitas estimativas de distâncias de Kullback-Leibler, com o intuito de avaliar como o neurônio Hodgkin-Huxley distingue os estímulos que recebe, interpretados aqui como os diferentes pares de parâmetros de entrada sináptica (média e desvio padrão). Em seguida, são feitas estimativas de informação mútua entre os estímulos (isto é, os pares de parâmetros) e as saídas neuronais, a fim de avaliar como se dão as taxas de informação no neurônio de Hodgkin-Huxley.

### 4.1 Distâncias de Kullback-Leibler

Para medir como se dá a distinção entre os estímulos, utilizam-se estimativas de distâncias de Kullback-Leibler das diferentes distribuições de saída do neurônio. Em outras palavras, estimam-se distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições empíricas de probabilidade observando como atividade neuronal de saída o ISI ou a taxa.

Antes de apresentar as estimativas em si, apresenta-se um estudo preliminar de como ficam as distâncias de Kullback-Leibler quando as distribuições envolvidas são gaussianas, à semelhança do que é observado como entrada neuronal.

### 4.1.1 Distâncias de Kullback-Leibler entre Distribuições Normais

Considera-se aqui primeiro o caso em que há duas distribuições gaussianas com a mesma média e variâncias distintas,  $\phi_1(x) \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma_1^2)$  e  $\phi_2(x) \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma_2^2)$ . Assim,

$$\begin{aligned}
 D(\phi_1||\phi_2) &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\phi_1}{\phi_2} \\
 &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} \exp\left\{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_1^2}\right\}}{\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_2} \exp\left\{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_2^2}\right\}} \\
 &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \exp\left\{-\frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_1^2} + \frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_2^2}\right\} \\
 &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} + \mathbb{E}_{\phi_1} \left( \frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_2^2} - \frac{(X-\mu)^2}{2\sigma_1^2} \right) \\
 &= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} + \frac{1}{2\sigma_2^2} \mathbb{E}_{\phi_1}(X-\mu)^2 - \frac{1}{2\sigma_1^2} \mathbb{E}_{\phi_1}(X-\mu)^2 \\
 &= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} + \frac{\sigma_1^2}{2\sigma_2^2} - \frac{1}{2}
 \end{aligned}$$

Nota-se que  $D(\phi_1||\phi_2)$  não depende de  $\mu$ . A Figura 10 ilustra distâncias de Kullback-Leibler para alguns valores de  $\sigma$  entre 1 e 35.

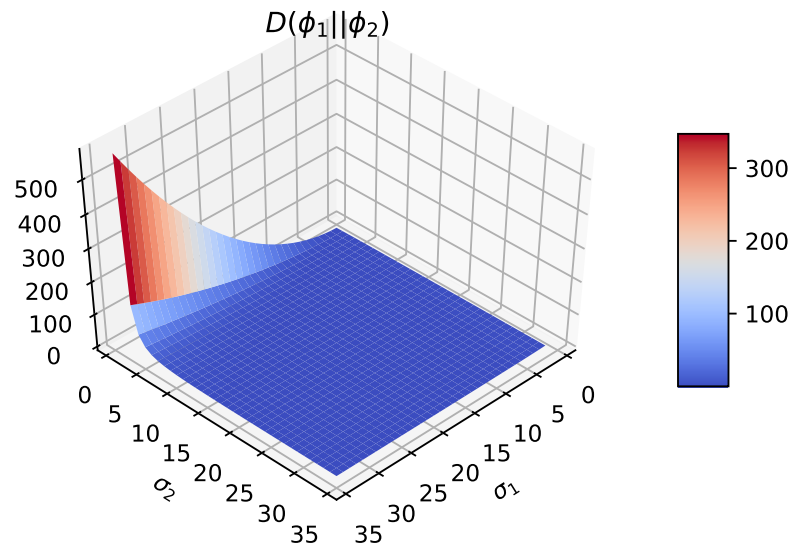


Figura 10 – Distâncias de Kullback-Leibler entre distribuições normais com a mesma média e diferentes desvios padrão, em nats.

Considera-se agora um segundo caso em que há duas distribuições normais com mesma variância,  $\sigma^2$  e diferentes médias,  $\phi_1(x) \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma^2)$  e  $\phi_2(x) \sim \mathcal{N}(\mu_2, \sigma^2)$ . Então,

$$\begin{aligned}
 D(\phi_1||\phi_2) &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\phi_1(x)}{\phi_2(x)} \\
 &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{-\frac{(X-\mu_1)^2}{2\sigma^2}\right\}}{\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left\{-\frac{(X-\mu_2)^2}{2\sigma^2}\right\}} \\
 &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \exp\left\{\frac{(X-\mu_2)^2 - (X-\mu_1)^2}{2\sigma^2}\right\} \\
 &= -\mathbb{E}_{\phi_1} \frac{(X-\mu_1)^2}{2\sigma^2} + \mathbb{E}_{\phi_1} \frac{(X-\mu_2)^2}{2\sigma^2} \\
 &= -\frac{1}{2\sigma^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X-\mu_1)^2 + \frac{1}{2\sigma^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X-\mu_2)^2 \\
 &= -\frac{1}{2\sigma^2} \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X^2 - 2X\mu_2 + \mu_2^2) \\
 &= -\frac{1}{2} + \frac{1}{2\sigma^2} (\sigma^2 + \mu_1^2 - 2\mu_2\mu_1 + \mu_2^2) \\
 &= \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{2\sigma^2}
 \end{aligned}$$

A Fig. 11 ilustra a distância de Kullback-Leibler neste segundo caso, com  $\sigma^2 = 1$ .

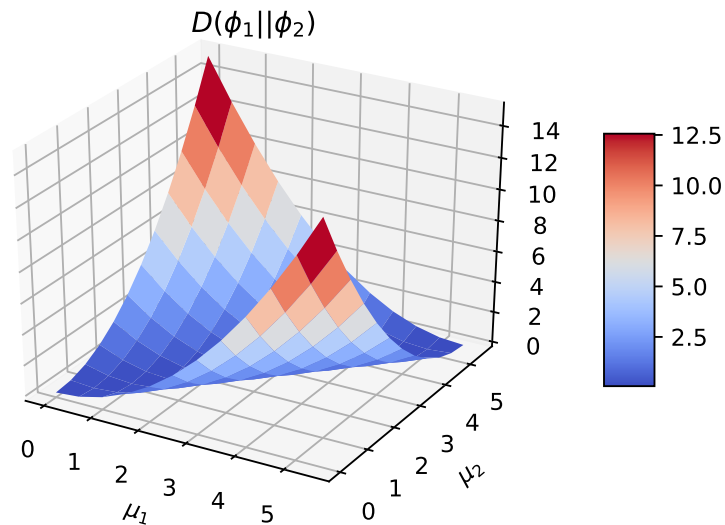


Figura 11 – Distância de Kullback-Leibler entre distribuições normais com mesma variância como uma função das médias, em nats.

É possível também calcular a distância de Kullback-Leibler analiticamente entre duas distribuições gaussianas de médias e desvios padrão quaisquer. Seja  $\phi_1 \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma_1^2)$  e  $\phi_2 \sim \mathcal{N}(\mu_2, \sigma_2^2)$ . Neste caso, desenvolve-se a expressão:

$$\begin{aligned}
D(\phi_1||\phi_2) &= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\phi_1}{\phi_2} \\
&= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} \exp\left\{-\frac{(X-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}\right\}}{\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_2} \exp\left\{-\frac{(X-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right\}} \\
&= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} \exp\left\{-\frac{(X-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2} + \frac{(X-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right\} \\
&= \mathbb{E}_{\phi_1} \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} + \mathbb{E}_{\phi_1} \left( \frac{(X-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2} - \frac{(X-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2} \right) \\
&= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} - \frac{1}{2\sigma_1^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X-\mu_1)^2 + \frac{1}{2\sigma_2^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X-\mu_2)^2 \\
&= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} - \frac{1}{2} + \frac{1}{2\sigma_2^2} \mathbb{E}_{\phi_1} (X^2 - 2X\mu_2 + \mu_2^2) \\
&= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} - \frac{1}{2} + \frac{1}{2\sigma_2^2} (\sigma_1^2 + \mu_1^2 - 2\mu_1\mu_2 + \mu_2^2) \\
&= \ln \frac{\sigma_2}{\sigma_1} - \frac{1}{2} + \frac{1}{2\sigma_2^2} (\sigma_1^2 + (\mu_1 - \mu_2)^2) \tag{4.1}
\end{aligned}$$

Através da igualdade (4.1), é possível encontrar as distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições na entrada neuronal para os valores de pares de parâmetros utilizados. Para apresentá-las, utiliza-se a legenda de distribuições da Tabela 3. Os valores das distâncias de Kullback-Leibler na entrada neuronal estão apresentados na Tabela 4 (após transformação das unidades de nats para bits, ou seja, multiplicação por  $\log_2 e$ ).

Tabela 3 – Legendas para as distribuições de entrada da atividade neuronal.

$\mu/\sigma$	15	25	35
0,0	$\phi_a$	$\phi_b$	$\phi_c$
1,0	$\phi_d$	$\phi_e$	$\phi_f$
2,0	$\phi_g$	$\phi_h$	$\phi_i$

Tabela 4 – Distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições na entrada neuronal, em bits, entre as distribuições das linhas pelas colunas.

Distribuições	$\phi_a$	$\phi_b$	$\phi_c$	$\phi_d$	$\phi_e$	$\phi_f$	$\phi_g$	$\phi_h$	$\phi_i$
$\phi_a$	0	0,275	0,634	0,003	0,276	0,634	0,013	0,280	0,636
$\phi_b$	0,545	0	0,132	0,549	0,001	0,133	0,558	0,005	0,134
$\phi_c$	1,984	0,207	0	1,987	0,208	0,001	1,996	0,212	0,002
$\phi_d$	0,003	0,276	0,634	0	0,275	0,634	0,003	0,276	0,634
$\phi_e$	0,549	0,001	0,133	0,545	0	0,132	0,549	0,001	0,133
$\phi_f$	1,987	0,208	0,001	1,984	0,207	0	1,987	0,208	0,001
$\phi_g$	0,013	0,208	0,636	0,003	0,276	0,634	0	0,275	0,634
$\phi_h$	0,558	0,005	0,134	0,549	0,001	0,133	0,545	0	0,132
$\phi_i$	1,996	0,212	0,002	1,987	0,208	0,001	1,984	0,207	0

#### 4.1.2 Distâncias de Kullback-Leibler entre Distribuições de Poisson

À semelhança do que foi feito com as distribuições normais, é possível calcular analiticamente a distância de Kullback-Leibler entre distribuições de Poisson. Este cálculo é interessante no contexto desta dissertação pois a distribuição de Poisson também pode ser utilizada para aproximar taxas de *spikes* neuronais<sup>29</sup>.

Sabendo que a distribuição de Poisson é dada por  $p_X(k) = e^{-\lambda}\lambda^k/k!$  e considerando  $p_1$  e  $p_2$  como distribuições de Poisson com parâmetros  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$ , respectivamente, calcula-se a seguinte distância de Kullback-Leibler:

$$\begin{aligned}
D(p_1||p_2) &= \mathbb{E}_{p_1} \ln \frac{p_1}{p_2} \\
&= \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} \ln \frac{e^{-\lambda_1} \lambda_1^k}{e^{-\lambda_2} \lambda_2^k} \\
&= \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} \ln \left( e^{\lambda_2 - \lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{\lambda_2^k} \right) \\
&= \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} (\lambda_2 - \lambda_1) + \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} k \ln(\lambda_1/\lambda_2) \\
&= (\lambda_2 - \lambda_1) \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} + \ln(\lambda_1/\lambda_2) \sum_{k=0}^{\infty} e^{-\lambda_1} \frac{\lambda_1^k}{k!} k \\
&= \lambda_2 - \lambda_1 + \lambda_1 \ln(\lambda_1/\lambda_2),
\end{aligned}$$

em que a última igualdade se deve a dois fatos. O primeiro é que a distribuição de Poisson, como uma legítima distribuição de probabilidade de variável aleatória discreta, deve ter somatório igual a 1. O segundo fato é que a média da distribuição de Poisson com parâmetro  $\lambda$  é igual ao próprio parâmetro  $\lambda$ .

A Figura 12 ilustra a distância de Kullback-Leibler entre distribuições de Poisson com parâmetros  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$ . A Figura 12 dá uma aproximação do que seria esperado como distâncias entre respostas neuronais (quando a saída observada é o número de *spikes* em janela temporal fixa).

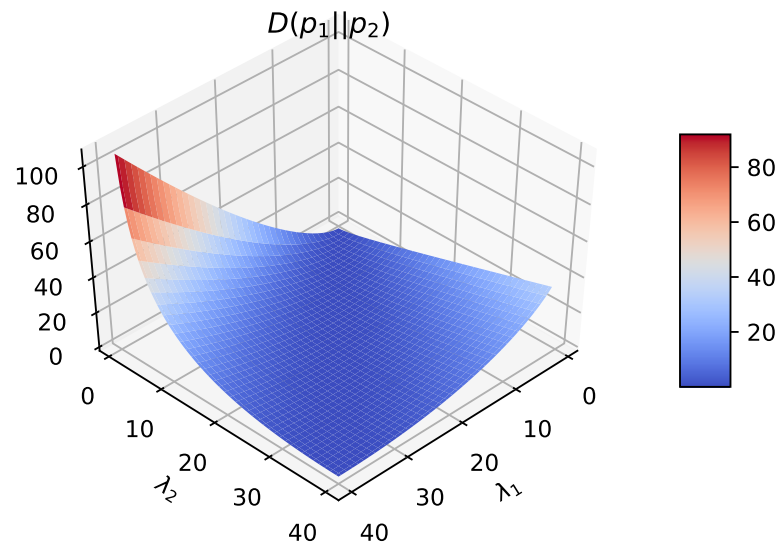


Figura 12 – Distância de Kullback-Leibler entre distribuições de Poisson com parâmetros  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$ , em nats.

### 4.1.3 Estimativas de Distâncias de Kullback-Leibler na Saída Neuronal

Na Seção 4.1.1 foram avaliadas, analiticamente, as distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições de entrada do neurônio. Já na Seção 4.1.2, foram avaliadas, analiticamente, as distâncias de Kullback-Leibler na saída neuronal quando se aproximam as distribuições de *spikes* em determinado intervalo de tempo como distribuições de Poisson (considerando a atividade da taxa na saída neuronal). Agora, apresentam-se as estimativas de distâncias de Kullback-Leibler na saída neuronal, considerando como saída a atividade de taxa ou de ISI.

Considerando como saída o ISI, utilizaram-se os intervalos de 0 a 5 ms, de 5 a 10 ms, de 10 a 25 ms, de 25 a 50ms, de 50 a 100 ms, de 100 a 250 ms, de 250 a 500 ms, e de 500 a 2000 ms para estimar a distância de Kullback-Leibler entre as distribuições. A fim de simplificar a apresentação dos dados, a Tabela 5 indica quais foram os parâmetros de entrada neuronal que resultaram nas distribuições de saída empírica  $\hat{p}$ . Já a Tabela 6 indica as estimativas de distância Kullback-Leibler, quando utilizou-se como saída neuronal o ISI.



Tabela 5 – Legendas para as distribuições de saída da atividade neuronal.

$\mu/\sigma$	15	25	35
0,0	$\hat{p}_a$	$\hat{p}_b$	$\hat{p}_c$
1,0	$\hat{p}_d$	$\hat{p}_e$	$\hat{p}_f$
2,0	$\hat{p}_g$	$\hat{p}_h$	$\hat{p}_i$

Tabela 6 – Distâncias de Kullback-Leibler, em bits, entre as distribuições das linhas pelas colunas (ISI considerado como saída neuronal).

Distribuições	$\hat{p}_a$	$\hat{p}_b$	$\hat{p}_c$	$\hat{p}_d$	$\hat{p}_e$	$\hat{p}_f$	$\hat{p}_g$	$\hat{p}_h$	$\hat{p}_i$
$\hat{p}_a$	0	$\infty$	$\infty$	0,40	$\infty$	$\infty$	2,19	$\infty$	$\infty$
$\hat{p}_b$	2,28	0	$\infty$	0,90	$\infty$	$\infty$	0,45	$\infty$	$\infty$
$\hat{p}_c$	3,44	0,29	0	1,69	0,11	0,04	1,17	0,01	$\infty$
$\hat{p}_d$	0,40	$\infty$	$\infty$	0	$\infty$	$\infty$	0,51	$\infty$	$\infty$
$\hat{p}_e$	2,76	0,06	0,16	1,23	0	0,39	0,73	0,10	$\infty$
$\hat{p}_f$	3,76	0,45	0,04	1,92	0,23	0	1,35	0,05	$\infty$
$\hat{p}_g$	1,08	$\infty$	$\infty$	0,24	$\infty$	$\infty$	0	$\infty$	$\infty$
$\hat{p}_h$	3,33	0,24	0,02	1,61	0,82	0,07	1,07	0	$\infty$
$\hat{p}_i$	4,23	0,75	0,20	2,29	0,49	0,07	1,66	0,20	0

O mesmo processo, utilizando as mesmas legendas da Tabela 5, foi feito quando considerou-se como saída neuronal a taxa de *spikes*, resultando nas estimativas indicadas na Tabela 7. Neste caso, contou-se o número de *spikes* em cada janela de 43 ms, que variou, conforme indicado no Capítulo 3, entre 0, 1, 2 ou 3 *spikes* por janela. A frequência relativa de número de *spikes* por janela de 43 ms, para cada parâmetro de entrada, foi utilizada para estimar a distância de Kullback-Leibler entre as saídas neuronais.

Tabela 7 – Estimativas das distâncias de Kullback-Leibler, em bits, entre as distribuições das linhas pelas colunas (taxa de *spikes* considerada como saída neuronal).

Distribuições	$\hat{p}_a$	$\hat{p}_b$	$\hat{p}_c$	$\hat{p}_d$	$\hat{p}_e$	$\hat{p}_f$	$\hat{p}_g$	$\hat{p}_h$	$\hat{p}_i$
$\hat{p}_a$	0	1,04	2,96	0,06	1,69	3,58	0,27	2,51	4,68
$\hat{p}_b$	$\infty$	0	0,50	$\infty$	0,08	0,83	0,35	0,36	1,51
$\hat{p}_c$	$\infty$	0,48	0	$\infty$	0,16	0,06	1,55	0,01	0,33
$\hat{p}_d$	$\infty$	0,69	2,39	0	1,25	2,97	0,09	1,99	4,01
$\hat{p}_e$	$\infty$	0,08	0,17	$\infty$	0	0,40	0,74	0,10	0,92
$\hat{p}_f$	$\infty$	0,89	0,06	$\infty$	0,41	0	2,09	0,09	0,11
$\hat{p}_g$	$\infty$	0,31	1,63	$\infty$	0,72	2,14	0	1,31	3,08
$\hat{p}_h$	$\infty$	0,39	0,01	$\infty$	0,11	0,10	1,35	0	0,42
$\hat{p}_i$	$\infty$	1,70	0,35	$\infty$	0,95	0,11	3,04	0,40	0

Observando a Tabela 6, nota-se algo interessante. A distância de Kullback-Leibler dá um valor infinito muitas vezes, considerando o ISI como saída neuronal, quando considera-se

como segundo argumento a distribuição de saída  $\hat{p}_i$ , em que a entrada neuronal apresenta maior intensidade (maior média e maior desvio padrão). Já quando a resposta neuronal foi a taxa, ocorre que a distribuição  $\hat{p}_a$  maximiza a distância de Kullback-Leibler quando ela foi o segundo argumento. Uma interpretação possível para este fato é que o neurônio discrimina estímulos diferentes utilizando diferentes atributos de saída, neste caso, ISI e taxa de *spikes*, de maneira complementar. Para chegar a esta conclusão, considera-se que a distância de Kullback-Leibler entre as distribuições de saída neuronal dá uma medida de quanto o neurônio é capaz de distinguir entradas (estímulos) diferentes. Curiosamente, quando utilizou-se como saída o ISI, estímulos de maior intensidade são melhor discriminados, ao passo que, quando utilizou-se como saída a taxa de *spikes*, estímulos menos intensos são melhor discriminados. Outra distribuição com comportamento análogo ao de  $\hat{p}_a$ , considerando como saída a taxa de *spikes*, foi a  $\hat{p}_a$ , que apesar de apresentar como entrada uma média intermediária ( $1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ), seu desvio padrão foi comparativamente pequeno ( $15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

## 4.2 Estimativas de Informação Mútua

Para realizar estimação de informação mútua empregaram-se as técnicas descritas no Capítulo 2. Observou-se que tamanho amostral obtido foi de 10436 quando a saída neuronal foi o ISI. Quando a saída neuronal foi a taxa, o tamanho amostral obtido foi de 10467 (9 pares de parâmetros vezes 50s/43 ms). As estimativas de informação mútua obtidas foram:

$$\begin{aligned}\hat{I}(X; Y) &= 0,217 \text{ bits, para a saída do tipo ISI} \\ \hat{I}(X; Y) &= 0,457 \text{ bits, para a saída do tipo taxa.}\end{aligned}$$

Se for utilizada a ISI média  $\bar{\tau}$  para obter taxas de informação, observa-se que a informação proveniente da taxa de *spikes* resulta em 10,62 bits/s e a informação proveniente do ISI resulta em 5,05 bits/s.

### 4.2.1 Discussão

Quando os neurônios estão expostos a estímulos naturais experimentalmente, as taxas de informação variam entre 0 e 300 bits/s, em diferentes animais<sup>30</sup>. As taxas de informação obtidas aqui, apesar de não serem calculadas entre um estímulo direto e respostas neuronais, também se encontram dentro deste intervalo. Além disso, os valores obtidos são menores de que os valores de capacidade obtidos por Ikeda, em ambas tipos de saída neuronal, ISI e taxa<sup>6</sup>, conforme esperado (a capacidade é o limitante superior de taxas de informação<sup>14</sup>). Os resultados deste trabalho indicam os valores esperados para informação mútua em neurônios

únicos, pois o modelo Hodgkin-Huxley é confiável, e a atividade observada na simulação se aproxima à atividade de neurônios reais com os pares de parâmetros aplicados.

É interessante notar que a saída do tipo ISI da atividade neuronal constitui uma variável aleatória contínua. No caso de variáveis aleatórias contínuas, a informação mútua ainda mede dependência, mas o conceito de entropia diferencial é um pouco diferente do conceito de entropia para variáveis discretas. Por exemplo, a entropia diferencial pode ser negativa e está associada ao volume do suporte da variável aleatória contínua. Por outro lado, a entropia de uma variável aleatória discreta está relacionada ao número médio de perguntas necessárias para descrever a variável aleatória<sup>14</sup>. Desta maneira, é necessário algum cuidado na interpretação dos resultados obtidos. Além disso, diferentes neurônios podem apresentar diferentes pares de parâmetros como entrada.

Os resultados deste trabalho não implicam que a saída neuronal do tipo taxa de *spikes* traz mais informação sobre a entrada de que a saída do tipo ISI. Há evidências científicas de que ambas respostas da atividade neuronal são importantes no processamento de informação em animais, por exemplo, no córtex auditivo<sup>1</sup>.

## 5 Conclusão

Nesta dissertação foram estimadas taxas de informação em um neurônio Hodgkin-Huxley, considerando como entrada deste canal de comunicação o par de parâmetros de uma corrente sináptica, modelada como um processo aleatório gaussiano. As estimativas de medidas de informação foram feitas com o intuito de averiguar como se dá o processamento de informação neste nível biológico, o qual possibilitou a sobrevivência de diversos animais em seu ambiente. Foram obtidas estimativas de distâncias de Kullback-Leibler entre as distribuições de saída do neurônio, as quais mediram a capacidade do neurônio discriminar diferentes entradas (ou estímulos). Foram obtidas também estimativas de informação mútua entre as diferentes entradas e as respostas neuronais.

Uma primeira conclusão deste trabalho, ainda na análise exploratória dos dados obtidos por simulação, foi que a corrente sináptica interfere na taxa de *spikes* mais fortemente através de seu desvio padrão de que através de sua média (na faixa de valores testados). Outro resultado interessante foi que o neurônio, por meio de sua atividade, discrimina melhor as entradas de alta intensidade (média e desvio padrão elevados) utilizando a saída neuronal do tipo ISI. Por outro lado, o neurônio discrimina melhor estímulos de baixa intensidade (média e desvio padrão reduzidos) através da saída neuronal do tipo taxa de *spikes*. Assim, observou-se uma complementaridade nestas duas maneiras de transmissão de informação.

Um terceiro resultado obtido neste trabalho foi que ambas as saídas ISI e taxa de *spikes* transmitem informação sobre o par de parâmetros de entrada. Em particular, encontraram-se taxas de aproximadamente 5 bits/s quando utilizou-se a saída ISI e aproximadamente 10 bits/s quando utilizou-se a saída taxa. Portanto, as estimativas observadas de taxas de informação embasam a teoria de que ambos os mecanismos de saída da atividade neuronal são relevantes. Novamente, observou-se que estes mecanismos configuram estratégias complementares de comunicação neuronal.

# Referências

- 1 BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. A. *Neuroscience: Exploring the brain*. [S.l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- 2 ASSIS, J. M. de; SANTOS, M. O.; ASSIS, F. M. de. Auditory stimuli coding by postsynaptic potential and local field potential features. *PLoS One*, v. 11, n. 8, 2016.
- 3 WANG, Y. et al. Spiking noise and information density of neurons in visual area v2 of infant monkeys. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 39, n. 29, p. 5673–5684, 2019.
- 4 DARBIN, O. et al. Relationship between entropy of spike timing and firing rate in entopeduncular nucleus neurons in anesthetized rats: Function of the nigro-striatal pathway. *International journal of neural systems*, NIH Public Access, v. 26, n. 2, p. 1550038, 2016.
- 5 ZADOR, A. Impact of synaptic unreliability on the information transmitted by spiking neurons. *Journal of neurophysiology*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 79, n. 3, p. 1219–1229, 1998.
- 6 IKEDA, S.; MANTON, J. H. Spiking neuron channel. In: IEEE. *2009 IEEE International Symposium on Information Theory*. [S.l.], 2009. p. 1589–1593.
- 7 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley-Blackwell, v. 117, n. 4, p. 500, 1952.
- 8 IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. [S.l.]: MIT press, 2007.
- 9 GOLDWYN, J. H. et al. Stochastic differential equation models for ion channel noise in hodgkin-huxley neurons. *Physical Review E*, APS, v. 83, n. 4, p. 041908, 2011.
- 10 MOUJAHID, A. et al. Energy and information in hodgkin-huxley neurons. *Physical Review E*, APS, v. 83, n. 3, p. 031912, 2011.
- 11 YUE, Y. et al. Dynamical response, information transition and energy dependence in a neuron model driven by autapse. *Nonlinear Dynamics*, Springer, v. 90, n. 4, p. 2893–2902, 2017.
- 12 CHOUDHARY, D.; GARG, A. R. et al. Information processing in extended hodgkin-huxley neuron model. In: IEEE. *2020 3rd International Conference on Emerging Technologies in Computer Engineering: Machine Learning and Internet of Things (ICETCE)*. [S.l.], 2020. p. 176–180.
- 13 SHANNON, C. E. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 1948.
- 14 COVER, T. M.; THOMAS, J. A. *Elements of Information Theory*. [S.l.]: Wiley-Interscience, 2006.

- 15 GROSSE, I. *Applications of statistical physics and information theory to the analysis of DNA sequences*. Tese (Doutorado) — Boston University, 2000.
- 16 MALLADI, R. et al. Identifying seizure onset zone from the causal connectivity inferred using directed information. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*, v. 10, n. 7, p. 1267–1283, 2016.
- 17 RUNGE, J. et al. Quantifying the causal strength of multivariate cardiovascular couplings with momentary information transfer. *Physiological measurement*, IOP Publishing, v. 36, n. 4, p. 813, 2015.
- 18 KANDEL, E. R. et al. *Principles of neural science*. [S.l.]: McGraw-hill New York, 2000. v. 4.
- 19 MAINEN, Z. F.; SEJNOWSKI, T. J. Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 268, n. 5216, p. 1503–1506, 1995.
- 20 ROSS, B. C. Mutual information between discrete and continuous data sets. *PLoS One*, v. 9, n. e87357, 2014.
- 21 KONTOYIANNIS, I.; SKOULARIDOU, M. Estimating the directed information and testing for causality. *IEEE Transactions on Information Theory*, IEEE, v. 62, n. 11, p. 6053–6067, 2016.
- 22 KOZACHENKO, L.; LEONENKO, N. N. Sample estimate of the entropy of a random vector. *Problemy Peredachi Informatsii*, Russian Academy of Sciences, Branch of Informatics, Computer Equipment and Automatization, v. 23, n. 2, p. 9–16, 1987.
- 23 ASSIS, J. M. de. *Métodos de Estimação de Medidas de Informação e Aplicações em Neurociências*. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Campina Grande, 2017.
- 24 ENCYCLOPEDIA of Mathematics. <<https://encyclopediaofmath.org/wiki/Psi-function>>. Acessado: 8 de maio de 2021.
- 25 KRASKOV, A.; STÖGBAUER, H.; GRASSBERGER, P. Estimating mutual information. *Physical Review*, v. 69, 2004.
- 26 ROXIN, A. et al. On the distribution of firing rates in networks of cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 31, n. 45, p. 16217–16226, 2011.
- 27 MAISEL, B.; LINDENBERG, K. Channel noise effects on first spike latency of a stochastic hodgkin-huxley neuron. *Physical Review E*, APS, v. 95, n. 2, p. 022414, 2017.
- 28 BARBIERI, R. et al. Construction and analysis of non-poisson stimulus-response models of neural spiking activity. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 105, n. 1, p. 25–37, 2001.
- 29 HEEGER, D. Poisson model of spike generation. *Handout*, University of Stanford, v. 5, p. 1–13, 2000.

30 BORST, A.; THEUNISSEN, F. E. Information theory and neural coding. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 2, n. 11, p. 947–957, 1999.

# A Programas

Neste apêndice são transcritas algumas das rotinas de Python para realizar as simulações.

## A.1 Programa para simular neurônio Hodgkin-Huxley

```
import numpy as np
from time import time
#import matplotlib.pyplot as plt

Deltat=0.01 # 0.01 ms passo de discretização

Ek=-12
Ena=115
El=10.6

C=1
gk=36
gna=120
gl=0.3

t_max=50*10**3 # ms
idx_fim=int(t_max/Deltat)
tempo=range(0,idx_fim)

m=0
n=0.3
h=0.6
v=0
t0=time()
membrane_potential=np.zeros(len(tempo))

mu=1
sigma=35

# parte iterativa
t0=time()
for t in tempo:

    if (t %100==0):
        print(t/100,' de ', t_max)
    #print(t*Deltat,' de ', tempo_2[t_max*100-1])
    alpha_n=0.01*(10-v)/(np.exp((10-v)/10)-1)
    beta_n=0.125*np.exp(-v/80)
    alpha_m=0.1*(25-v)/(np.exp((25-v)/10)-1)
    beta_m=4*np.exp(-v/18)
    alpha_h=0.07*np.exp(-v/20)
    beta_h=1/(np.exp((30-v)/10)+1)
    Inow=np.random.normal(loc=mu, scale=sigma)
    membrane_potential[t]=v
```



```

v=v+Deltat/C*(Inow-gk*n**4*(v-Ek)-gna*m**3*h*(v-Ena)-gl*(v-El))
n=n+Deltat*(alpha_n*(1-n)-beta_n*n)
m=m+Deltat*(alpha_m*(1-m)-beta_m*m)
h=h+Deltat*(alpha_h*(1-h)-beta_h*h)

```

```

#X=np.array(X)
print('\n a execução durou ',time()-t0, ' segundos ') #

```

## A.2 Programa para filtragem (média móvel)

```

def moving_average(a, n) :
    ret = np.cumsum(a, dtype=float)
    ret[n:] = ret[n:] - ret[:-n]
    return ret[n - 1:] / n
memb_filtered_0=moving_average(membrane_potential_0,n=200)

```

## A.3 Programa para armazenar ISIs

```

spike_bool_past=0
spike_bool_pres=0
threshold=35
spk_times=[]
spk_count=0
Deltat=0.01
memb_filtered=memb_filtered_5

for t in range(len(memb_filtered)-1):

    if memb_filtered[t]>=threshold:
        spike_bool_past=1
    else: spike_bool_past=0

    if memb_filtered[t+1]>=threshold:
        spike_bool_pres=1
        if spike_bool_past==0:
            spk_times.append([t*Deltat])
            spk_count=spk_count+1
    else:
        spike_bool_pres=0

isi=np.zeros(len(spk_times)-1)

for idx in range(len(spk_times)-1):
    isi[idx]=np.asarray(spk_times[idx+1][0]-spk_times[idx][0])

```

## A.4 Programa para estimar informação mútua (caso misto)

```

import numpy as np
from scipy.special import gamma , psi

```

```

def ross_MI(x,y,k):
    y_values , y_counts=np.unique(y,return_counts=True)
    # encontra valores discretos e conta quantas vezes ocorreram
    nObs=len(y) # sample size (whole sample)
    x_binned=[]

    for d in range(len(y_values)):
        for i in range(nObs):
            if y[i]==y_values[d]:
                x_binned.append(x[i]) # this list has the separated values of x for
                # each discrete value y : from 0 to y_count[0]: minimum discrete
                # value and the corresponding x values

    x_binned=np.array(x_binned)
    delta_all=np.zeros((nObs,nObs)) #this matrix will store all the distances
    #from each x_i to x_j
    for i in range(nObs):
        for j in range(nObs):
            delta_all[i,j]=abs(x_binned[i]-x_binned[j])

    delta=[]
    idx_d=0

    for d in range(len(y_counts)):
        delta.append(np.zeros((y_counts[d],y_counts[d])))
    # this matrix will store the distances
    # for each discrete value
        for j1 in range(y_counts[d]):
            for j2 in range(y_counts[d]):
                delta[d][j1][j2]=abs(x_binned[j1+idx_d]-x_binned[j2+idx_d])
            idx_d=idx_d+y_counts[d]

    mx=[]
    idx=0
    for d in range(len(y_values)):
        for j in range(y_counts[d]):
            EpsSample=np.sort(delta[d][j])
            Eps=EpsSample[k] # measuring distance to k-th neighbour (same y)
            mx.append([len(np.asarray(delta_all[idx,:])<=Eps).nonzero()[0]-1])
            # counting number of neighbours in whole sample
            idx=idx+1

    hatI=psi(nObs)+psi(k)-sum((y_counts/nObs)*psi(y_counts))-sum(psi(mx))/nObs
    return hatI

```

## A.5 Programa para estimar entropia (*plug-in*)

```

import numpy as np

def entropy_plugin(X_dis):

    Alphabet = np.unique(X_dis)
    Frequency = np.zeros(np.size(Alphabet))

```

```
for sample in range(len(X_dis)):
    for symbol in range(len(Alphabet)):
        if X_dis[sample]==Alphabet[symbol]:
            Frequency[symbol]=Frequency[symbol]+1

P = Frequency / sum(Frequency)
H = -sum(P*np.log2(P))
return H
```

## A.6 Programa para estimar distância de Kullback-Leibler

```
import numpy as np
from scipy.stats import entropy

bin_edges=[0,5,10,25,50,100,250,500,2000]

[phi_0_15, dummy]=np.histogram(isi_0_15, bins=bin_edges)
phi_0_15= phi_0_15/sum(phi_0_15)

[phi_0_25, dummy]=np.histogram(isi_0_25, bins=bin_edges)
phi_0_25= phi_0_25/sum(phi_0_25)

d=entropy(phi_0_15, qk=phi_0_25, base=2)
```

## B Lista de Publicações do Mestrado

- Viviane S. G. M. Tenório, Juliana M. de Assis, Francisco M. de Assis. “Functional and Effective Connectivity Characterization of Absence Seizures”. Proceedings of the 2020 International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), v. 27, p. 81-86, 2020.
- Juliana M. de Assis, Saulo O. D. Luiz, Francisco M. de Assis. “Comparing Quantization Methods for Testing Causality between Continuous-state Discrete-time Processes”. XXXVIII Simpósio Brasileiro de Telecomunicações e Processamento de Sinais - SBrT 2020.