

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
LICENCIATURA EN FÍSICA

Código y correlaciones neuronales: aproximación para un número pequeño de neuronas

Trabajo de Diploma

SOFÍA A. LAWRIE

DIRECTOR

DR. FERNANDO MONTANI



ABRIL, 2017

Resumen

Estudiamos el impacto de las correlaciones de orden superior en el código neuronal de poblaciones formadas por tres neuronas, cuyas actividades simulamos mediante técnicas numéricas. Haciendo uso de una expansión en serie, separamos la información mutua de las poblaciones en distintas componentes, que asociamos a mecanismos de codificación diferentes. Mediante el cálculo de la fracción de sinergia, cuantificamos si aquellos mecanismos dependientes de las correlaciones impactan en el código de manera positiva o negativa, y si este impacto varía con el máximo orden de correlación o la duración de la ventana temporal. Concluimos que las correlaciones de tercer orden tienen la capacidad de producir variaciones en el régimen de transmisión de la información con respecto al caso de correlaciones de segundo orden, generando alternancias entre regímenes sinérgicos y redundantes, y que este efecto depende de las características del ruido que afecta a la población.

We study the impact that higher-order correlations in the simulated activity of groups of three neurons can have on the population's code. Using a series expansion formalism, we break down the mutual information of the population into several components, each of them related to a single coding mechanism. Calculating the synergy fraction, we analyse if the mechanisms that depend on correlations affect the code in a negative or positive fashion, and whether or not this effect changes with either the maximum order of the correlations considered or the length of the experimental time window. We conclude that triple-wise correlations can produce variations in the information transmission regime when compared to the case in which only pairwise correlations are considered, thus causing alternations between redundant and synergistic regimes; and that this effect depends on the characteristics of the noise that affects the population's responses.

Índice

Resumen

Introducción	vi
1 Neuronas: características y respuestas	1
1.1 Estructura general	1
1.2 Membrana celular	2
1.3 Potenciales de acción	5
2 Representación matemática del código neuronal	8
2.1 El problema del código neuronal	8
2.2 Tasas de disparo	9
2.3 Curvas de ajuste	10
2.4 Probabilidades y coeficientes de correlación	11
3 Elementos de Teoría de la Información	14
3.1 Definiciones	14
3.2 Expansión en serie de la información mutua	16
3.2.1 Aproximación de segundo orden	16
3.2.2 Aproximación de tercer orden	19
3.2.3 Descomposición exacta de la información mutua	21
4 Resultados analíticos	23
4.1 Población neuronal Poissoniana homogénea	23
4.2 Correlaciones e información mutua a segundo orden	24
4.3 Correlaciones e información mutua a tercer orden	27
5 Resultados numéricos	32
5.1 Tres neuronas ruidosas	32
5.1.1 Resultados	33
5.1.2 Ruido dependiente del estímulo	35

5.2	Trenes de disparos Poissonianos	36
6	Discusión, conclusiones y perspectivas	40
A	Cálculo de correlaciones	43
A.1	Distribución de Poisson	43
A.2	Correlaciones de ruido	44
B	Sobre los ajustes de la información mutua	46
	Agradecimientos	47
	Bibliografía	48

Índice de Figuras

1.1	(a) Esquema básico de una neurona. (b) Dos células con árboles dendríticos diferenciados. Figuras adaptadas de [1].	2
1.2	Esquema de un canal iónico en la membrana celular. Figura adaptada de [1].	3
1.3	Esquema de un potencial de acción, según como se vería en un osciloscopio al insertar un electrodo en la célula. Figura adaptada de [1].	6
1.4	El origen molecular de un potencial de acción. (a) Potencial de membrana en función del tiempo. (b) Corriente hacia adentro a través de tres canales selectivos de Na^+ representativos. (c) Corriente neta de Na^+ hacia adentro. (d) Corriente hacia afuera a través de tres canales selectivos de K^+ representativos. (e) Corriente neta de K^+ hacia afuera. (f) Corriente neta a través de la membrana durante todo el potencial de acción. Figura adaptada de [1].	6
2.1	Posibles ritmos de actividad de una neurona. (A) Constante (B) Adaptativo (C) Ráfaga. Figura adaptada de [1].	9
2.2	Dos curvas de ajuste típicas. Los puntos representan datos experimentales y las líneas el mejor ajuste. El estímulo s es una cantidad angular. Figuras adaptadas de [2].	11
3.1	Dos configuraciones distintas para tres neuronas y una posible secuencia de disparos para cada una. Ver explicación en texto.	21
4.1	Componentes e información mutua total en la expansión a segundo orden.	26
4.2	Sinergia en el código a orden 2.	27
4.3	Términos cúbicos e información mutua total a tercer orden.	30
4.4	Variación de la información mutua a tercer orden con distintos parámetros.	30
4.5	Información mutua en función de a y m ($T=30$ ms, $b=3$).	31
5.1	Curvas de ajuste obtenidas de la simulación para cada neurona.	33

5.2	Componentes de la información mutua (ruido gaussiano).	34
5.3	Fracción de sinergia a orden 2 y a orden 3 (ruido gaussiano).	34
5.4	Componentes de la información mutua (ruido dependiente del estímulo).	35
5.5	Fracción de sinergia a orden 2 y a orden 3 (ruido dependiente del estímulo)	36
5.6	Algunos trenes de disparos cuando el estímulo es $s = 0$	37
5.7	Curvas de ajuste desfasadas con solapamiento.	37
5.8	Fracción de sinergia y componentes dependientes del estímulo.	38
B.1	Residuos de ajustes	46

Índice de Tablas

1.1	Concentraciones y potenciales de equilibrio para distintos iones, a 37 °	
	C. Datos de [1].	3

Introducción

El cerebro es uno de los sistemas más complejos presentes en la naturaleza. En humanos, está compuesto por alrededor de 10^{11} neuronas, conectadas las unas con las otras, formando sofisticadas redes dinámicas. Históricamente, este órgano ha sido estudiado con enfoques brindados por ramas como la biología, la fisiología o la histología, quizás debido a que aquellas áreas a las que se les atribuyen métodos más formales y en muchos casos reduccionistas, como la matemática, la física o las ciencias de la computación, no vieron al cerebro como posible fuente inspiradora de teorías y problemas.

Esto comenzó a cambiar a mediados del siglo XX. Entre las décadas de 1940 y 1950, se publicaron varios trabajos que posteriormente serían considerados fundacionales para lo que hoy entendemos por neurociencia teórica: Cole relacionó la teoría de circuitos eléctricos con los potenciales celulares de membrana [3], Hodgkin y Huxley presentaron el primer modelo matemático de una neurona a nivel celular [4], Rall usó ecuaciones para describir corrientes a través de axones [5] y Wiener comenzó a trazar paralelismos entre el funcionamiento del cerebro y aquel de las computadoras artificiales [6]. Hacia mediados de 1970, comenzaría a aumentar la contribución de físicos y matemáticos a la investigación en neurociencia, logrando que desde mediados de 1980 y hasta la actualidad, el campo gozara de gran popularidad.

En el presente trabajo, realizamos un estudio de uno de los problemas en neurociencia que más atención ha recibido, tanto desde el punto de vista teórico como experimental: el código neuronal. El mismo consiste en tratar de caracterizar la relación entre estímulos y respuestas neuronales, tanto individuales o como grupales, así como la relación entre la actividad eléctrica de conjuntos de neuronas.

Dado que la supervivencia de un organismo depende en gran medida de su capacidad de reaccionar correctamente ante el amplio abanico de estímulos proveniente de su entorno, el sistema nervioso lleva a cabo tareas de recepción, transmisión y procesamiento de la información sensorial, valiéndose de la neurona como su unidad funcional básica. A través de las redes que estas forman, fluyen señales eléctricas conocidas como disparos (*spikes*) o *potenciales de acción*.

Dentro de la comunidad neurocientífica, se sostiene que toda la información que

recogen los sistemas sensoriales está contenida en secuencias de potenciales de acción, que forman el llamado código neuronal [7]. Sin embargo, aún se desconocen de manera exacta los mecanismos empleados por los sistemas neuronales para la codificación de la información. Distintos enfoques sugieren que la misma podría estar contenida en la tasa de disparos, en los tiempos en los que estos se producen, y/o en las correlaciones de actividad entre neuronas [8].

En años recientes, se han desarrollado varios modelos y métodos matemáticos para intentar desentrañar el rol de las correlaciones en el código neuronal. Aún así, muchos de estos esfuerzos se han visto limitados al estudio de correlaciones de a pares entre neuronas [9–16]. Si bien este tipo de modelos ha tenido éxito al explicar cómo se transmite la información en pequeñas poblaciones de neuronas en la retina [17, 18], existe una creciente evidencia experimental que señala que cuando el tamaño de la población aumenta, o aún en poblaciones pequeñas ubicadas en la corteza cerebral, los modelos de a pares no son suficientes [19–22]. De esta manera, surge la necesidad de desarrollar nuevos modelos y métodos de análisis de datos que tengan en cuenta el efecto de correlaciones de órdenes superiores en la transmisión de la información. Tal análisis podría resultar de vital importancia para entender la actividad de poblaciones neuronales y para develar los circuitos subyacentes en la codificación de un determinado estímulo [23–25].

Proponemos aquí el uso de herramientas de la teoría de la información para estudiar cómo las correlaciones de orden superior contribuyen a la codificación de la información en pequeñas poblaciones neuronales modeladas de forma tanto homogénea como inhomogénea. Intentamos determinar si la actividad correlacionada resulta ser beneficiosa o detrimental para la transmisión de la información.

Capítulo 1

Neuronas: características y respuestas

En este capítulo brindaremos una breve descripción de las células nerviosas y explicaremos el mecanismo detrás del origen de los potenciales de acción, que son la respuesta neuronal ante un estímulo con la cual trabajaremos.

1.1 Estructura general

A pesar de ser las que gozan de mayor popularidad, las neuronas no son las únicas células que constituyen el cerebro, sino que este órgano está formado además por la llamada *glia*. Aunque se hallan presentes en igual proporción en el sistema nervioso, la distinción entre neuronas y glia es importante, ya que son las primeras las responsables de las propiedades únicas del cerebro, mientras que las segundas meramente cumplen funciones de aislamiento y soporte. Esta primera categorización de las células nerviosas permite distinguir características generales de las neuronas, aún cuando entre ellas puedan diferir a su vez en morfología y función específica [1].

Estructuralmente, en una neurona pueden distinguirse tres partes: el *soma*, las *dendritas* y el *axón* (Fig. 1.1(a)). El soma es el cuerpo central de la neurona, que contiene todas las organelas típicas de una célula, como el núcleo. Desde él, se extiende el axón, un apéndice cuya longitud puede variar desde el milímetro al metro, y que presenta varias ramificaciones. La terminación del axón es el lugar en donde se produce el contacto entre neuronas, la denominada *sinapsis*, necesaria para la transmisión de la información hacia otros componentes del sistema nervioso. Por último, las dendritas son pequeñas extensiones sinápticas que rodean al soma y actúan como antenas receptoras de señales.

Si bien en todas las neuronas puede reconocerse esta estructura general, también es

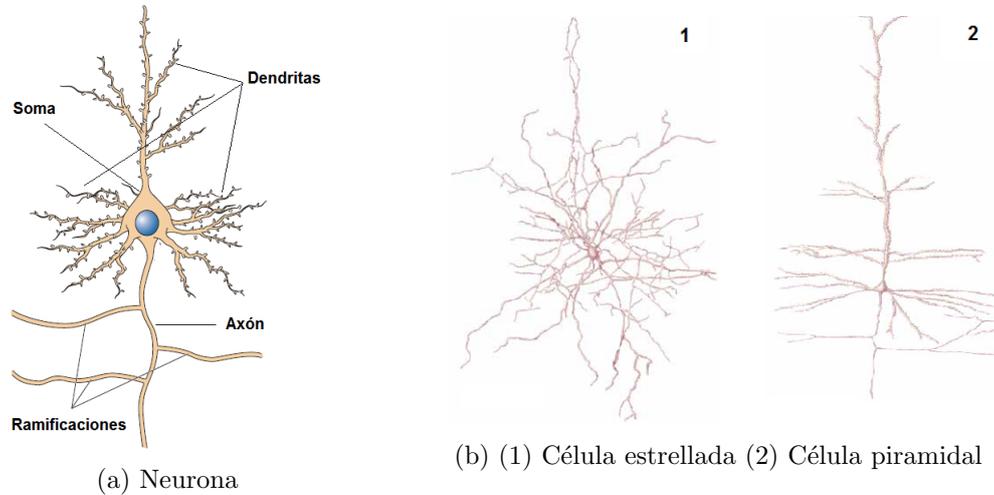


Figura 1.1: (a) Esquema básico de una neurona. (b) Dos células con árboles dendríticos diferenciados. Figuras adaptadas de [1].

común que su morfología varíe. Así, las neuronas suelen clasificarse según el número de prolongaciones que presentan, la variación en su árbol dendrítico o la longitud de su axón. Pueden observarse en la Fig 1.1(b) dos tipos de células presentes en la corteza cerebral, distinguidas según sus extensiones dendríticas.

1.2 Membrana celular

Además de su fisonomía particular, las neuronas se caracterizan por sus estructuras fisiológicas especializadas. De particular importancia resultan aquellas presentes en la membrana celular, ya que son esenciales para que los potenciales de acción puedan generarse y transmitirse de una célula a otra.

La membrana celular está constituida por fosfolípidos organizados formando una bicapa. Así, el medio acuoso y iónico interno de la célula queda aislado de aquel externo. Distribuidos a lo largo de toda la membrana, pueden hallarse varios canales permeables formados por proteínas. Típicamente, un canal funcional requiere que al menos entre cuatro y seis proteínas se ensamblen para formar un poro (Fig. 1.2). Dependiendo del tipo de proteínas que lo constituyan, cada uno de estos canales tendrá propiedades diferentes. Una de ellas es la selectividad iónica: ciertos canales solo serán permeables al potasio (K^+), otros lo serán al sodio (Na^+), otros al calcio (Ca^{+2}) y otros al cloro (Cl^-), por ejemplo. Estos canales alternan entre estados activos e inactivos, modulados por diversas condiciones tanto internas como externas. Al estar activos, permiten el flujo de iones, que puede ser inducido por gradientes de concentración o por diferencias de potencial debidas a desbalances en las cargas a ambos lados de la

Ión	[interna] (mM)	[externa](mM)	$\frac{[externa]}{[interna]}$	E (mV)
K ⁺	5	100	1:20	-80
Na ⁺	150	15	10:1	62
Cl ⁻	150	13	11.5:1	-65
Ca ⁺²	2	0.0002	10000:1	123

Tabla 1.1: Concentraciones y potenciales de equilibrio para distintos iones, a 37 ° C. Datos de [1].

membrana (*potencial de membrana*). Es decir, la presencia de canales iónicos activos es lo que genera que la membrana celular posea una conductancia eléctrica no nula [1].

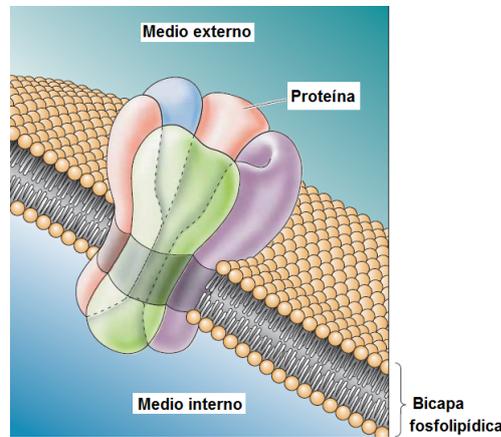


Figura 1.2: Esquema de un canal iónico en la membrana celular. Figura adaptada de [1].

Cuando la neurona no produce disparos, el potencial de membrana toma un valor de aproximadamente -70 mV. Para entender este estado de equilibrio, se debe notar que cada tipo de ión posee diferente concentración a un lado y otro de la membrana (ver Tabla 1.1). Esta diferencia es sostenida gracias a la acción de las bombas de sodio-potasio y calcio, que metabolizan energía para generar flujos de iones opuestos a los gradientes de concentración. Cuando el potencial de membrana es capaz de contrarrestar el flujo causado por el gradiente de concentración, se obtiene la situación de equilibrio.

Para una solución salina en un contenedor con paredes permeables a un único ión, se puede calcular el potencial de equilibrio E_{ion} empleando la ecuación de Nernst:

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[ion]_e}{[ion]_i} \right), \quad (1.1)$$

donde R es la constante del gas ideal, T es la temperatura absoluta, z es la carga del ión, F es la constante de Faraday y el argumento del logaritmo es el cociente entre la

concentración del ión extra e intracelular [2].

Sin embargo, en una neurona real, la permeabilidad de la membrana varía según el tipo de ión, por lo que el potencial de membrana debe calcularse teniendo en cuenta este factor. En particular, considerando que los iones que más afectan al potencial de membrana son el Na^+ y el K^+ , junto con el Cl^- en menor medida, puede emplearse la ecuación de Goldman para calcular el potencial de membrana en el equilibrio:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{[\text{Na}]_e P_{\text{Na}} + [\text{K}]_e P_{\text{K}} + [\text{Cl}]_i P_{\text{Cl}}}{[\text{Na}]_i P_{\text{Na}} + [\text{K}]_i P_{\text{K}} + [\text{Cl}]_e P_{\text{Cl}}} \right), \quad (1.2)$$

donde los subíndices e e i se utilizan para indicar si se trata de concentraciones externas o internas, y P denota la permeabilidad de la membrana a un dado ión [1].

En la ecuación anterior queda en evidencia que si la permeabilidad, o equivalentemente la conductancia, de la membrana celular a alguno de los iones es una cantidad dinámica, entonces también lo será el potencial de membrana. Cuando se produzcan desbalances entre el potencial de membrana V y el potencial de equilibrio E a ambos de la membrana, la corriente por unidad de área (de membrana) i_m estará dada por:

$$i_m = \sum_k g_k (V - E_k), \quad (1.3)$$

donde g es la conductancia por unidad de área. La suma se realiza sobre todos los canales selectivos de tipo k que estén activos y presentes en la sección de membrana a considerar [2].

La ecuación más simple que representa la dinámica del potencial de membrana en una situación experimental está dada por:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + i_e, \quad (1.4)$$

donde c_m es la conductancia por unidad de área de la membrana e i_e es la corriente por unidad de área que pasa hacia la célula a través de un electrodo. A partir de estas dos últimas ecuaciones, pueden obtenerse diversos modelos matemáticos para una neurona, cuyo grado de complejidad varía según las ecuaciones que se utilicen para representar las conductancias g_i [2]. Por ejemplo, el modelo de Hodgkin y Huxley [4], uno de los más realistas, distingue tres contribuciones a la corriente de membrana: una debida al flujo de K^+ , otra al de Na^+ y una tercera que agrupa otros factores que pueden aproximarse como constantes. Además, se plantea en este modelo que las conductancias asociadas a cada una de las corrientes varían con el potencial de membrana.

1.3 Potenciales de acción

El potencial de membrana puede fluctuar alrededor de su valor de equilibrio. Cuando se genera una corriente de iones positivos que fluye desde el interior de la célula hacia el medio (o equivalentemente, una corriente de iones negativos hacia el interior), el potencial de membrana se hace más negativo, en un proceso conocido como *hiperpolarización*. El proceso inverso mediante el cual el potencial de membrana se hace menos negativo, o positivo, se conoce como *depolarización*.

Cuando ocurre la depolarización más allá de un nivel umbral, se genera una fluctuación de alrededor de 100 mV en el potencial de membrana, con una duración de aproximadamente 1 o 2 ms: un potencial de acción. Estas señales eléctricas son las únicas que pueden propagarse por grandes distancias a través del sistema nervioso, debido a que no se atenúan. Una vez originadas, se transmiten por el axón hacia las sinapsis, donde causan la liberación de neurotransmisores. Estos se adhieren a la neurona post-sináptica, causando que los canales iónicos selectivos se activen. Dependiendo de la naturaleza del flujo de iones, las sinapsis pueden tener un efecto excitatorio (depolarizante) o inhibitorio (hiperpolarizante) en la neurona post-sináptica. La neurona pre-sináptica, luego de haber emitido un potencial de acción, atraviesa un período refractario de alrededor de 1 ms, durante el cual le es imposible emitir un nuevo pulso eléctrico.

Experimentalmente, el potencial de membrana puede medirse insertando un microelectrodo en la célula (o en el medio circundante próximo a ella) y registrando con un voltímetro la diferencia de potencial con respecto al medio extracelular. Debido a la rapidez con la que ocurren los potenciales de acción, para su medida debe emplearse un osciloscopio. Se observa en la Fig. 1.3 cómo se vería un potencial de acción en la pantalla de un osciloscopio, y se indican sus partes: potencial en reposo, fase ascendente (depolarización), pico u overshoot, fase descendente (repolarización) y *undershoot* (coincidente con el período refractario).

Podemos entender las distintas fases de un potencial de acción a partir del intercambio de iones Na^+ y K^+ de una neurona con su entorno. Inicialmente, el potencial adquiere un valor umbral que favorece el ingreso de Na^+ , al causar que se activen un gran número de canales permeables a este ión. Como el interior de la membrana tiene un potencial eléctrico negativo y los canales están activos, se genera una rápida corriente de Na^+ , que causa la depolarización de la neurona en la fase ascendente, hasta llegar a un valor cercano al potencial de equilibrio de una membrana permeable solo al Na^+ . En la fase descendente, se inactivan los canales permeables al Na^+ y se activan los permeables al K^+ . Como ahora el medio interno se encuentra depolarizado, se establece una corriente de K^+ hacia el exterior de la célula, causando la repolarización de

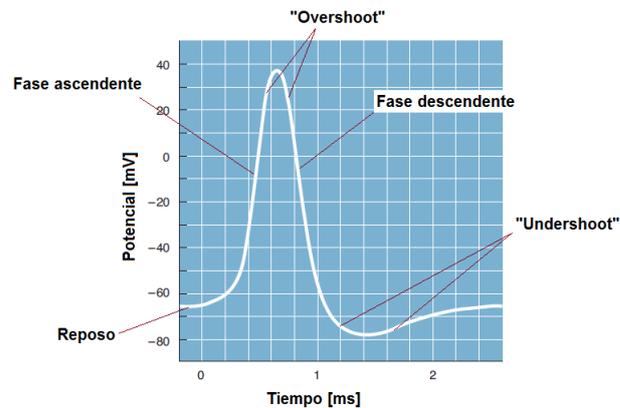


Figura 1.3: Esquema de un potencial de acción, según como se vería en un osciloscopio al insertar un electrodo en la célula. Figura adaptada de [1].

la misma. El flujo de K^+ se detiene cuando los canales selectivos de este ión se cierran, en un valor próximo al potencial de equilibrio del K^+ . Luego, el potencial retorna a su valor de equilibrio (ver Fig 1.4).

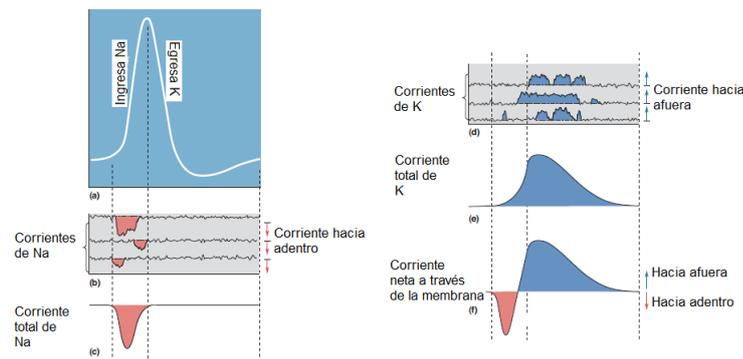


Figura 1.4: El origen molecular de un potencial de acción. (a) Potencial de membrana en función del tiempo. (b) Corriente hacia adentro a través de tres canales selectivos de Na^+ representativos. (c) Corriente neta de Na^+ hacia adentro. (d) Corriente hacia afuera a través de tres canales selectivos de K^+ representativos. (e) Corriente neta de K^+ hacia afuera. (f) Corriente neta a través de la membrana durante todo el potencial de acción. Figura adaptada de [1].

El origen de los potenciales de acción es local, es decir que son generados por pequeñas superficies de membrana. Una vez emitidos, pueden propagarse a lo largo del resto del axón de manera continua y en una única dirección, al producir la excitación en regiones contiguas de la membrana, que pasan por el mismo proceso de activación e inactivación de canales, garantizando que la señal no se atenúe mientras viaja hacia las terminales sinápticas.

Hemos introducido algunas propiedades biofísicas de las neuronas y explicado de

manera general el origen de un potencial de acción a nivel molecular, señal que nos interesa porque es aquella empleada para codificar la información en el sistema nervioso. No obstante, para estudiar rigurosamente el código neuronal, necesitamos métodos que nos permitan cuantificarlo. Este será el tema del Capítulo 2.

Capítulo 2

Representación matemática del código neuronal

El presente capítulo trata sobre las definiciones matemáticas básicas necesarias para caracterizar respuestas neuronales tanto individuales como grupales. Para ello, discutimos en el comienzo cómo algunas de las propiedades de las neuronas complican la descripción de su actividad, para luego introducir los elementos que nos permitirán, en alguna medida, sortear estos obstáculos.

2.1 El problema del código neuronal

El estudio del código neuronal involucra la medida y caracterización de cómo alguna propiedad de un determinado estímulo es representada por secuencias de potenciales de acción, como pueden ser la intensidad luminosa o sonora, o la realización de alguna actividad motriz [2, 26].

En una situación experimental típica, el realizador estará en posesión de un set de estímulos, del cual elegirá una propiedad fácilmente manipulable para caracterizarlos. Por ejemplo, si el estímulo es una señal luminosa, la intensidad de la misma podría ser la cantidad que varíe de un elemento del set al otro, mientras que otras propiedades, como el color, idealmente permanecerán constantes. Así, el sujeto experimental será sometido a los distintos estímulos repetidas veces, para intentar determinar una relación entre respuestas neuronales e intensidad luminosa.

Sin embargo, la construcción del mapeo de respuestas a estímulos no resulta para nada trivial, ya que las mismas presentan gran complejidad y variabilidad, aún frente a un único estímulo. Esto se debe a que las secuencias de disparos de una neurona no dependen solo del estímulo, sino también del estado biofísico dinámico de la célula. Por ejemplo, la distribución exacta de canales permeables en la membrana de una dada

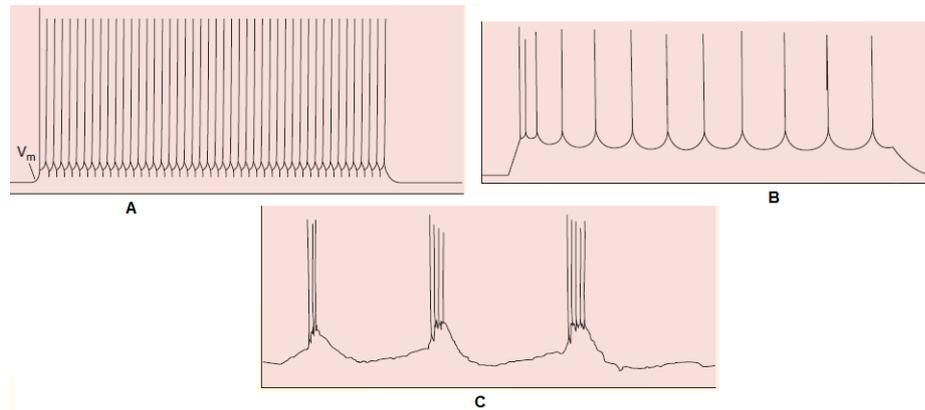


Figura 2.1: Posibles ritmos de actividad de una neurona. (A) Constante (B) Adaptativo (C) Ráfaga. Figura adaptada de [1].

neurona así como los tiempos de activación que los caracterizan afectarán los distintos ritmos de actividad que la célula pueda presentar (Fig. 2.1). Otra problemática a la hora de hallar equivalencias entre respuestas y estímulos radica en que es posible que la variación de los segundos ocurra en escalas temporales menores que la variación de las primeras. Estos factores hacen que no sea posible una descripción determinística del código neuronal, sino que la búsqueda se oriente hacia modelos probabilísticos [2].

Adicionalmente, no puede obviarse el hecho de que una gran cantidad de procesos cerebrales son colectivos: muchas neuronas se activarán ante un estímulo. El estudio del código neuronal no puede entonces reducirse a la observación de una célula individual, sino que es necesario considerar la actividad de grandes poblaciones [27, 28]. Vemos entonces que se trata de un problema de grandes dimensiones, puesto que el número de posibles respuestas en un intervalo temporal donde cada una de N neuronas puede emitir un solo disparo o permanecer inactiva escala como 2^N .

Definiremos a continuación algunas cantidades que nos ayudarán en nuestra caracterización de las respuestas neuronales.

2.2 Tasas de disparo

La descripción matemática más simple que se puede dar para una secuencia de potenciales de acción consiste en ignorar sus propiedades físicas (duración, amplitud, forma, etc), y tratarlos a todos como si fueran repeticiones idénticas del mismo evento. Bajo estas condiciones, para una neurona, una secuencia de n disparos puede ser representada por una secuencia de tiempos $\{t_i\}, i = 1, 2, \dots, n$, que indica los instantes en los

que se producen. Podemos definir la *función respuesta* $\rho(t)$ como:

$$\rho(t) = \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i), \quad (2.1)$$

donde $\delta(x)$ denota a la funcional Delta de Dirac.

Debido a la variabilidad de ensayo a ensayo en la secuencia de respuestas, es de gran utilidad definir otras cantidades, como la *tasa de conteo de disparos*. Si T es la duración del ensayo y n es la cantidad de potenciales de acción que se producen en el mismo, la tasa de conteo de disparos r es:

$$r = \frac{n}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T d\tau \rho(\tau). \quad (2.2)$$

Es decir, la tasa de conteo de disparos es el promedio temporal de la función respuesta durante la duración del ensayo.

De incluso mayor utilidad resulta definir una tasa de disparos que dependa del tiempo, ya que la tasa de conteo de disparos no tiene gran resolución temporal. Esto se logra contando los disparos en pequeños intervalos temporales Δt . Sin embargo, como para Δt pequeño las posibles funciones respuesta son 0 o 1, debe realizarse un promedio de esta cantidad sobre múltiples ensayos. Entonces, se define la tasa de disparos dependiente del tiempo, $r(t)$, como el número de potenciales de acción (promediado sobre ensayos) que se producen durante un intervalo pequeño entre t y $t + \Delta t$, dividido por la duración del intervalo:

$$r(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} d\tau \langle \rho(\tau) \rangle, \quad (2.3)$$

donde $\langle \rho(\tau) \rangle$ es la función respuesta promediada sobre ensayos.

Una última cantidad que puede definirse es la tasa de conteo de disparos promedio sobre ensayos:

$$\bar{r} = \frac{\bar{n}}{T} = \frac{1}{T} \int_0^T d\tau \langle \rho(\tau) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T dt r(t), \quad (2.4)$$

donde los paréntesis angulares indica nuevamente que las cantidades se hallan promediadas sobre ensayos [2].

2.3 Curvas de ajuste

Las respuestas neuronales pueden depender de diferentes propiedades de un estímulo. La manera más simple de caracterizar una respuesta consiste en suponer que esta es sensible a un atributo del estímulo, denotado por la letra s .

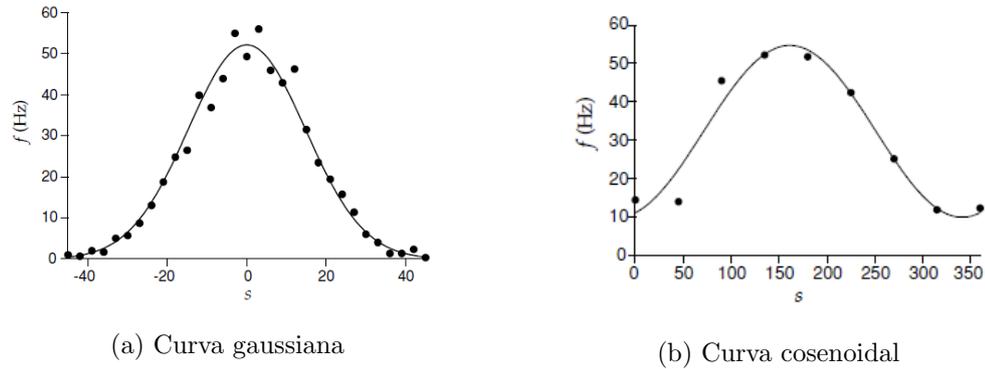


Figura 2.2: Dos curvas de ajuste típicas. Los puntos representan datos experimentales y las líneas el mejor ajuste. El estímulo s es una cantidad angular. Figuras adaptadas de [2].

Bajo esta condición, una respuesta puede caracterizarse al contar el número de potenciales de acción disparados ante el estímulo que presenta la propiedad s . Realizando varios ensayos en los cuales s permanece constante, puede estimarse la dependencia del promedio de la tasa de conteo de disparos con esta variable: $\bar{r} = f(s)$, que se denomina curva de ajuste y, al igual que las tasas de disparos (conteo y temporal), tiene unidades de Hertz.

La forma funcional de una curva de ajuste depende del parámetro s usado para describir al estímulo, que puede elegirse según conveniencia por el experimentador, resultando en última instancia una cuestión de convención. Diversas formas funcionales han sido halladas para curvas de ajuste en distintas regiones de sistemas neurales. Entre las más comunes se hallan las gaussianas, sigmoideas, cosenos y de von Mises (también conocidas como gaussianas circulares)[2]. Veamos en la Fig. 2.2 dos curvas de ajuste típicas y notemos, además, que ambas difieren en el valor del estímulo que hace que la respuesta sea máxima. Esto es algo que ocurre con frecuencia, ya que las neuronas presentan selectividad, es decir, que no evidenciarán la misma actividad frente a todos los estímulos, sino que tendrán valores de preferencia.

2.4 Probabilidades y coeficientes de correlación

Las curvas de ajuste permiten predecir \bar{r} , pero no describen cómo varía r alrededor de su valor medio $f(s)$ de ensayo a ensayo. Es decir que, mientras que el mapeo de estímulos a respuesta promedio puede bien ser determinista, es probable que las cantidades que pueden medirse en un único ensayo, como r , solo puedan ser modeladas de manera probabilística.

Un conjunto $\{X_t\}_{t \in T}$ de variables aleatorias, donde $t \in T$ denota un parámetro tempo-

ral que puede ser discreto o continuo, define un proceso estocástico. Puede describirse a una secuencia de potenciales de acción generada como respuesta de una población neuronal ante un estímulo de esta manera.

Como los tiempos de emisión de los disparos son variables continuas, la probabilidad de que uno de ellos ocurra en un determinado instante es exactamente cero. Para obtener un valor no nulo, debe trabajarse con intervalos temporales finitos Δt . Si estos son pequeños, entonces la probabilidad de que ocurra un potencial de acción será proporcional a Δt . De manera intuitiva, $r(t)\Delta t$ representa la fracción de los ensayos en los cuales se disparó un pulso entre t y $t + \Delta t$, lo que permite atribuirle a esta cantidad una interpretación probabilística. Formalmente, $r(t)\Delta t$ es la probabilidad de que ocurra un disparo durante un intervalo de tiempo Δt alrededor del tiempo t .

Si se desea trabajar con ventanas temporales pequeñas, la tasa de disparos dependiente del tiempo (Ec. 2.3) puede aproximarse por la tasa de conteo de disparos (Ec. 2.2), y la probabilidad de observar actividad en una neurona cuando que el estímulo s estuvo presente, $P(r; s)$, estará dada por:

$$P(r; s) = r(s)\Delta t. \quad (2.5)$$

En general, el número de posibles secuencias de disparos en una población neuronal es tan grande que la determinación de sus probabilidades de ocurrencia es prácticamente imposible. Por ello, suelen emplearse modelos estadísticos que permitan calcular las probabilidades de una secuencia arbitraria dado que se tiene conocimiento experimental de las respuestas ocurridas. La tasa de conteo de disparos r determina la probabilidad de que se produzca un disparo en una ventana temporal Δt . Pero esta cantidad no es suficiente para predecir las probabilidades de secuencias de potenciales de acción, dado que los eventos dentro de una secuencia podrían no ser independientes [2].

Si bien existen varias cantidades estadísticas que pueden ser empleadas para caracterizar la correlación entre disparos [29], siguiendo a [12, 25], definiremos a continuación dos coeficientes particulares, debido a que tienen la propiedad de no anularse cuando las ventanas temporales en las que se observan las variables son cortas.

En un sistema neural, suele haber dos tipos de correlaciones: de ruido y de señal. Las correlaciones de ruido agrupan a todas aquellas que se originan en la variabilidad de las respuestas neuronales ante un estímulo con respecto a una respuesta promedio. Representan la tendencia de las células a disparar más o menos que el promedio dado que una de ellas ha disparado en la misma ventana temporal, normalizada a la respuesta de las células en el caso independiente [12, 30].

Para N neuronas, el coeficiente de correlación de ruido $\gamma_{1,2,\dots,N}$ se define según:

$$\begin{aligned}\gamma_{1,2,\dots,N}(s) &= \frac{\overline{r_1(s)r_2(s)\dots r_N(s)}}{\bar{r}_1(s)\bar{r}_2(s)\dots\bar{r}_N(s)} - 1, \text{ si todos los índices son distintos,} \\ \gamma_{1,2,\dots,i,i,N}(s) &= -1, \text{ si alguno de los índices se repite.}\end{aligned}\tag{2.6}$$

En la ecuación anterior, la barra superior denota promedio sobre ensayos correspondientes a la presentación del mismo estímulo s . $\gamma(s)$ puede variar entre -1 e ∞ , con valores negativos indicando anti-correlación, valores positivos correlación y el cero independencia. Cuando alguno de los índices de $\gamma(s)$ se repite, el coeficiente indica la tendencia de una misma célula a disparar dentro de una ventana temporal, dado que ya lo ha hecho con anterioridad. Siguiendo a [31], lo definimos como igual a -1 , ya que supondremos que no nos interesa estudiar correlaciones de una neurona consigo misma, sino con otras neuronas.

Las correlaciones de señal se relacionan con cómo varía la respuesta neuronal media en todo el set de estímulos, y el coeficiente que las cuantifica está dado, para N neuronas, por:

$$\nu_{1,2,\dots,N} = \frac{\langle \bar{r}_1(s)\bar{r}_2(s)\dots\bar{r}_N(s) \rangle_s}{\langle \bar{r}_1(s) \rangle_s \langle \bar{r}_2(s) \rangle_s \dots \langle \bar{r}_N(s) \rangle_s} - 1,\tag{2.7}$$

donde los paréntesis angulares $\langle \rangle_s$ denotan promedios sobre estímulos. Este coeficiente también varía entre -1 e ∞ , pero no posee una definición especial para el caso de índices repetidos [31].

Empleando estos coeficientes y realizando algunas suposiciones adicionales, podremos escribir las probabilidades de que se emitan ciertas respuestas neuronales.

Una vez caracterizadas las respuestas neuronales ante un estímulo y sus correlaciones, es posible cuantificar la información que cada respuesta provee. En el Capítulo 3 se introducirán las herramientas necesarias para llevar a cabo esta tarea.

Capítulo 3

Elementos de Teoría de la Información

A grandes rasgos, la teoría de la información provee una descripción matemática de los símbolos y canales empleados para transmitir un mensaje, así como de las circunstancias en las cuales la transmisión de la información resulta óptima [32]. Desde la publicación del trabajo seminal de C.E. Shannon en 1948 [33], esta teoría (que se ha convertido en un campo científico por sí mismo) ha sido aplicada en numerosas ramas de investigación, como mecánica estadística, mecánica cuántica, climatología, economía e informática [34–38]. Su uso en el análisis de datos neurales se remonta a 1952, cuando se calcularon los límites de la capacidad de transmisión de información en células nerviosas [39]. Hasta el día de hoy, esta teoría se ha empleado para intentar responder a otros interrogantes tales como cuál es el flujo de información entre distintas regiones cerebrales o qué clase de circuitos optimizan su transmisión [40].

Comenzaremos este capítulo definiendo algunas cantidades básicas en teoría de la información [32], para luego pasar a detallar la técnica empleada en el trabajo de diploma para estudiar el impacto de la actividad correlacionada en la codificación de la información por un grupo de neuronas [12, 25].

3.1 Definiciones

Sea R una variable aleatoria discreta que puede tomar valores r en el conjunto \mathcal{R} y $p(r)$ su distribución de probabilidad. Su *entropía* $H(R)$ se define (en unidades de bit):

$$H(R) = - \sum_{r \in \mathcal{R}} p(r) \log_2 p(r). \quad (3.1)$$

La entropía es una magnitud no negativa, que puede derivarse de manera axiomática

y ser interpretada como una medida de la cantidad de información que se requiere en promedio para describir una variable aleatoria.

Su definición puede extenderse naturalmente a conjuntos de variables aleatorias. Por ejemplo, para un par R y S con distribución conjunta $p(r, s)$:

$$H(R, S) = - \sum_{r \in \mathcal{R}} \sum_{s \in \mathcal{S}} p(r, s) \log_2 p(r, s). \quad (3.2)$$

A partir de aquí, puede definirse la *entropía condicional*:

$$H(R|S) = - \sum_{r \in \mathcal{R}} \sum_{s \in \mathcal{S}} p(r, s) \log_2 p(r|s), \quad (3.3)$$

donde $p(s|r)$ es la probabilidad condicional de s dado que ocurrió r .

Dadas dos distribuciones de probabilidad $p(r)$ y $q(r)$, existe una cantidad con algunas propiedades métricas capaz de cuantificar la diferencia entre ellas. Esta es la *divergencia de Kullback-Leibler* (*divergencia K-L*), $D(p||q)$, también conocida como *entropía relativa*:

$$D(p||q) = \sum_{r \in \mathcal{R}} p(r) \log_2 \frac{p(r)}{q(r)}. \quad (3.4)$$

Cabe mencionar que $D(p||q)$ no es una verdadera métrica, ya que no es simétrica ni cumple con la desigualdad triangular.

Un tercer cuantificador que puede definirse es la *información mutua*, que es una medida de la cantidad de información que una variable aleatoria contiene sobre otra y viceversa. Si nuevamente R y S son dos variables aleatorias con distribución conjunta $p(r, s)$ y distribuciones marginales $p(r)$ y $p(s)$, la información mutua $I(R, S)$ entre ellas es

$$I(R, S) = \sum_{r \in \mathcal{R}} \sum_{s \in \mathcal{S}} p(r, s) \log_2 \frac{p(r, s)}{p(r) p(s)} = D(p(r, s)||p(r) p(s)). \quad (3.5)$$

Es decir, la información mutua de dos variables aleatorias coincide con la divergencia K-L entre la distribución conjunta y el producto de las distribuciones marginales. A su vez, se relaciona con cantidades entrópicas según:

$$I(R, S) = H(R) - H(R|S) = H(S) - H(S|R). \quad (3.6)$$

La información mutua cuantifica la reducción en la incertidumbre en R dado que se conoce S o viceversa. Esta cantidad pone en un pie de igualdad a ambas variables aleatorias, ya que cada una de ellas brinda la misma cantidad de información sobre la otra.

3.2 Expansión en serie de la información mutua

En el contexto de este trabajo, las variables aleatorias con las que trabajaremos serán las respuestas neuronales, que identificaremos mediante la tasa de conteo de disparos (Ec. 2.2), y los estímulos, que serán abstractos. Así, la información mutua indicará la capacidad de un observador ideal de determinar la identidad de un estímulo a través de las respuestas neuronales para un ensayo dado. En una situación experimental, bastaría con estimar la frecuencia de ocurrencia de cada respuesta ante la presentación de un estímulo para poder calcular luego la información mutua. Sin embargo, este procedimiento directo suele ser dificultoso al requerir de una gran cantidad de datos.

Una alternativa consiste en desarrollar la información mutua como una serie de Taylor alrededor de la ventana temporal experimental T (tiempo, de ahora en adelante). Esta técnica no solo permite estimar la información a partir de una cantidad limitada de datos, sino que además permite descomponerla en términos asociados a distintos métodos de codificación empleados por la población neuronal [12, 30]. Esta propiedad resulta de particular interés, ya que es nuestro objetivo analizar el impacto de aquellos mecanismos de codificación que dependan de la actividad correlacionada entre neuronas.

Las suposiciones que deben realizarse para obtener la serie de Taylor son las siguientes:

- 1 La información mutua es una cantidad analítica del tiempo.
- 2 Las ventanas temporales T son pequeñas y el número de disparos en cualquiera de ellas es bajo.
- 3 La probabilidad condicional de que una neurona i dispare ante la presentación de un estímulo s dado que otras del conjunto $\{j, k, \dots, m\}$ lo han hecho es proporcional a T (es decir, a la resolución temporal de la medida):

$$P(r_i | r_j, r_k, \dots, r_m; s) \sim T. \quad (3.7)$$

- 4 Los ensayos experimentales son repeticiones idénticas del mismo evento.

Veremos a continuación los términos que se obtienen en las aproximaciones de segundo y tercer orden, que son las que emplearemos en este trabajo.

3.2.1 Aproximación de segundo orden

El primer paso para obtener el desarrollo de la información mutua consiste en notar que bajo la Suposición 3, un desarrollo en serie en el tiempo es equivalente a un desarrollo en la cantidad de disparos emitidos por el conjunto de neuronas en una ventana temporal.

La regla del producto de probabilidades condicionales [41] nos permite escribir:

$$P(r_i, r_j, r_k, \dots, r_m; s) = P(r_i|r_j, r_k, \dots, r_m; s)P(r_j|r_k, \dots, r_m; s)P(r_k|\dots r_m; s)\dots P(r_m; s). \quad (3.8)$$

Dado que la probabilidad de que ocurran n potenciales de acción es el producto de n probabilidades condicionales, por la Ecuación 3.7 resulta:

$$P(r_i, r_j, r_k, \dots, r_m; s) \sim T^n \quad (3.9)$$

Esto significa que a la serie temporal de orden n solo contribuirán aquellas secuencias que presenten un máximo de n disparos de parte de toda la población. De esta manera, en la aproximación de segundo orden consideraremos que en una población de N neuronas, las únicas respuestas posibles son aquellas en las que se emiten como máximo 2 disparos.

Podemos entonces proceder a introducir los coeficientes de correlación definidos en el Capítulo 2 a través de las probabilidades condicionales. Para dos neuronas i y j , la probabilidad de que una de ellas dispare dado que la otra lo ha hecho ante el estímulo s puede escribirse:

$$P(r_i|r_j; s) \equiv \bar{r}_i T(1 + \gamma_{ij}) + \mathcal{O}(T^2), \quad (3.10)$$

donde los términos de orden T^2 y superiores están relacionados con interacciones de orden superior a dos en la población neuronal y omitimos la dependencia de las cantidades con el estímulo en la notación.

Así, en esta aproximación, las respuestas que contribuirán a la información mutua serán aquellas caracterizadas por la presencia de 0,1 o 2 potenciales de acción. Si describimos a dichas secuencias mediante un vector \mathbf{e} de dimensión N , donde la componente i -ésima indica la respuesta de la célula i y en una ventana temporal, y usamos la notación \mathbf{e}_{ij} para señalar la secuencia donde las neuronas i y j emitieron un disparo, exigiendo que las probabilidades estén normalizadas, obtenemos:

$$\begin{aligned} P(\mathbf{0}|s) &= 1 - T \sum_{i=1}^N \bar{r}_i + \frac{T^2}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \bar{r}_i \bar{r}_j (1 + \gamma_{ij}) \\ P(\mathbf{e}_i|s) &= T \bar{r}_i - T^2 \bar{r}_i \sum_{j=1}^N \bar{r}_j (1 + \gamma_{ij}), \quad i = 1, \dots, N \\ P(\mathbf{e}_{ij}|s) &= T^2 \bar{r}_i \bar{r}_j (1 + \gamma_{ij}), \quad i, j = 1, \dots, N; \quad i < j. \end{aligned} \quad (3.11)$$

Reemplazando las probabilidades de la Ecuación 3.11 en la definición 3.5 de la información mutua, empleando el desarrollo en serie $\log_2(1 - Tx) = -\frac{1}{\ln 2} \sum_{k=1}^{\infty} \frac{(Tx)^k}{k}$ hasta orden 2, reagrupando términos y usando las definiciones de los coeficientes de

correlación (Ecuaciones 2.6 y 2.7), se obtiene finalmente una descomposición de la información mutua para ventanas temporales pequeñas, $I_{total,2}$, que permite distinguir la contribución de diferentes mecanismos de codificación:

$$I_{total,2} = TI_{lin} + T^2 (I_{sig-sim,2} + I_{cor-ind,2} + I_{cor-dep,2}). \quad (3.12)$$

El término lineal I_{lin} denota la información provista de manera independiente por las N neuronas y es siempre mayor o igual a 0:

$$I_{lin} = \sum_{i=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \log_2 \frac{\bar{r}_i(s)}{\langle \bar{r}_i(s') \rangle_{s'}} \rangle_s. \quad (3.13)$$

De los términos de segundo orden, $I_{sig-sim,2}$ es el único que es no nulo si no hay correlaciones de ruido, además de ser menor o igual a 0. $I_{sig-sim,2}$ cuantifica la información que "se pierde" debido a similitudes en las distribuciones de las respuestas neuronales con respecto al caso en que la codificación se realiza de manera independiente por la población. Su expresión matemática es:

$$I_{sig-sim,2} = \frac{1}{2 \ln 2} \sum_{i,j=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \rangle_s \langle \bar{r}_j(s) \rangle_s \left[\nu_{ij} + (1 + \nu_{ij}) \ln \left(\frac{1}{1 + \nu_{ij}} \right) \right]. \quad (3.14)$$

Los dos términos restantes en 3.12 cuantifican la información provista por la actividad correlacionada de las células. Como dicha actividad puede ser dependiente o independiente del estímulo, los dos términos se diferencian. La contribución independiente del estímulo está dada por:

$$I_{cor-ind,2} = \frac{1}{2 \ln 2} \sum_{i,j=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) \gamma_{ij}(s) \rangle_s \ln \left(\frac{1}{1 + \nu_{ij}} \right). \quad (3.15)$$

Para una dada respuesta, $I_{cor-ind,2}$ será positivo cuando γ_{ij} y ν_{ij} posean distinto signo. Podemos entonces interpretar que las distribuciones de probabilidad de las respuestas de dos células serán más distinguibles cuando las correlaciones de ruido anticovaríen con las de señal.

La contribución de las correlaciones dependiente del estímulo, por su lado, es:

$$I_{cor-dep,2} = \frac{1}{2 \ln 2} \sum_{i,j=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) [1 + \gamma_{ij}(s)] \ln \left\{ \frac{\langle \bar{r}_i(s') \bar{r}_j(s') \rangle_{s'} [1 + \gamma_{ij}(s)]}{\langle \bar{r}_i(s') \bar{r}_j(s') [1 + \gamma_{ij}(s')] \rangle_{s'}} \right\} \rangle_s. \quad (3.16)$$

Usando desigualdades básicas de la Teoría de la Información, puede demostrarse que $I_{cor-ind,2}$ es no negativo, y nulo si y solo si las correlaciones de ruido no dependen del

estímulo. Este término mide cuán bien pueden identificar un estímulo las diferencias de ensayo a ensayo en las correlaciones de ruido.

Este desarrollo de la información mutua considera, en definitiva, que en la transmisión de la información por un conjunto de neuronas solo es significativa la actividad correlacionada de a pares.

3.2.2 Aproximación de tercer orden

Aunque se ha demostrado que los modelos de a pares son suficientes para explicar la actividad neuronal de pequeños grupos de neuronas en la retina [17, 18], su validez se halla en discusión cuando se aplica al estudio de poblaciones de mayor tamaño, o aún incluso en poblaciones reducidas en la corteza cerebral [19–22]. Entonces, son necesarios métodos que permitan distinguir en qué casos las correlaciones de orden superior no son despreciables a la hora de describir cómo se comporta una población. Esto puede lograrse, por ejemplo, estudiando cómo las correlaciones de orden superior afectan la codificación de la información con respecto al caso en que solo se producen correlaciones de a pares.

Con el fin de obtener un método más sofisticado que permitiera estudiar el impacto de las correlaciones de orden superior a dos en la información mutua, se llevó a cabo recientemente una extensión del formalismo anterior [25]. Allí, se realizó el desarrollo de la serie de la información mutua para incluir términos de tercer orden en el tiempo, y se propuso a su vez una expresión general para términos de orden n . Mientras que las suposiciones y el cálculo son enteramente similares al caso de segundo orden (aunque algo más tediosos), el resultado final para la descomposición de la información evidencia la existencia de un nuevo término que no tiene análogo en la aproximación de segundo orden:

$$I_{total,3} = TI_{lin} + T^2 (I_{sig-sim,2} + I_{cor-ind,2} + I_{cor-dep,2}) + T^3 (I_{sig-sim,3} + I_{cor-ind,3} + I_{cor-dep,3} + I_{cor-ch,3}), \quad (3.17)$$

donde I_{lin} , $I_{sig-sim,2}$, $I_{cor-ind,2}$ e $I_{cor-dep,2}$ mantienen la mismas formas matemáticas previamente escritas, y sus términos análogos a orden 3 están dados por:

$$I_{sig-sim,3} = \frac{1}{6 \ln 2} \sum_{i,j,k=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \rangle_s \langle \bar{r}_j(s) \rangle_s \langle \bar{r}_k(s) \rangle_s \left[\nu_{ijk} + (1 + \nu_{ijk}) \ln \left(\frac{1}{1 + \nu_{ijk}} \right) \right], \quad (3.18)$$

$$I_{cor-ind,3} = \frac{1}{6 \ln 2} \sum_{i,j,k=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) \bar{r}_k(s) \gamma_{ijk}(s) \rangle_s \ln \left(\frac{1}{1 + \nu_{ijk}} \right), \quad (3.19)$$

e

$$I_{cor-dep,3} = \frac{1}{6 \ln 2} \sum_{i,j,k=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) \bar{r}_k(s) [1 + \gamma_{ijk}(s)] \ln \left\{ \frac{\langle \bar{r}_i(s') \bar{r}_j(s') \bar{r}_k(s') \rangle_{s'} [1 + \gamma_{ijk}(s)]}{\langle \bar{r}_i(s') \bar{r}_j(s') \bar{r}_k(s') [1 + \gamma_{ijk}(s')] \rangle_{s'}} \right\} \rangle_s. \quad (3.20)$$

El término novedoso se escribe:

$$I_{cor-ch,3} = -\frac{1}{2 \ln 2} \sum_{i,j,k=1}^N \langle \bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) \bar{r}_k(s) [1 + \gamma_{ijk}(s)] \ln \left\{ \frac{\bar{r}_i(s) \bar{r}_j(s) [1 + \gamma_{ij}(s)]}{\langle \bar{r}_i(s') \bar{r}_j(s') [1 + \gamma_{ij}(s')] \rangle_{s'}} \right\} \rangle_s. \quad (3.21)$$

Puede verse que $I_{cor-ch,3}$ depende de las correlaciones de ruido tanto de segundo como tercer orden y, además, se halla de manera sistemática cuando se calcula la expansión en serie a cualquier orden superior [25].

En todo conjunto de neuronas, no podemos descartar la posibilidad de que se presente actividad correlacionada por coincidencia. Consideremos la situación presentada en el Esquema 1 (Fig 3.1). Allí se representan tres neuronas y sus señales de entrada. En negro, indicamos las señales de entrada que son particulares de cada neurona, mientras que en gris representamos las señales que se comparten entre las tres neuronas. Luego, vemos al lado de esta configuración una posible secuencia de potenciales de acción que podría emitirse, destacando en color gris los disparos que se producen en simultáneo en las tres neuronas debido a la conectividad subyacente. Si nos fijamos ahora en el Esquema 2, observamos las mismas neuronas pero con distinta configuración de conectividad. En negro, nuevamente, indicamos las señales de entrada que son particulares de cada neurona, mientras que en tonos de grises representamos aquellas señales que se comparten de a dos neuronas. Es decir, que la neurona B comparte señales de entrada con la A (gris oscuro) y con la C (gris claro), pero por separado. En la secuencia de disparos emitida, distinguimos ahora disparos que se producen en coincidencia entre las neuronas A y B (gris oscuro), y entre las neuronas B y C (gris claro). Sin embargo, destaquemos que en la última entrada de la secuencia de potenciales de acción, se produjeron disparos coincidentes entre las tres neuronas, que sin embargo se deben a que la neurona B interactuó simultáneamente con la A y la C, ya que las interacciones triples no están consideradas en esta configuración [42].

El ejemplo anterior presenta un nuevo problema: cómo distinguir correlaciones de orden superior puras de aquellas debidas a interacciones simultáneas de orden inferior. En el contexto del desarrollo en serie de la información mutua, el término $I_{cor-ch,3}$ provee una solución, cuantificando la información convenida por correlaciones triples que puedan ocurrir por casualidad cuando se presenta actividad correlacionada de a pares. Es decir, es un término que desenmascara aquellas correlaciones triples que en realidad son de a pares, además de hacer lo propio con correlaciones de a pares que se

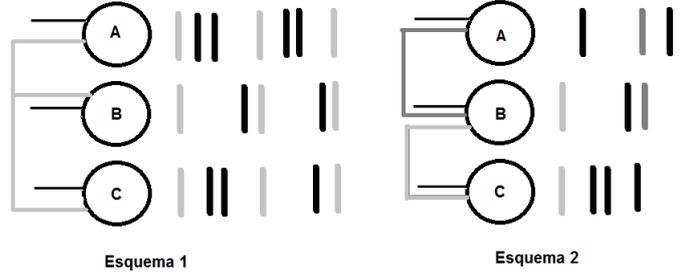


Figura 3.1: Dos configuraciones distintas para tres neuronas y una posible secuencia de disparos para cada una. Ver explicación en texto.

producen por casualidad, cuando γ_{ijk} es nulo [25].

El objetivo de este trabajo es estudiar de manera teórica el rol de las correlaciones en la codificación de información en pequeñas poblaciones neuronales. En este capítulo, hemos presentado la herramienta básica que nos permitirá llevar a cabo dicha tarea: la expansión en serie de la información mutua. Concluimos que estando en conocimiento de las correlaciones de ruido y señal que caracterizan a una población, así como de sus tasas de conteo de disparos, podremos investigar cómo contribuye cada mecanismo de codificación a la información mutua. Como parámetro cuantificador del impacto de las correlaciones de hasta orden n en el código, definimos la fracción de sinergia [25]

$$\text{Fracción de sinergia} = 1 - \frac{I_{lin}}{I_{total,n}}. \quad (3.22)$$

Vemos que se trata de una cantidad que puede variar entre 1 y -1, y que indica cuánta de la información mutua puede obtenerse solo a partir del conocimiento de las correlaciones de ruido y señal hasta orden n . Valores positivos de la fracción de sinergia indicarán que se obtiene mayor información si se observa la actividad conjunta de las neuronas con respecto al caso independiente (código sinérgico), mientras que valores negativos indicarán lo contrario (código redundante).

3.2.3 Descomposición exacta de la información mutua

Si bien en este trabajo emplearemos en mayor medida la expansión en serie de la información mutua, notamos que también existe un método alternativo para descomponer a este cuantificador según mecanismos de codificación. Este método no depende de aproximaciones ni suposiciones como las que hemos mencionado previamente, puesto que es exacto, al emplear las probabilidades marginales reales. Sin embargo, no posee la ventaja que nos provee la expansión en serie de poder diferenciar mecanismos según el orden de las correlaciones, sino que solo nos permite distinguir cuatro mecanismos de codificación: independiente, similitud de señal, correlaciones de ruido independientes

del estímulo y correlaciones de ruido dependientes del estímulo [?].

En particular, destacamos que el término independiente se anota, para N neuronas que presentan respuestas $\{r_1, \dots, r_N\}$:

$$I_{lin} = \frac{1}{\ln 2} \sum_N \sum_{r_N} \left\langle P(r_c|s) \ln \frac{P(r_c|s)}{P(r_c)} \right\rangle_s, \quad (3.23)$$

donde vemos que para computarlo es necesario conocer las probabilidades exactas de las respuestas condicionadas por estímulos, así como las marginales.

En el Capítulo 4, estudiaremos poblaciones compuestas por tres neuronas, cuyas tasas de conteo de disparos tienen una dependencia específica con el estímulo (es decir, curvas de ajuste dadas). Considerando que las neuronas son idénticas y que sus tasas de conteo de disparos siguen una distribución de Poisson, eligiendo un set de estímulos abstracto y discreto, daremos una expresión analítica para cada uno de los términos de la expansión en serie a orden dos y a orden tres, que dejará en evidencia de manera explícita su dependencia temporal (recordemos que en este contexto, el tiempo indica la duración de la ventana experimental).

Capítulo 4

Resultados analíticos

En este Capítulo presentaremos el primer conjunto de resultados obtenidos en el marco de este trabajo. Se trata de resultados analíticos, adquiridos empleando la aproximación de que las poblaciones a estudiar se hallan formadas por conjuntos de tres neuronas idénticas, con curvas de ajuste del tipo von Mises, y actividad de disparos que sigue una distribución de Poisson. Bajo estas condiciones, obtenemos expresiones analíticas para las correlaciones de ruido y señal, a partir de las cuales derivamos a su vez formas funcionales cerradas para la expansión en serie de la información mutua a segundo y tercer orden.

4.1 Población neuronal Poissoniana homogénea

Resulta evidente, a partir de las Ecs. 3.13-3.21, que para realizar cualquier tipo de cálculo de la información mutua necesitamos conocer la tasa de conteo de disparos media (Ec. 2.4) de cada neurona que conforma la población. En particular, elegimos caracterizar a cada neurona i , $i \in \{1, 2, 3\}$, con curvas de ajuste del tipo von Mises:

$$\bar{r}_i(s) = m + a e^{b(\cos(s)-1)}, \quad (4.1)$$

donde m indica el piso de la curva, a la máxima variabilidad, b controla el ancho de la curva (mayor b implica menor ancho) y s denota al estímulo. Realizamos esta elección debido a que este tipo de curvas de ajuste suelen ser frecuentemente halladas en estudios experimentales de la corteza visual de roedores, así como en la corteza visual y entorrinal de primates [43–46].

Luego, consideramos que la distribución del número de disparos durante una ventana experimental de duración T está dada por una distribución de Poisson (ver Apéndice A), con parámetro $\bar{r}(s)T$. Como se trata de una tasa de conteo de disparos media que permanece constante, el proceso será homogéneo. La distribución de Poisson es muy

usada en neurociencia, ya que provee una descripción simple y adecuada de muchos sets de datos [2]. Su limitación yace en que no es capaz de dar una explicación correcta de los mecanismos detrás del origen de la actividad neuronal.

Cabe destacar que si bien la aproximación de Poisson indica que no habrá correlaciones entre los disparos emitidos por una misma neurona a distintos intervalos temporales, ya que se trata de eventos independientes, esto no implica que no haya correlaciones de ningún tipo en la población. Recordemos que al tratarse de neuronas que responden de manera idéntica a cada estímulo habrá correlaciones entre sus actividades conjuntas, aún cuando no existan correlaciones temporales de una neurona consigo misma.

4.2 Correlaciones e información mutua a segundo orden

A partir de los momentos de la distribución de Poisson (Apéndice A), y definiendo un set de estímulos particular, podemos calcular las correlaciones de ruido y señal para nuestra población homogénea. Imitando situaciones experimentales, elegimos un set de estímulos discreto, formado por 6 elementos uniformemente espaciados en el intervalo $[-\pi, -\frac{2\pi}{3}]$ [2].

Siguiendo las definiciones de las correlaciones de ruido (Ecs. 2.6), y teniendo en cuenta que se trata de tres neuronas idénticas, obtenemos a segundo orden (Apéndice A):

$$\gamma_{ij}(s) = \frac{1}{\bar{r}(s)T}, \quad \forall i \neq j \quad (4.2)$$

$$\gamma_{ii}(s) = -1, \quad \forall i. \quad (4.3)$$

Para las expresiones de las correlaciones de señal (Ecs. 2.7), es útil definir las siguientes funciones auxiliares:

$$F_k(a, b, m) := ae^{-kb/2} + m,$$

donde k es un parámetro entero. En función de ellas, las correlaciones de señal calculadas según nuestro set de estímulos resultan (Apéndice A):

$$\nu_{ij} = \frac{6(F_0^2 + F_4^2 + 2F_1^2 + 2F_3^2)}{(F_0 + F_4 + 2F_3 + 2F_1)^2} - 1, \quad \forall i, j. \quad (4.4)$$

Introduciendo estas correlaciones de ruido y señal, así como nuestra curva de ajuste (Ec. 4.1) en la serie de la información mutua a segundo orden (Ec. 3.12) y expandiendo los sumandos, hallamos finalmente una expresión analítica para cada uno de los términos, que expresaremos usando nuestras funciones $F_k(a, b, m)$ y unas nuevas

funciones $w_k(a, b, m)$, dependientes de un parámetro entero k :

$$w_k(a, b, m) := \frac{(a+m)^k}{6} + \frac{(ae^{-2b}+m)^k}{6} + \frac{(ae^{-3b/2}+m)^k}{3} + \frac{(ae^{-b/2}+m)^k}{3}.$$

Omitiendo la dependencia explícita de cada término con los parámetros a , m y b de la curva de ajuste, los mismos pueden escribirse:

$$I_{lin} = \frac{1}{2 \log 2} \left[F_0 \log \left(\frac{F_0}{w_1} \right) + F_4 \log \left(\frac{F_4}{w_1} \right) + 2F_1 \log \left(\frac{F_1}{w_1} \right) + 2F_3 \log \left(\frac{F_3}{w_1} \right) \right]; \quad (4.5)$$

$$I_{sig-sim,2} = \frac{6w_1^2}{\log 2} \left[\frac{w_2}{w_1^2} \left(1 + \log \left(\frac{w_1^2}{w_2} \right) \right) - 1 \right]; \quad (4.6)$$

$$I_{cor-ind,2} = \frac{3}{\log 2} \left(\frac{w_1}{T} - w_2 \right) \log \left(\frac{w_1^2}{w_2} \right); \quad (4.7)$$

y por último,

$$\begin{aligned} I_{cor-dep,2} = & \\ & \frac{1}{2 \log 2} \left[F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) \log \left(\frac{6w_2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \right. \\ & + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) \log \left(\frac{6w_2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \\ & + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right) \log \left(\frac{6w_2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \\ & \left. + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) \log \left(\frac{6w_2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \right]. \quad (4.8) \end{aligned}$$

De las expresiones anteriores, queda en evidencia de manera directa cómo cada uno de los términos depende del tiempo. I_{lin} e $I_{sig-sim,2}$ son constantes e $I_{cor-ind,2}$ es inversamente proporcional a T , mientras que $I_{cor-dep,2}$ presenta una dependencia temporal mucho más compleja. Notemos, sin embargo, que para obtener la información mutua total, es necesario multiplicar a cada término por la correspondiente potencia de T (Ec 3.12), por lo que los comportamientos aquí reflejados no indican necesariamente cómo contribuirá cada término a la información mutua al variar la ventana temporal. Para observar esto gráficamente, elegimos fijar los parámetros a , b y m de la curva de ajuste en 1.3, 3 y 15 respectivamente, siguiendo a [25]. Con estos valores, reproducimos una curva de ajuste similar a las obtenidas en [47] experimentalmente.

En la Fig. 4.1(a), podemos observar las distintas componentes de la expansión en

serie a segundo orden. Vemos que las contribuciones más significativas las brindan el término lineal y los dependientes de las correlaciones de ruido, mientras que el término de las correlaciones de señal es despreciable.

Aún cuando evidenciamos previamente con los cálculos analíticos la compleja dependencia de la información con la duración de la ventana temporal, puede verse en la Fig. 4.1(b) que la misma puede ser muy bien aproximada por una función polinomial cuadrática *. Esto está de acuerdo con el espíritu de la expansión en serie, que buscaba condensar toda la dependencia temporal de la información en las potencias, y no dejarla oculta en las expresiones de cada correlación de ruido, señal o tasa de disparo [12]. Notemos, a su vez, que los valores de la información mutua son del orden de 10^{-3} . Esto se debe a que la diferencia entre el piso de la curva de ajuste y su máximo es muy pequeña, lo que genera que la información mutua también lo sea, pues hay poca variabilidad en la respuesta neuronal de estímulo a estímulo.

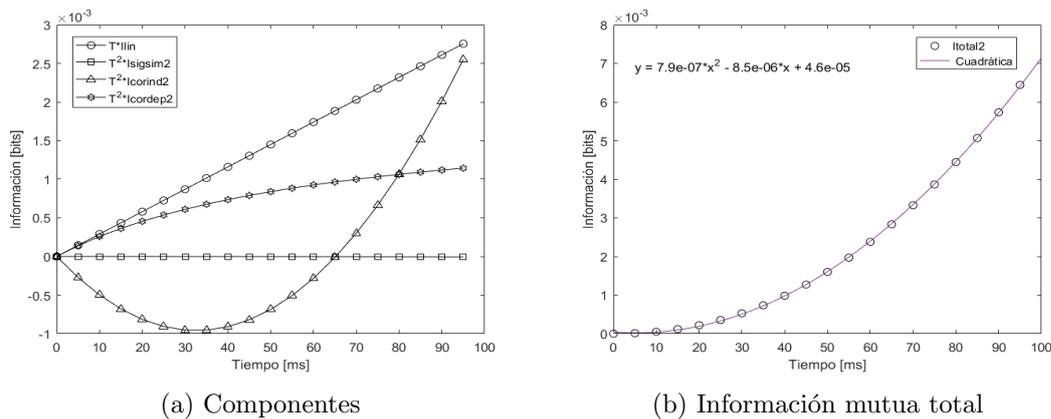


Figura 4.1: Componentes e información mutua total en la expansión a segundo orden.

Utilizando como indicador del impacto de la actividad correlacionada en el código a la fracción de sinergia, definida en forma general en el Capítulo 3 (Ec. 3.22), a este orden se obtiene:

$$\text{Fracción de sinergia} = 1 - \frac{I_{lin}}{I_{total,2}}.$$

Podemos observar en la Fig. 4.2(a) que el impacto de la actividad correlacionada causa que el código sea redundante para ventanas temporales menores a aproximadamente los 45 ms. En las ventanas temporales cuya duración supera este valor, el impacto de las correlaciones comienza a ser sinérgico. Comparando este gráfico con el de la Fig. 4.1(a), podemos atribuir este fenómeno al hecho de que $I_{cor-ind,2}$ se hace progresivamente más negativo hasta los 30 ms, causando que el impacto total de las correlaciones sea redundante. Cuando comienza a disminuir en valor absoluto hasta

*Para más información sobre el método de ajuste y errores, ver Apéndice B

hacerse positivo, su impacto se compensa con el de $I_{cor-dep,2}$, por lo que el código tiene una fase donde es casi lineal, y finalmente se vuelve sinérgico para grandes ventanas temporales, donde tanto $I_{cor-dep,2}$ como $I_{cor-ind,2}$ son positivos. En la Fig. 4.2(b) presentamos la contribución cuadrática diferenciada del término lineal y observamos, efectivamente, que la misma es negativa hasta aproximadamente los 45 ms.

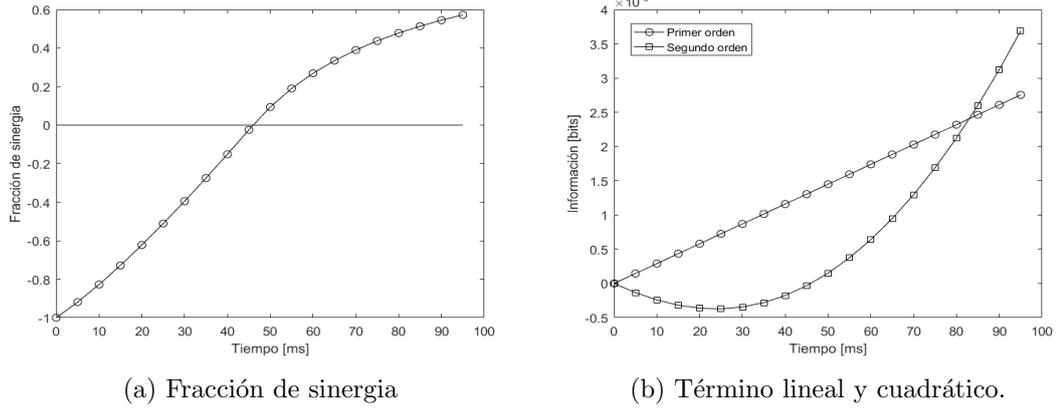


Figura 4.2: Sinergia en el código a orden 2.

4.3 Correlaciones e información mutua a tercer orden

Si deseamos estudiar el impacto de las correlaciones de orden superior a dos en el código de la población Poissoniana, el próximo paso consiste en calcular los coeficientes de correlación del orden siguiente, es decir, tres. Procediendo de manera análoga al caso de orden dos (Apéndice A), obtenemos para las correlaciones de ruido y señal:

$$\gamma_{ijk}(s) = \frac{1 + 3\bar{r}(s)T}{(\bar{r}(s)T)^2}, \quad \forall i \neq j \neq k \quad (4.9)$$

$$\gamma_{iii}(s) = \gamma_{iij}(s) = -1, \quad \forall i, j,$$

y

$$\nu_{ijk} = \frac{36w_3}{(F_0 + F_4 + 2F_3 + 2F_1)^3} - 1, \quad \forall i, j, k. \quad (4.10)$$

Con estos valores para las correlaciones de ruido y señal pueden calcularse los términos cúbicos de la expansión en serie a tercer orden:

$$I_{sig-sim,3} = \frac{10w_1^3}{\log 2} \left[\frac{w_3}{w_1^3} \left(1 + \log \frac{w_1^3}{w_3} \right) - 1 \right] \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned}
I_{cor-ind,3} = & \\
& \frac{1}{\log 2} \left[\frac{1}{6T^2} \left(F_0(1 + 3F_0T) + F_4(1 + 3F_4T) + 2F_1(1 + 3F_1T) \right. \right. \\
& \left. \left. + 2F_3(1 + 3F_3T) \right) - 9w_3 \right] \times \log \frac{w_1^3}{w_3} \tag{4.12}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
I_{cor-dep,3} = & \\
& \frac{1}{6 \log 2} \left[F_0^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_0T}{F_0^2 T^2} \right) \tag{4.13} \right. \\
& \times \log \left(\frac{6w_3 \left(1 + \frac{1+3F_0T}{F_0^2 T^2} \right)}{F_0^3 \left(1 + \frac{1+3F_0T}{F_0^2 T^2} \right) + F_4^3 \left(1 + \frac{1+3F_4T}{F_4^2 T^2} \right) + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1+3F_3T}{F_3^2 T^2} \right) + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1+3F_1T}{F_1^2 T^2} \right)} \right. \\
& \left. + F_4^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_4T}{F_4^2 T^2} \right) \right. \\
& \times \log \left(\frac{6w_3 \left(1 + \frac{1+3F_4T}{F_4^2 T^2} \right)}{F_0^3 \left(1 + \frac{1+3F_0T}{F_0^2 T^2} \right) + F_4^3 \left(1 + \frac{1+3F_4T}{F_4^2 T^2} \right) + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1+3F_3T}{F_3^2 T^2} \right) + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1+3F_1T}{F_1^2 T^2} \right)} \right. \\
& \left. + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_1T}{F_1^2 T^2} \right) \right. \\
& \times \log \left(\frac{6w_3 \left(1 + \frac{1+3F_1T}{F_1^2 T^2} \right)}{F_0^3 \left(1 + \frac{1+3F_0T}{F_0^2 T^2} \right) + F_4^3 \left(1 + \frac{1+3F_4T}{F_4^2 T^2} \right) + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1+3F_3T}{F_3^2 T^2} \right) + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1+3F_1T}{F_1^2 T^2} \right)} \right. \\
& \left. + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_3T}{F_3^2 T^2} \right) \right. \\
& \left. \times \log \left(\frac{6w_3 \left(1 + \frac{1+3F_3T}{F_3^2 T^2} \right)}{F_0^3 \left(1 + \frac{1+3F_0T}{F_0^2 T^2} \right) + F_4^3 \left(1 + \frac{1+3F_4T}{F_4^2 T^2} \right) + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1+3F_3T}{F_3^2 T^2} \right) + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1+3F_1T}{F_1^2 T^2} \right)} \right) \right],
\end{aligned}$$

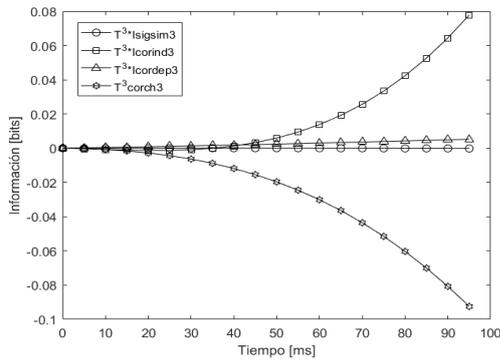
y por último,

$$\begin{aligned}
I_{cor-ch,3} = & \frac{-1}{2 \log 2} \left[F_0^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_0 T}{F_0^2 T^2} \right) \right. \\
& \times \log \left(\frac{6F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \\
& + F_4^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_4 T}{F_4^2 T^2} \right) \log \left(\frac{6F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \\
& + 2F_1^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_1 T}{F_1^2 T^2} \right) \log \left(\frac{6F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \\
& + 2F_3^3 \left(1 + \frac{1 + 3F_3 T}{F_3^2 T^2} \right) \\
& \left. \times \log \left(\frac{6F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right)}{F_0^2 \left(1 + \frac{1}{F_0 T} \right) + F_4^2 \left(1 + \frac{1}{F_4 T} \right) + 2F_3^2 \left(1 + \frac{1}{F_3 T} \right) + 2F_1^2 \left(1 + \frac{1}{F_1 T} \right)} \right) \right]. \tag{4.14}
\end{aligned}$$

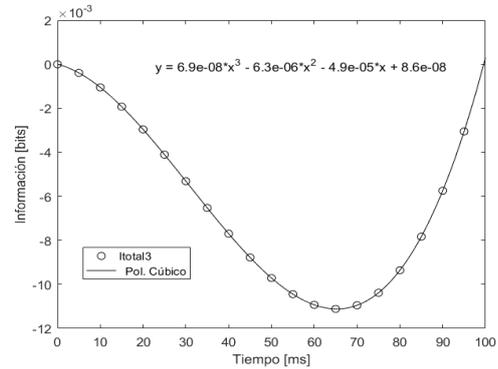
Como los términos de orden dos, las expresiones anteriores dependen de los parámetros que caracterizan a la función de ajuste y de la duración de la ventana temporal. Sin embargo, existe una diferencia notable con respecto a los términos del orden anterior: el hecho de que las correlaciones de ruido de tercer orden vayan como $(\bar{r}T)^{-2}$ causa que la información mutua adopte valores negativos para ventanas temporales cortas. Por esta razón, la aproximación de neuronas Poissonianas homogéneas no puede utilizarse para calcular la información mutua a este orden. Presentamos en la Fig. 4.3 un gráfico con los términos de orden cúbico, así como la información mutua total a orden 3. Vemos que en el ajuste cúbico propuesto para la misma, el término cúbico es positivo, mientras que el cuadrático y el lineal son negativos, siendo esto el causante de los valores negativos en el rango de ventanas temporales y tasas de conteo de disparos en que nos estamos moviendo [†].

De aquí, surgen dos posibles soluciones para la negatividad de la información mutua: aplicarla al estudio de sistemas cuyas tasas de conteos de disparos sean mayores de forma tal de compensar de esta manera la pequeña magnitud de la ventana temporal, o aumentar la duración de la ventana temporal. Como primera medida, descartamos la segunda opción, puesto que la expansión en serie es válida solo para ventanas temporales cortas. Sin embargo, podemos explorar cómo varía la información cuando modificamos los parámetros de la curva de ajuste. Presentamos en la Fig. 4.4 la variación de la información mutua total a tercer orden con el tiempo y el parámetro de piso m de la curva de ajuste. Vemos que, efectivamente, cuando m y T son pequeños, la información

[†]Nuevamente, para más información sobre el ajuste ver Apéndice B.



(a) Componentes



(b) Información mutua total

Figura 4.3: Términos cúbicos e información mutua total a tercer orden.

es negativa, y tiende a crecer tanto en la dirección de m como T crecientes. Por otro lado, observamos que al variar a , persisten valores negativos para la información aún cuando las ventanas temporales exceden los 100 ms.

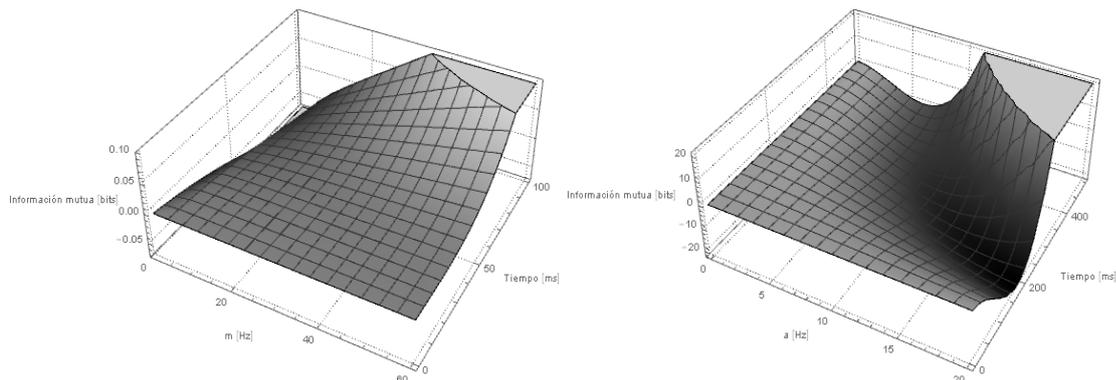
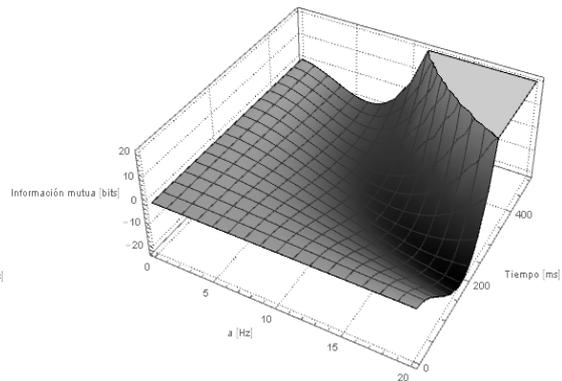
(a) En función de T y m ($a = 1.3$ Hz, $b = 3$)(b) En función de T y a ($m = 1$ Hz, $b = 3$)

Figura 4.4: Variación de la información mutua a tercer orden con distintos parámetros.

Por último, fijando la ventana temporal en 30 ms, observamos que para m dado, podemos hallar un valor de a tal que la información mutua sea positiva (Fig. 4.5). De todas formas, preferimos continuar trabajando con parámetros que hallan sido reportados en curvas experimentales y que nos garanticen tasas de disparo bajas, de forma de que la situación sea consistente con las hipótesis de la expansión en serie (Cap. 3).

En este Capítulo hemos trabajado con tres neuronas Poissonianas idénticas. Bajo esta aproximación, calculamos sus correlaciones de ruido y señal, y estudiamos los términos de la expansión en serie de la información mutua a primer y segundo orden. Sin embargo, hemos visto que los momentos de la distribución de Poisson generan correlaciones divergentes a orden superior cuando las ventanas temporales son cortas.

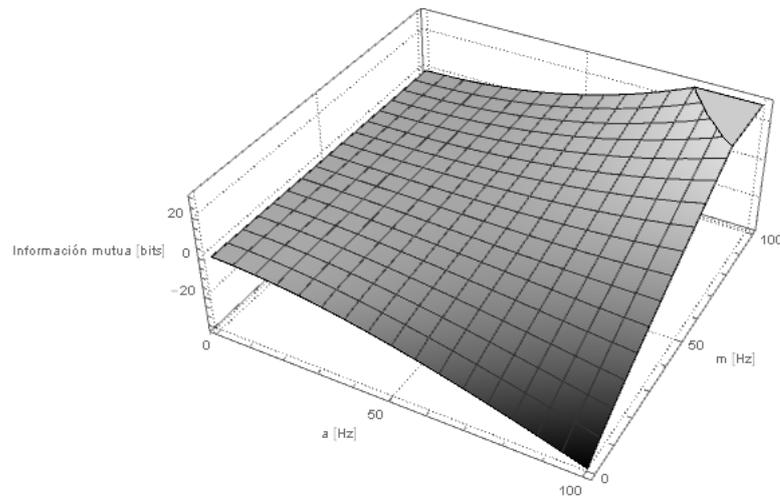


Figura 4.5: Información mutua en función de a y m ($T = 30$ ms, $b = 3$).

Por lo tanto, ahora que nos hemos familiarizado con la técnica de la expansión en serie, trataremos en el próximo capítulo casos más realistas en forma numérica.

Capítulo 5

Resultados numéricos

En el Capítulo 4 asumimos que las neuronas disparaban siguiendo una distribución de Poisson idéntica porque esto nos permitía calcular de manera analítica las correlaciones de ruido y señal. Sin embargo, podemos prescindir de la hipótesis de neuronas idénticas y calcular dichas correlaciones de forma numérica. En este capítulo detallaremos cómo realizar esto de manera simple, y lo aplicaremos a una población de tres neuronas distinguibles.

Por otro lado, realizaremos una simulación donde las tres neuronas disparan siguiendo distribuciones de Poisson distintas, lo que nos permitirá obtener diferentes trenes de disparos en cada ensayo, a partir de los cuales computaremos las tasas medias, las correlaciones y la información mutua.

5.1 Tres neuronas ruidosas

Consideraremos que presentamos N veces un cierto estímulo s y registramos las respuestas de 3 neuronas. En cada ensayo, la tasa de conteo de disparos no será idéntica, debido a la ya discutida naturaleza variable del código neuronal. En términos de la tasa de conteo de disparos promediada sobre ensayos, podemos escribir la respuesta para cada neurona i , $i \in \{1, 2, 3\}$, en cada presentación del estímulo como:

$$r_i(s) = \bar{r}_i(s) + \eta_i(s), \quad (5.1)$$

donde $\bar{r}_i(s)$ es la tasa promedio y $\eta_i(s)$ representa un término de ruido o variabilidad en la respuesta, que puede depender tanto de la identidad de la neurona como del estímulo [48].

Con esta representación, podremos calcular de manera simple y directa las correlaciones de ruido y señal, realizando los promedios correspondientes según las Ecuaciones 2.6 y 2.7.

En particular, elegimos caracterizar las respuestas medias de nuestras tres neuronas usando nuevamente una función de tipo von Mises, donde ahora agregamos un desfase para considerar que cada neurona tiene una preferencia diferente de estímulo:

$$\bar{r}_i(s) = m + a e^{b(\cos(s) - \frac{2\pi i}{3}) - 1}. \quad (5.2)$$

Para el término de ruido, elegimos tomar valores aleatorios de una distribución normal y multiplicarlos por una constante fija que nos permita modular la amplitud del ruido con el fin de garantizar que las respuestas medias obtenidas de manera numérica no difieran en más de un 20% del valor de $\bar{r}_i(s)$.

Nuestro set de estímulos es el mismo que en el capítulo anterior: el conjunto discreto formado por seis elementos equiespaciados que van de $-\pi$ a $\frac{2\pi}{3}$.

5.1.1 Resultados

Realizamos 100 repeticiones del experimento numérico para cada estímulo (600 repeticiones en total), y calculamos las tasas de respuesta promedio en función del estímulo (Fig. 5.1), las correlaciones de ruido y las de señal. En el caso de correlaciones de ruido de a pares de neuronas distintas, los valores varían entre -0.003 y 0.002. Para las correlaciones de ruido triples, los valores son entre -0.002 y 0.002. Por otro lado, las correlaciones de señal tanto de segundo como tercer orden toman valores entre -0.003 y 0.009. Estos valores tan pequeños para los coeficientes de correlación son consistentes con el hecho de haber encontrado que tanto a segundo como tercer orden, los términos más relevantes son los de correlaciones independientes del estímulo y el lineal (Fig. 5.2).

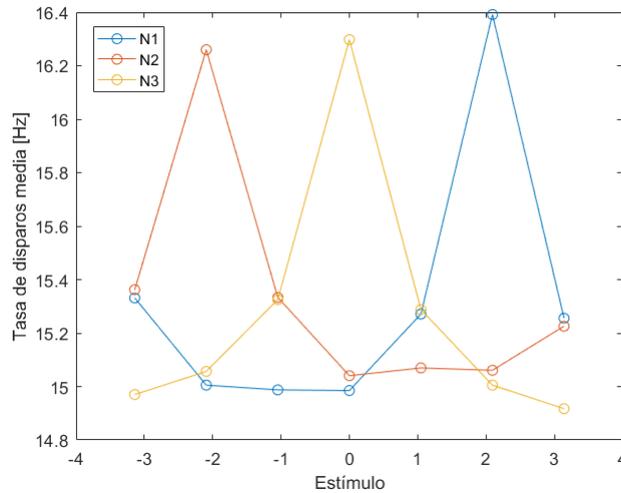


Figura 5.1: Curvas de ajuste obtenidas de la simulación para cada neurona.

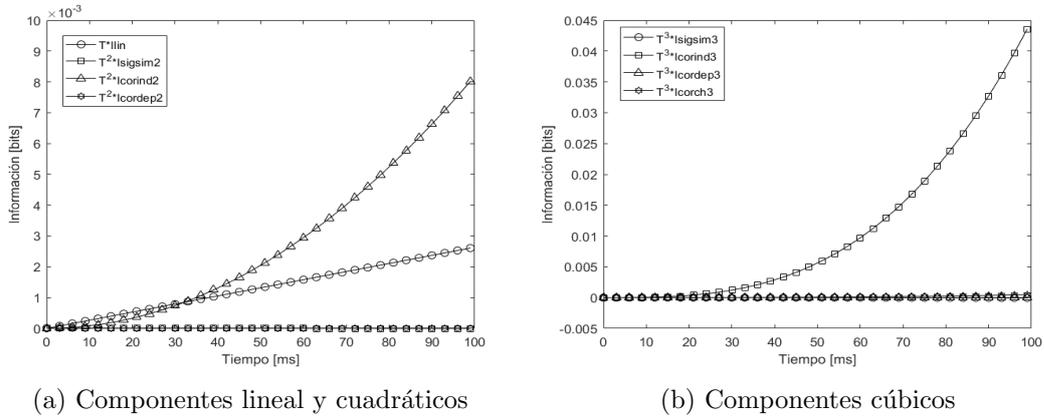


Figura 5.2: Componentes de la información mutua (ruido gaussiano).

Finalmente, nuestro objetivo era estudiar el impacto de las correlaciones. Empleando nuevamente la fracción de sinergia, encontramos que si consideramos solo correlaciones de a pares, el impacto de las mismas es beneficioso para el código, ya que la fracción satura en 0.7. Más aún, cuando consideramos también el efecto de las correlaciones triples, la fracción llega a valores superiores a 0.9. Es decir, comprobamos que en el caso de tres neuronas distinguibles, estudiar la población conjunta de las neuronas nos permite obtener más información sobre la identidad del estímulo que la que extraemos al estudiar solo la actividad individual, y este efecto se acentúa a medida que aumentamos la duración de la ventana temporal (Fig. 5.3).

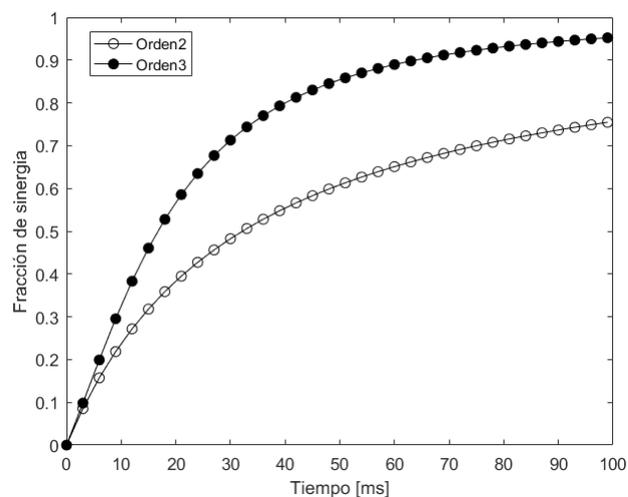


Figura 5.3: Fracción de sinergia a orden 2 y a orden 3 (ruido gaussiano).

5.1.2 Ruido dependiente del estímulo

Hasta ahora hemos trabajado considerando que el ruido presente en las respuestas neuronales es aleatorio e independiente de la identidad de la neurona o su entorno. Esto se vio reflejado en la descomposición de la información, ya que observamos que los términos más preponderantes eran aquellos independientes de las correlaciones dependientes del estímulo. Por esta razón, nos interesa observar qué es lo que ocurriría en la descomposición de la información mutua cuando las correlaciones dependientes del estímulo no son despreciables.

Para ello, realizamos una modificación a nuestro modelo y en la Ec. 5.1, elegimos representar el ruido con una dependencia explícita del estímulo:

$$\eta_i(s) = s^2 x, \quad (5.3)$$

donde x es una variable aleatoria normal, como en el caso anterior. El único problema al plantear un ruido de esta forma es que si bien los valores para las tasas de conteo de disparos resultan acotados, ya no es cierto que las tasas medias sean bien aproximadas por las curvas de Von Mises (Ec.5.2). Sin embargo, esto no nos impide realizar nuestro cálculo de la expansión en serie, ya que podemos calcular las tasas medias a partir de los datos obtenidos en la simulación. En particular, obtenemos coeficientes de correlación de pares y tripletes que varían entre -1 y 0.47, valores mucho más altos que los calculados en el modelo con ruido independiente del estímulo, pero las correlaciones de señal siguen siendo pequeñas: entre -0.005 y 0.06.

Como resultados, podemos apreciar en la Fig. 5.4 que ahora $I_{cor-dep,2}$ toma valores comparables a los de I_{lin} e $I_{cor-ind,2}$, mientras que en los términos cúbicos también es apreciable la contribución de $I_{cor-ch,3}$ e $I_{cor-dep,3}$, en contraste a los casos anteriores, donde eran despreciables frente a la gran magnitud de $I_{cor-ind,3}$.

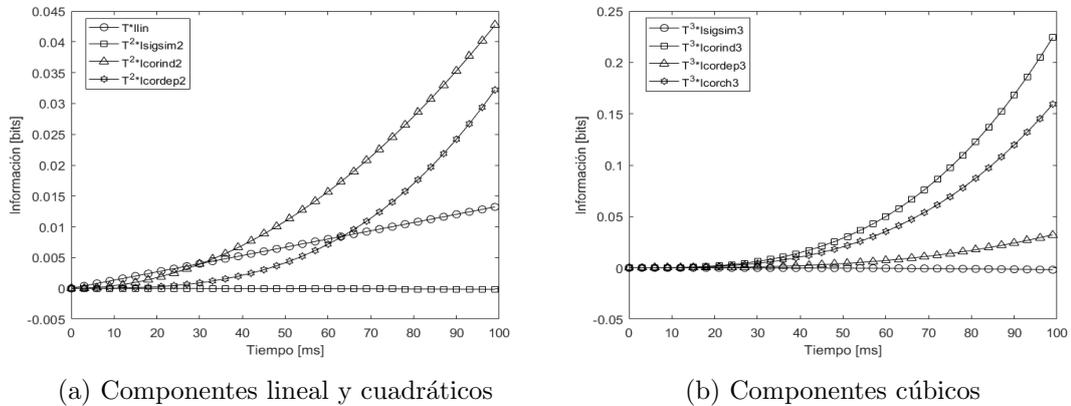


Figura 5.4: Componentes de la información mutua (ruido dependiente del estímulo).

Esta modificación de los esquemas que determinan las componentes de la información produce leves diferencias en la fracción de sinergia: obtenemos valores más altos debido a la contribución positiva de los términos dependientes del estímulo (Fig 5.5).

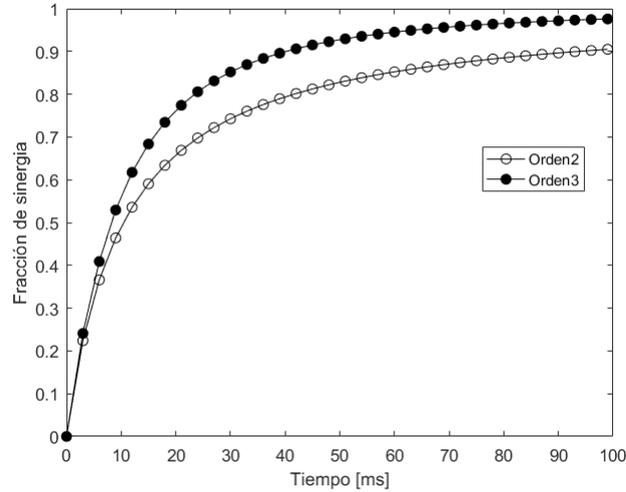


Figura 5.5: Fracción de sinergia a orden 2 y a orden 3 (ruido dependiente del estímulo)

5.2 Trenes de disparos Poissonianos

El algoritmo que permite generar trenes de disparos Poissonianos es muy simple. La idea principal es que una vez definida la curva de ajuste $\bar{r}(s)$ de la neurona, si la variable t_i indica el tiempo transcurrido desde la presentación del estímulo s , entonces la probabilidad de observar un disparo estará dada por $\bar{r}(s)t_i$, como ya hemos discutido con anterioridad (ver Capítulo 2). Entonces, eligiendo una ventana temporal y un paso (en nuestro caso, 50 ms y 1 ms, respectivamente), para cada instante (paso) tomamos un valor aleatorio de una variable normal y definimos que solo si la probabilidad de que ocurra un disparo es mayor que dicha variable, efectivamente se produce el mismo [2]. De esta forma generamos un proceso estocástico, donde los eventos son independientes entre sí. En la Fig. 5.6 podemos observar algunos ejemplos de trenes de disparos que obtuvimos en distintos ensayos, además de haber observado casos mucho más triviales, como ningún disparo.

Como nos interesa estudiar trenes de disparos donde existan correlaciones, elegimos nuestras curvas similares a las de la sección anterior, pero modificamos su desfase a $\frac{\pi}{10}$. Lo que buscamos con esto es que halla mayores solapamientos entre las curvas (Fig. 5.7), ya que podemos pensar que cuando la probabilidad de que ocurra un disparo es idéntica para dos neuronas, entonces se inducirán correlaciones que en definitiva estarán moduladas por la presentación de ciertos estímulos [25]. Por ejemplo, sabemos

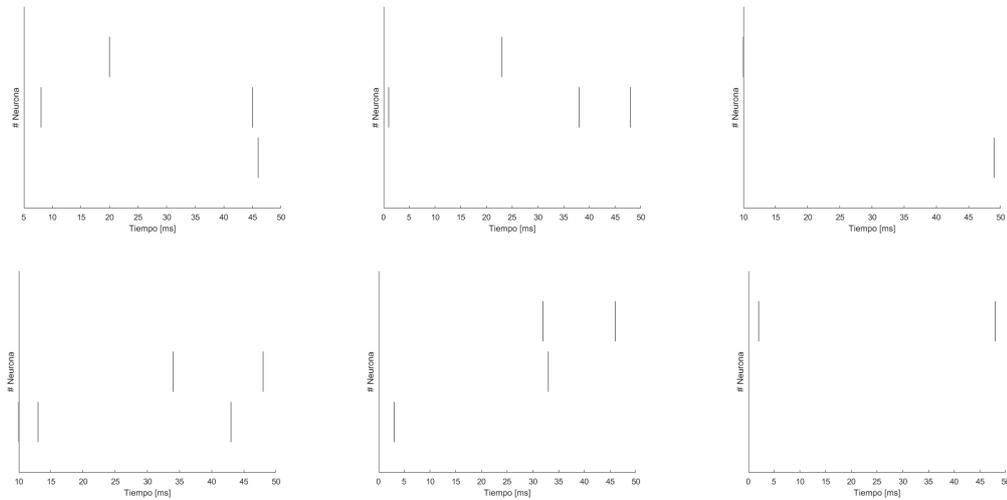


Figura 5.6: Algunos trenes de disparos cuando el estímulo es $s = 0$.

que cuando $s = 0$ se produce la mayor superposición entre las tres curvas, por lo que es más factible que allí se produzcan correlaciones de a pares o de a tripletes. Esto lo podemos ver en la Fig. 5.6, donde en dos de los gráficos se presentan disparos de las tres neuronas y en tres disparos de dos neuronas.

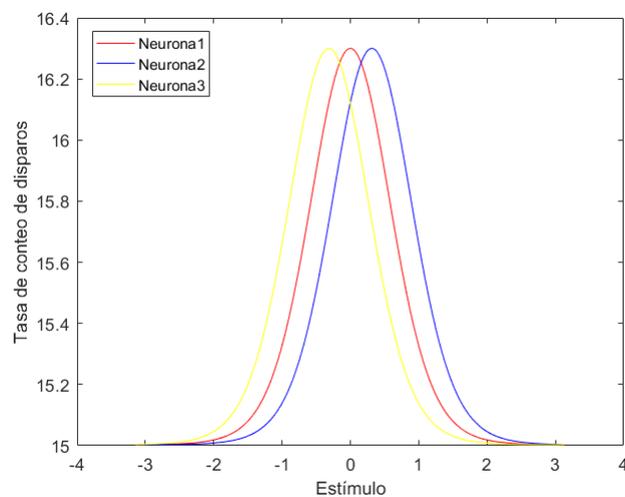


Figura 5.7: Curvas de ajuste desfasadas con solapamiento.

Para poder tomar una buena estadística, realizamos la simulación presentando 100 estímulos aleatorios y 1000 ensayos, estudiando grupos de dos y tres células. Al estudiar dos células, consideramos que solo existen correlaciones de a pares, mientras que cuando estudiamos tres, también aceptamos que existen correlaciones de a tripletes.

Una ventaja que poseemos al estar trabajando con datos provenientes de simula-

ciones es que podemos estimar la probabilidad de ocurrencia de cada posible respuesta neuronal dado que presentamos un estímulo, ya que tenemos la libertad de realizar tantas presentaciones de un estímulo como deseemos. Esto nos permite computar las $P(r|s)$ y calcular la información mutua por definición (Ec. 3.5), así como el término independiente I_{lin} exacto (Ec. 3.23).

Presentamos en la Fig 5.8. la fracción de sinergia obtenida para dos (a) y tres (b) células. Distinguimos en azul el valor obtenido cuando usamos los términos de la expansión en serie para calcular la fracción de sinergia, mientras que en negro representamos el valor cuando usamos las cantidades exactas. Vemos que cuando solo hay correlaciones de a pares, las mismas producen un efecto redundante en el código, pero este no es el caso cuando también consideramos que pueden existir correlaciones entre tripletes, que producen que el código se caracterice por su sinergia, efecto que se vuelve más significativo a medida que la ventana temporal aumenta.

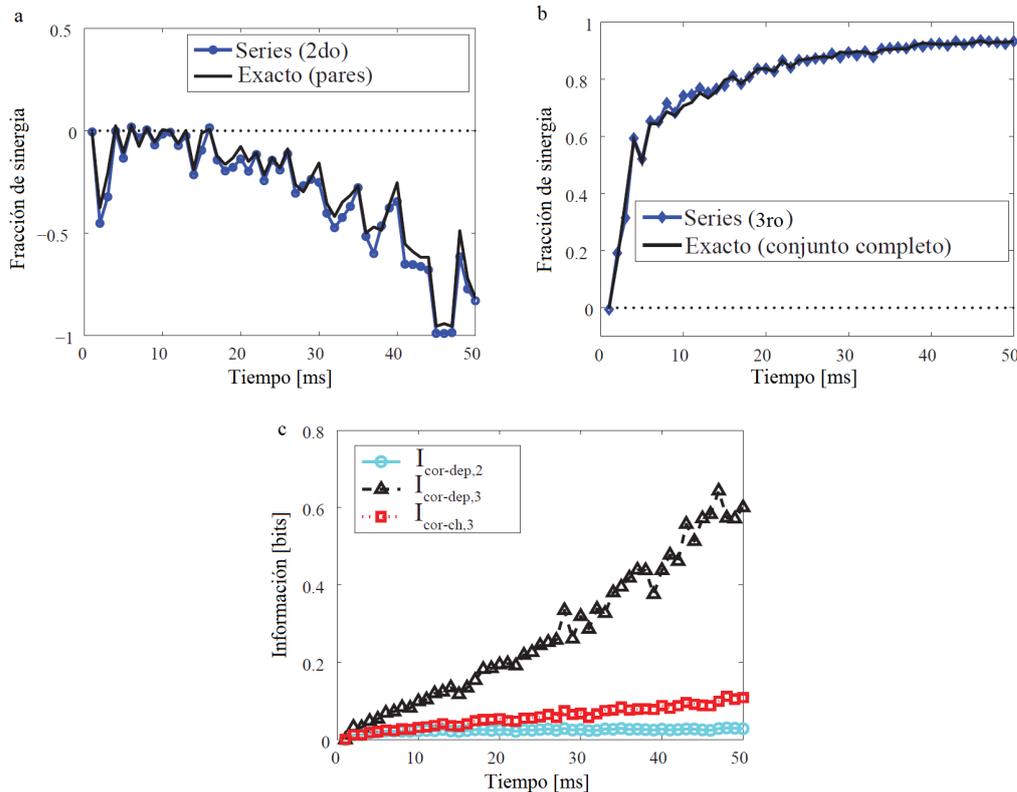


Figura 5.8: Fracción de sinergia y componentes dependientes del estímulo.

Esto se debe a que existen contribuciones no nulas debidas a correlaciones dependientes del estímulo (Fig. 5.8(c)), donde en particular el término $I_{cor-ch,3}$ es positivo.

En este capítulo hemos analizado de manera numérica distintos conjuntos de neuronas. Observamos que la descripción que puede hacerse del código poblacional en

términos de la fracción de sinergia varía cuando el análisis se realiza teniendo en cuenta correlaciones de a pares y cuando se incorpora la posibilidad de correlaciones de a tripletes.

En el próximo capítulo, el último, realizaremos una síntesis de este trabajo y señalaremos posibles direcciones futuras de investigación.

Capítulo 6

Discusión, conclusiones y perspectivas

Utilizando herramientas provenientes de la teoría de la información, estudiamos las variaciones temporales que generan las correlaciones de tercer orden en la fracción de sinergia de conjuntos de tres neuronas comparadas con el caso en que consideramos que solo pueden producirse correlaciones de segundo orden.

En primera instancia, trabajamos de manera analítica para mostrar cómo se comportan los distintos términos de la expansión en serie de la información mutua. Para ello, nos valimos de un conjunto de tres neuronas que asumimos respondían de manera idéntica ante la presentación de un estímulo, con variaciones en cada ensayo que seguían una distribución de Poisson. Hallamos que trabajando a segundo orden, para ventanas temporales menores a los 50 ms, el efecto de las correlaciones es redundante, y que al aumentar la duración de la ventana se vuelve sinérgico. Al extender el formalismo a tercer orden, hallamos que el mismo no tenía éxito al ser aplicado porque bajo la suposición de ventanas temporales cortas y tasas de conteo de disparos bajas, las correlaciones de ruido poseían una dependencia divergente que no se cancelaba con otros factores al ser insertada en los términos correspondientes de la expansión en serie.

A continuación, decidimos abandonar la hipótesis de neuronas idénticas y permitir variabilidad en las respuestas de neurona a neurona. Esto nos costó resignar a la posibilidad de trabajar de manera analítica, por lo que nuestros métodos fueron numéricos. Trabajamos primero con un grupo de tres neuronas cuyas tasas de conteo de disparos estaban dadas por la suma de un término constante dependiente del estímulo y un término adicional de ruido, cuyo fin era generar variabilidad en las tasas de conteo observadas en cada ensayo. En este marco, observamos que las correlaciones de a pares causaban códigos paulatinamente más sinérgicos al aumentar la ventana temporal, y que este efecto se acentuaba aún más al incorporar correlaciones triples. Además,

observamos que cuando el ruido que afectaba a las respuestas tenía una dependencia explícita con el estímulo, la sinergia era mayor que en el caso en que el ruido era de naturaleza independiente.

Por último, trabajamos con una simulación que nos permitía generar trenes de disparos que seguían tres distribuciones de Poisson, cuyas correlaciones estaban moduladas por los estímulos. Allí, observamos que analizando solo las correlaciones de segundo orden entre dos neuronas, el código era redundante, mientras que al considerar la presencia de correlaciones de segundo y tercer orden entre las tres neuronas, el mismo era sinérgico.

Es importante destacar que a nivel experimental, la investigación neurofisiológica ha demostrado que la actividad de pares de neuronas no es suficiente para explicar la actividad de tripletes a la hora de describir la actividad de conjuntos de neuronas que responden frente a estímulos naturales [19, 21, 49, 50]. Incluso solo las correlaciones entre tripletes han demostrado tener un fuerte impacto para el procesamiento de la información en pequeños grupos de neuronas [51]. Por lo tanto, notamos que nuestros hallazgos concuerdan con estas afirmaciones.

Análisis similares a los realizados en este trabajo podrían llevarse a cabo modelando las poblaciones neuronales de distinta manera. Por ejemplo, en nuestra simulación de la Sección 5.2, elegimos modular las correlaciones en el proceso de Poisson mediante la presentación de estímulos, pero una alternativa diferente podría consistir en seguir la propuesta de [52], y generar procesos de Poisson correlacionados como superposición de procesos independientes. Este trabajo se está desarrollando en el momento, pero debido a que aún no está claro cómo pueden controlarse de manera exacta los parámetros de correlación para obtener distintas conectividades entre las neuronas, no se incluyó aquí. Otra variante podría incluir modelar las neuronas de manera más realista, como puede ser mediante el modelo de Hodgkin y Huxley o el de Izhikevich, que es algo más simple [2]. Aquí la dificultad yace, nuevamente, en introducir parámetros que nos permitan controlar la conectividad cuando trabajamos con grupos pequeños de neuronas.

Para cerrar el estudio de la validez de la expansión en serie de la información mutua también sería necesario reportar hasta qué tamaño de ventana temporal y de población neuronal la misma es una buena aproximación a la información mutua calculada por definición. Esto fue realizado mediante simulaciones para la expansión en serie a segundo orden [12], pero aún resta comprobar si y cómo se modifican las regiones de validez cuando trabajamos a tercer orden. A partir de nuestra comparación de la fracción de sinergia (Fig. 5.8) calculada tanto con la información mutua total exacta como aproximada, estimamos que hasta los 50 ms la aproximación es muy buena. Teniendo en cuenta que se ha demostrado que la serie a segundo orden converge a la información mutua verdadera para ventanas próximas a los 200 ms cuando se trata de

grupos de cinco neuronas [12], aventuramos que en grupos más pequeños y ventanas más cortas como las que hemos empleado aquí, la serie a tercer orden será válida, pero una confirmación certera queda pendiente.

Las distintas instancias del trabajo nos permitieron observar que al cambiar la caracterización de la población neuronal, se producían a su vez variaciones en el efecto de las correlaciones. Por ejemplo, en nuestros resultados de la Sección 5.1, observamos que la diferencia entre considerar correlaciones de a pares o incorporar también tripletes no era tan notoria, puesto que ambos producían valores similares en la fracción de sinergia (especialmente en el caso de ruido dependiente del estímulo). Por otro lado, en la sección 5.2 observamos una diferencia drástica entre considerar correlaciones de a pares o incluir también correlaciones de a tripletes, puesto que el código pasa de un régimen redundante a uno sinérgico. Esto está en sintonía con lo discutido en la Introducción, donde mencionamos que los modelos de a pares habían sido exitosos solo en algunos casos, mientras que en otros no eran suficientes para explicar la actividad neuronal observada experimentalmente. Si bien aquí nos centramos en el efecto de las correlaciones en el código, nuestras observaciones sugieren que quizás sea necesario comenzar a enfocarse en el origen de las mismas, ya que quizás ahí se encuentre la respuesta a por qué algunas veces los modelos de a pares son suficientes, y otras no [53].

Apéndice A

Cálculo de correlaciones

En este Apéndice brindaremos una descripción detallada de cómo calcular las correlaciones de ruido y señal cuando las neuronas son idénticas y su actividad de disparos sigue una estadística de Poisson.

A.1 Distribución de Poisson

Una variable aleatoria X que puede tomar valores discretos k sigue una distribución de Poisson con parámetro λ si:

$$P(X = k) = \frac{\lambda^k}{k!} \exp(-\lambda).$$

Cuando λ es un parámetro constante, se dice que el proceso es homogéneo, mientras que si es variable en el tiempo, se tratará de un proceso inhomogéneo.

La función generadora de momentos para la distribución de Poisson está dada por:

$$M_X(z) = e^{\lambda(\exp(z)-1)}.$$

Derivando esta función a orden n y evaluándola en $z = 0$, obtenemos el momento n de la distribución de Poisson.

Los primeros tres momentos así obtenidos son:

$$E[X] = \lambda \tag{A.1}$$

$$E[X^2] = \lambda + \lambda^2 \tag{A.2}$$

$$E[X^3] = \lambda(1 + 3\lambda + \lambda^2) \tag{A.3}$$

Cuando se trata de neuronas con tasas de conteo de disparos constantes r , el número de disparos emitido en una ventana temporal T puede aproximarse por una distribución

de Poisson con parámetro $\lambda = rT$ [2].

A.2 Correlaciones de ruido

A partir de la definición del Capítulo 2 (Ec. 2.6) las correlaciones de ruido para dos y tres neuronas se anotan:

$$\gamma_{ij}(s) = \frac{\overline{r_i(s)r_j(s)}}{\bar{r}_i(s)\bar{r}_j(s)} - 1; \quad (\text{A.4})$$

$$\gamma_{ijk}(s) = \frac{\overline{r_i(s)r_j(s)r_k(s)}}{\bar{r}_i(s)\bar{r}_j(s)\bar{r}_k(s)} - 1, \quad (\text{A.5})$$

donde la barra superior indica promedios sobre repeticiones donde se presentó el mismo estímulo.

De manera equivalente, estas correlaciones pueden definirse en términos del número de disparos n [12]:

$$\gamma_{ij}(s) = \frac{\overline{n_i(s)n_j(s)}}{\bar{n}_i(s)\bar{n}_j(s)} - 1; \quad (\text{A.6})$$

$$\gamma_{ijk}(s) = \frac{\overline{n_i(s)n_j(s)n_k(s)}}{\bar{n}_i(s)\bar{n}_j(s)\bar{n}_k(s)} - 1, \quad (\text{A.7})$$

Aquí, usaremos esta representación porque hace que los cálculos de las correlaciones sean más transparentes.

Suponiendo que todas las neuronas responden de manera idéntica ante el mismo estímulo, podemos suprimir los índices en las definiciones A.6 y A.7:

$$\gamma_{ij}(s) = \frac{\overline{n(s)^2}}{\bar{n}(s)^2} - 1; \quad (\text{A.8})$$

$$\gamma_{ijk}(s) = \frac{\overline{n(s)^3}}{\bar{n}(s)^3} - 1. \quad (\text{A.9})$$

Entonces, las correlaciones quedan definidas solo en función de los momentos de una sola variable. De aquí, resulta evidente que si el número de disparos sigue una distribución de Poisson con parámetro rT , reemplazando A.1-A.3 en A.8 y A.9, obtenemos finalmente:

$$\gamma_{ij}(s) = \frac{rT + r^2T^2}{r^2T^2} - 1 = \frac{1}{rT}; \quad (\text{A.10})$$

$$\gamma_{ijk}(s) = \frac{rT(1 + 3rT + r^2T^2)}{r^3T^3} - 1 = \frac{1 + 3rT}{r^2T^2}. \quad (\text{A.11})$$

Para las correlaciones de señal (Ec. 2.7), definimos un set de estímulos particular $\mathcal{S} = \{-\pi, \frac{-2\pi}{3}, \frac{-\pi}{3}, 0, \frac{\pi}{3}, \frac{2\pi}{3}\}$, y usando nuestras curvas de ajuste de tipo von Mises:

$$\nu_{ij} = \frac{\sum_{s=-3}^2 (m + a \exp(b(\cos(\frac{s\pi}{3}) - 1))^2}{(\sum_{s=-3}^2 (m + a \exp(b(\cos(\frac{s\pi}{3}) - 1)))^2}, \quad (\text{A.12})$$

$$\nu_{ijk} = \frac{\sum_{s=-3}^2 (m + a \exp(b(\cos(\frac{s\pi}{3}) - 1))^3}{(\sum_{s=-3}^2 (m + a \exp(b(\cos(\frac{s\pi}{3}) - 1)))^3}. \quad (\text{A.13})$$

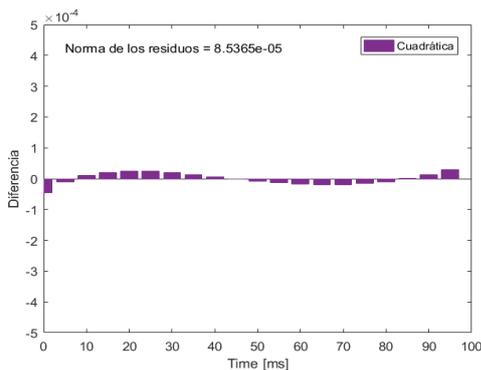
Expandiendo las sumas anteriores y renombrando términos, llegamos a las expresiones reportadas en las Ecs. 4.4 y 4.10. Remarcamos que las correlaciones de señal no dependen de la estadística de disparos que sigan las neuronas, sino solo de sus respuestas medias ante cada estímulo, representadas en este caso por las curvas de ajuste de von Mises.

Apéndice B

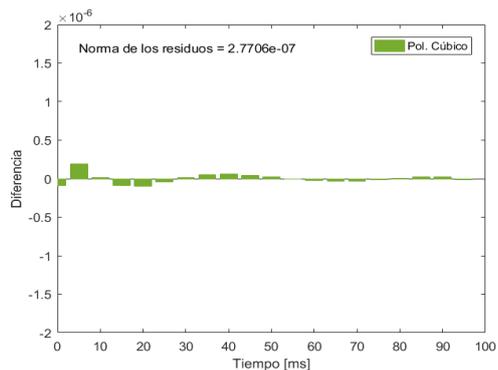
Sobre los ajustes de la información mutua

En el Capítulo 4 realizamos algunos ajustes a los valores obtenidos para la expansión en serie a orden dos y a orden tres, con el fin de mostrar que a pesar de la dependencia temporal explícita de cada término en la descomposición, el resultado final era un polinomio en T (Figs. 4.1(b) y 4.3(b)).

En ambos casos, los ajustes fueron realizando por un algoritmo de cuadrados mínimos en Matlab. Reportamos a continuación los gráficos que representan la bondad del ajuste, al evidenciar que los residuos (diferencia entre datos reales y ajuste) se distribuyen de manera aleatoria alrededor de cero.



(a) Ajuste polinomio cuadrático



(b) Ajuste polinomio cúbico

Figura B.1: Residuos de ajustes

Agradecimientos

A Sandra, Juan y Helga, por ser siempre hinchas de mi equipo.

A Fernando, por saber orientarme, aconsejarme y ayudarme, no solo en lo referido al desarrollo de esta tesina, sino también en muchos otros aspectos. También a Lis, por estar disponible cuando tenía dudas.

A Norma Canosa y Raúl Rossignoli, por haber aceptado ser jurados de este trabajo, y a Norma además por el apoyo que me está brindando en la búsqueda de un nuevo hogar académico.

A toda la comunidad que hace que en la Universidad Nacional de La Plata la educación pública, gratuita y de calidad sea una realidad para muchos. Ojalá que esos muchos seamos cada día más.

Bibliografía

- [1] Bear M., Connors B., y Paradiso M. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Wolters Kluwer, 2016.
- [2] Dayan. P y L.F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, 2001.
- [3] Cole K. y Baker. R. Longitudinal impedance of the squid giant axon. *Journal of General Physiology*, 24(6):771–788, 1941.
- [4] Hodgkin A. y Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952.
- [5] Rall W. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Experimental Neurology*, 1:491–527, 1959.
- [6] Wiener N. *Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine*. MIT Press, 1948.
- [7] Adrian E. D. y Zotterman Y. The impulses produced by sensory nerve-endings. *Journal of Physiology*, 61:151–171, 1926.
- [8] Brette R. Philosophy of the spike: Rate-based vs. spike-based theories of the brain. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 2015.
- [9] Zohary E., Shadlen M., y Newsome W. Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. *Nature*, 370, 1994.
- [10] M. Oram, Foldiak P., D. Perrett, y Sengpiel F. The 'ideal homunculus': decoding neural population signals. *Trends in Neuroscience*, 21, 1998.
- [11] Abbott L. y Dayan P. The effect of correlated variability on the accuracy on a population code. *Neural Computation*, 11, 1999.

-
- [12] Panzeri S., Schultz S., Treves A., y E. Rolls. Correlations and the encoding of information in the nervous system. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 266, 1999.
- [13] Sompolinsky M., Yoon H., K. Kang, y M. Shamir. Population coding in neuronal systems with correlated noise. *Physical Review E*, 64, 2001.
- [14] Averbeck B., Latham P., y Pouget A. Neural populations, population coding and computation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 2006.
- [15] da Silveira R. y Berry M. High-fidelity coding with correlated neurons. *PLOS Computational Biology*, 10, 2014.
- [16] Hu Y., Zylberberg J., y Shea-Brown E. The sign rule and beyond: boundary effects, flexibility, and optimal noise correlations in neural population codes. *PLOS Computational Biology*, 10, 2014.
- [17] Schneidman E., Berry M., Segev R., y Bialek W. Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Journal of Neuroscience*, 340, 2006.
- [18] Shlens J., Field G.D., Gauthier J.L., Greschner M., Sher A., Litke A., y Chichilnisky E. The structure of large-scale synchronized firing in primate retina. *Nature*, 29, 2006.
- [19] Ganmor E., Segev R., y Schneidman E. Sparse low-order interaction network underlies a highly correlated and learnable neural population code. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 108, 2011.
- [20] Tkacik G., Marre O., Amodei D., Schneidman E., Bialek W., y Berry M. Searching for collective behavior in a large network of sensory neurons. *PLOS Computational Biology*, 10, 2014.
- [21] Ohiorhenuan E., Mechler F., Purpura K., Schmid A., Hu Q., y Victor J. Sparse coding and high-order correlations in fine-scale cortical networks. *Nature*, 466, 2010.
- [22] Montani F., Ince R., Senatore R., Arabzadeh E., Diamond M., y Panzeri S. The impact of high-order interactions on the rate of synchronous discharge and information transmission in somatosensory cortex. *Philosophical Transactions A*, 367, 2009.
- [23] Montani F., Phoka E., Portesi M., y Schultz S. Statistical modelling of higher-order correlations in pools of neural activity. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 392, 2013.

-
- [24] Montangie L. y Montani F. Quantifying higher-order correlations in a neuronal pool. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 421, 2015.
- [25] Montangie L. y Montani F. Effect of interacting second- and third-order stimulus-dependent correlations on population-coding asymmetries. *Physical Review E*, 94, 2016.
- [26] Rieke F., Warland D., de Ruyter van Steveninck R., y Bialek W. *Spikes: Exploring the Neural Code*. MIT Press, 1996.
- [27] Pouget A., Dayan P., y Zemel R. Information processing with population codes. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 2000.
- [28] Sanger T. Neural population codes. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 2003.
- [29] Aertsen A, Gerstein G., Habib M., y Palm G. Dynamic of neuronal firing correlation: Modulation of effective connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 61, 1989.
- [30] Pola G., Hoffmann K. Thiele A. and, y Panzeri S. An exact method to quantify the information transmitted by different mechanisms of correlational coding. *Network: Computation in Neural Systems*, 14, 2003.
- [31] Panzeri S. y Schultz S. A unified approach to the study of temporal, correlational, and rate coding. *Neural Computation*, 13, 2001.
- [32] Cover T.M. y Thomas J.A. *Elements of information theory*. John Wiley and Sons, 2006.
- [33] Shannon C.E. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27, 1948.
- [34] Jaynes E.T. Information theory and statistical mechanics. *The Physical Review*, 106, 1957.
- [35] Nielsen M. y Chuang I. *Quantum computation and quantum information*. Cambridge University Press, 2000.
- [36] Leung L.Y. y North G.R. Information theory and climate prediction. *Journal of Climate*, 3, 1957.
- [37] Maasoumi E. A compendium to information theory in economics and econometrics. *Econometric Reviews*, 12, 1993.
- [38] Chaitin G.J. *Algorithmic information theory*. Cambridge University Press, 2004.

-
- [39] Warren S. McCulloch y Walter Pitts. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5, 1943.
- [40] Dimitrov A., Lazar A., y Victor J. Information theory in neuroscience. *Journal of Computational Neuroscience*, 30, 2011.
- [41] Ross S. *A first course in probability*. Pearson Education, 1976.
- [42] Martignon L., Deco G., Laskey K., Diamond M., Freiwald W., y Vaadia E. Neural coding: Higher-order temporal patterns in the neurostatistics of cell assemblies. *Neural Computation*, 12, 2000.
- [43] Chang M.H., Armstrong K.M., y Moore T. Dissociation of response variability from firing rate effects in frontal eye field neurons during visual stimulation, working memory, and attention. *Journal of Neuroscience*, 32, 2012.
- [44] Killian N.J., Potter S.M., y Buffalo E.A. Saccade direction encoding in the primate entorhinal cortex during visual exploration. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 112, 2015.
- [45] Montijn J.S., Vinck M., y Pennartz C.M.A. Population coding in mouse visual cortex: response reliability and dissociability of stimulus tuning and noise correlation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 8, 2014.
- [46] Ecker A.S., Berens P., Keliris G.A., Bethge M., Logothetis N.K., y Tolias A.S. Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits. *Science*, 327, 2010.
- [47] Wissig S.C. y Kohn A. The influence of surround suppression on adaptation effects in primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 107, 2012.
- [48] Ecker A.S., Berens P., Tolias A.S., y Bethge M. The effect of noise correlations in populations of diversely tuned neurons. *The Journal of Neuroscience*, 31, 2011.
- [49] Ohiorhenuan I.E. y Victor J.D. Information-geometric measure of 3-neuron firing patterns characterizes scale-dependence in cortical networks. *Journal of Computational Neuroscience*, 30, 2011.
- [50] Shimazaki H., Amari S., Brown E.M., y Grün S. State-space analysis of time-varying higher-order spike correlation for multiple neural spike train data. *Plos Computational Biology*, 8, 2012.
- [51] Cayco-Gajic N.A., Zylberberg J., y Shea-Brown E. Triplet correlations among similarly tuned cells impact population coding. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 9, 2015.

- [52] Cardanobile S. y Rotter S. Simulation of stochastic point processes with defined properties. En Grün S. y Rotter S., editores, *Analysis of Parallel Spike Trains*, páginas 345–357. Springer, 2010.
- [53] Barreiro A. K., Gjorgjieva J., Rieke F., y Shea-Brown E. When do microcircuits produce beyond-pairwise correlations? *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10, 2014.