

O uso de *Machine Learning* para prever comportamentos baseados na memória espacial e na tomada de decisões

Projeto IC

Edital 04/2022

Palavras-chave: machine learning, aprendizado de máquina, tomada de decisão, memória espacial

Área de conhecimento: neurociência

Índice

Resumo	3
1. Introdução	4
2. Objetivos	7
3. Métodos	7
3.1 Métodos experimentais	8
3.1.1 Obtenção dos métodos experimentais	8
3.2 Método computacional	11
3.2.1 Parâmetros	11
3.2.2 Algoritmos a serem testados	11
3.2.3 Métricas para a criação do modelo	13
3.2.4 Criação do modelo	14
4. Plano de trabalho	14
5. Viabilidade da execução do projeto	15
6. Referências bibliográficas	15

Resumo

As oscilações neurais são importantes para diversas habilidades cognitivas como processo de atenção e tomada de decisão, por exemplo. Entender essas oscilações é importante para a compreensão de informações que trafegam entre diferentes regiões cerebrais, e como comportamentos gerados por esse tráfego de informações estão relacionados com a atividade cerebral. A proposta mais recente é essas interações entre regiões diferentes do cérebro podem ser reconfigurados flexivelmente por momentos de sincronia ou coerência da atividade neural das diferentes áreas cerebrais [11,12].

O objetivo deste projeto é relacionar essas interações e como se alteram (com neuropatologias, por exemplo) e demonstrar que elas podem ser estudadas e analisadas através de modelos e estudos computacionais, mais precisamente o aprendizado de máquina (Machine Learning), que é utilizado para realizar previsões de casos a partir de dados prévios disponibilizados [17]. Neste projeto, vamos analisar o experimento de tomada de decisão realizado com ratos no labirinto em Y, que é feito através do teste de aprendizagem após eletrodos serem implantados nos cérebros destes animais. Os dados, provenientes dos registros eletrofisiológicos feitos simultaneamente aos testes, serão analisados separadamente pelos parâmetros necessários para que o animal experimentado realize a tarefa e o fato de ele conseguir realizar a tarefa ou não.

1. Introdução

As oscilações neurais são uma das características proeminentes da atividade cerebral. Assume-se que estas são importantes para diversas habilidades cognitivas como memória e aprendizagem, processos de atenção, tomada de decisão, entre outras. Entender como as oscilações são geradas, seus mecanismos, funções e características, é importante para uma melhor compreensão de como as informações trafegam entre as regiões cerebrais e como comportamentos complexos são gerados e estão relacionados com a atividade cerebral [1,2]. Os registros das oscilações são realizados colocando-se eletrodos extracelulares em uma determinada região do cérebro podendo-se registrar a atividade de potencial de campo local (local field potential, LFP), para atividades abaixo de 500Hz, e registro de atividade de disparo de potenciais de ação, acima de 1000Hz [3,4]. Especificamente no LFP, os registros são resultantes da corrente transmembrânica proveniente da atividade de uma população de neurônios. Nestes registros, pode-se observar diversas frequências de oscilação, sendo theta de 4 à 12 Hz, beta de 12 à 25 Hz, gamma de 25 à 100 Hz e ripples de 150 à 300 Hz [5,6,7,8,9,10]. Essas frequências aparecem quando um grupo de neurônios têm sua atividade sincronizada e ocorrem em diversas áreas do neocórtex.

Desta forma, têm sido proposto que a comunicação entre duas regiões cerebrais podem ser reconfigurados flexivelmente por momentos de sincronia ou coerência da atividade neural das diferentes áreas cerebrais [11,12]. Esta coerência entre as oscilações locais em regiões de interação podem estar relacionados com o tráfego de informação entre essas regiões. Anormalidades nas coerências de longo alcance tem sido identificadas em pacientes com esquizofrenia, por exemplo, em tarefas cognitivas relacionadas à memória de trabalho, em que a interação entre hipocampo e córtex pré-frontal se faz importante [13,14]. Essa interação entre regiões e como se alteram em determinadas situações, como em neuropatologias, podem ser estudadas e classificadas usando técnicas computacionais, como o *Machine Learning*.

Machine Learning é uma tecnologia onde os computadores tem a capacidade de aprender de acordo com as respostas esperadas por meio de associações de diferentes dados, os quais podem ser imagens, números e tudo que essa tecnologia possa identificar [15]. *Machine Learning* é o termo em

inglês para a tecnologia conhecida no Brasil como aprendizado de máquina. A tecnologia *Machine Learning* permite que os modelos sejam treinados em conjuntos de dados antes de serem implementados [16]. Um aplicativo ou software com *Machine Learning* é um tipo de programa que melhora automaticamente e gradualmente com o número de experiências em que ele é colocado para treinar - ou seja, é feito um processo de descoberta de novas e significativas correlações, padrões e tendências em um grande volume de dados [17].

Caso seja supervisionado, nessa primeira etapa o treinamento é assistido. O processo iterativo leva à uma melhoria nos tipos de associações feitas entre elementos e dados (ou seja, os parâmetros e a variável alvo - aquela que queremos prever), os quais são apresentados em uma grande quantidade. Devido a essa grande quantidade de dados que serão analisados, os padrões e associações feitas somente por observação humana poderiam resultar ineficientes, em caso de que sejam feitas sem um suporte das tecnologias *Machine Learning* [17].

Após o treinamento inicial de um aplicativo ou software de *Machine Learning*, ele poderá ser usado em tempo real para aprender sozinho com os dados, apresentando maior precisão nos resultados com o passar do tempo (ao ser cada vez mais aprimorado, seja por meio das *Feature Engineerings* ou simplesmente do aumento na quantidade de dados disponibilizados para treinar o modelo) [16,18].

Para a modelagem, existem casos distintos a serem discutidos no aprendizado de máquina (Figura 1), os principais sendo: Classificação (quando o modelo pretende determinar em classes o resultado esperado, sendo mais comumente utilizado na classificação entre dois casos - verdadeiro e falso, sim e não, etc) e Regressão (quando o modelo recebe informações não para separar em grupos, mas sim para estimar mais precisamente uma provável saída da variável alvo, geralmente feita com modelos com dados numéricos a serem previstos) [19,20].

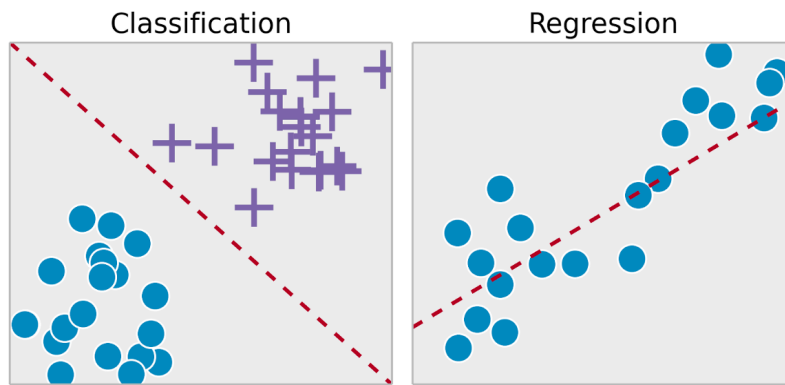


Figura 1: Ilustra graficamente a diferença entre os problemas de classificação e regressão, retirada e modificada a partir de <https://scorecardstreet.wordpress.com/2015/12/09/is-machine-learning-the-new-epm-black>.

Em Classificação, mais precisamente a que utilizaremos neste projeto - acerto ou erro do animal, o modelo pode acertar ou errar em sua previsão: entre um resultado sendo as duas possibilidades do desfecho do animal, o modelo pode estar certo (predizendo que o acerto é realmente acerto, e que o erro é o erro do animal) ou errar (predizendo que o acerto é um erro e vice-versa). Portanto, existem algumas medições que podem ajudar a prever o quando o modelo está acertando ou errando, tais quais acurácia e precisão, os principais [21,22]. A acurácia é dada pela proximidade de um resultado com o seu valor real (calculado pela divisão entre o número de predições corretas feitas pelo modelo dividido pelo total de predições) e a precisão é encontrada a partir da proporção de resultados verdadeiros que o modelo acertou que são verdadeiros entre o total de verdadeiros que o modelo captou (sendo certos ou errados) [22,23,24]. Podemos esquematizar da seguinte maneira como o aprendizado de máquina é feito (Figura 2):

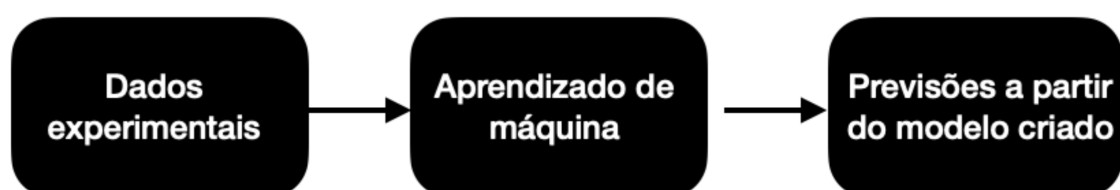


Figura 2: Descrição por meio de um esquema de como o fluxo do aprendizado de máquina é feito após as experimentações.

Esse projeto visa integrar o uso de modelagem em *Machine Learning* com os dados retirados a partir da experimentação em laboratório que utiliza ratos e estuda as áreas do cérebro responsáveis pela memória espacial e tomada de decisão por meio de treinamentos com os animais para que realizem um caminho em um labirinto em Y (obtendo-me então, sucesso na atividade ou não). A aplicação do aprendizado de máquina será para, utilizando e refatorando os parâmetros necessários, obter previsões quanto ao desfecho das atividades futuras propostas aos ratos: se eles conseguirão realizar o trajeto do labirinto ou não antes mesmo de serem colocados à prova no labirinto.

2. Objetivos

1) Relacionar e descobrir os parâmetros mais relevantes para determinar se o rato é capaz de realizar a tarefa no labirinto em Y.

2) Discutir a importância de cada parâmetro e, consequentemente, seu uso para a modelagem.

3) Testar pelo menos 3 algoritmos distintos para o problema de classificação e decidir, a partir das métricas de cada um, qual será o melhor a ser utilizado.

4) Criar um modelo finalmente que seja capaz de prever com precisão o sucesso do experimento feito com os ratos antes mesmo de ser executado (prevendo, assim, quantos ratos farão e não farão a tarefa suposta).

3. Métodos

Os métodos necessários para o projeto serão a experimentação prática feita com animais em laboratório e o uso dos dados coletados a partir da experimentação para, a partir da análise destes dados e a compatibilização dos melhores algoritmos para o modelo [22], realizar o aprendizado de máquina para prever com grande precisão os acertos e erros da proposição e treinamento realizada aos animais.

3.1 Métodos experimentais

Neste projeto serão analisados dados experimentais obtidos por eletrocorticograma de ratos com a intenção de adequar as variáveis das modelagens teóricas e também entender como o fluxo de informação funciona durante realizações a aprendizagem de tarefas. Abaixo a descrição da obtenção desses dados e algumas técnicas de análise que serão aplicadas.

3.1.1 Obtenção dos Dados Experimentais

Dados eletrocorticográficos (ECG) de ratos Wistar serão obtidos. Para os registros, os eletrodos serão implantados no córtex pré-frontal medial e hipocampo ventral, na região de CA1, através de cirurgia estereotóxica. Após total recuperação da cirurgia, os animais serão submetidos ao teste de aprendizagem no labirinto em Y e aos registros eletrofisiológicos simultaneamente aos testes. Abaixo a descrição mais detalhada dos métodos.

Animais e Cirurgia Estereotóxica: Neste projeto utilizaremos 10-12 ratos da linhagem Wistar, machos adultos com idade entre 60-70 dias (P60-P70), provenientes do biotério da Universidade Federal do ABC, com temperatura constante ($22^{\circ}\text{C} \pm 1$), ciclo de claro/escuro de 12 h/12 h, alimentados com ração balanceada e água ad libitum.

Os animais sofrerão uma cirurgia para a implantação de eletrodos. Para a cirurgia, os animais serão anestesiados, inicialmente com 4% de isoflurano e, durante a cirurgia, serão mantidos anestesiados com 2% de isoflurano e posicionados no aparelho estereotático.

A superfície dorsal do crânio será exposta e limpa, onde serão realizados orifícios no crânio para introduzir os eletrodos, diâmetro 0.007, tungstênio (A-M Systems), e as cânulas. Os eletrodos serão implantados bilateralmente nas seguintes coordenadas anteroposterior (AP) e médio-lateral (ML) a partir do bregma, em milímetros: camada piramidal de CA1 (AP = -3.5; ML = 2.0) e córtex pré-frontal (AP = +4.0; ML = 0.5). Para melhor fixação dos implantes, três parafusos de aço inoxidável serão colocados bilateralmente no crânio, acima da região dos lobos: frontal (AP = 2.0; ML = 2.0 com referência ao bregma), parietal (AP = -2.0; ML = 5.0) e occipital (AP = -6.0; ML = 2.0). As

cânulas também serão implantadas bilateralmente juntamente com os eletrodos, na região do CA1, mas com 1 mm de distância do eletrodo. Após o término dos implantes, toda a estrutura será xada com acrílico dental, a pele dos animais será suturada e serão colocados um o de aço em cada cânula a fim de impedir o entupimento das mesmas para as infusões de drogas diretamente no encéfalo do animal. Após a cirurgia, serão aplicados medicamentos anti-inamatório e analgésico, de acordo com a sugestão da CEUA (Comissão de Ética em Uso de Animais).

Após o período pós-operatório (cerca de 5-6 dias), se iniciarão o procedimento para o teste comportamental, descrito a seguir.

Avaliação Comportamental e Registros Eletrofisiológicos: Os animais serão submetidos a um teste comportamental no labirinto em Y. O labirinto em Y consiste em 3 braços de tamanhos iguais (50 × 10 × 30 cm) de acrílico fosco preto. Neste labirinto será realizado teste de alternância de braços motivado, ou seja, os animais passarão por restrição alimentar, sendo reduzido em 80% do alimento consumido, para avaliar memória espacial de trabalho e tomada de decisão.

Uma semana antes do início dos testes, os animais serão submetidos à restrição alimentar. Quatro dias antes do início do teste, ocorrerá a fase de habituação, onde os animais serão colocados no labirinto Y, um por um, com alimentos (pellets de açúcar) ao longo do labirinto. No decorrer dos dias, os pellets de açúcar vão sendo colocados mais estritamente em no final de dois dos braços do Y para que os animais aprendam que no final de cada um destes dois braços haverá alimento.

Durante a fase de teste, o animal é colocado no braço inicial, onde será contido por 10 s. Na primeira tentativa, chamada de livre escolha, o animal deverá escolher um dos braços, enquanto o outro braço será fechado. O animal deve retornar ao braço inicial, sendo novamente contido por 10 s antes da próxima tentativa. Na segunda tentativa em diante, o animal deverá escolher o braço oposto ao que ele entrou anteriormente para que seja considerado acerto e receberá a recompensa (pellet de açúcar). Caso o animal entre no mesmo braço da tentativa anterior, é considerado erro, portanto não receberá recompensa. Assim na sala deverá haver pistas visuais de forma que o animal

possa se localizar e utilizar essas pistas para a escolha do braço para ser recompensado. Serão realizadas 10 tentativas por dia, durante 15 dias.

A Fig. 3 acima mostra um esquema do labirinto em Y. O animal é colocado no ponto A. Após solto, ele deve se direcionar para um dos braços. A região central, ou de bifurcação, é considerada como a região de tomada de decisão. A Fig. 3 abaixo é uma foto do aparato durante um procedimento experimental no laboratório.

O teste comportamental será registrado por câmera e também será realizado uma análise de traçado no momento de tomada de decisão do animal utilizando o EthoVision. Os registros eletrofisiológicos serão realizados em um eletrencefalógrafo da Open Ephys (acquisition board, headstage e software, <http://www.open-ephys.org/>), que permite aquisição de sinais simultânea de 128 canais com taxa de amostragem de até 30 kHz. Os sinais serão armazenados em disco rígido para posterior análise.

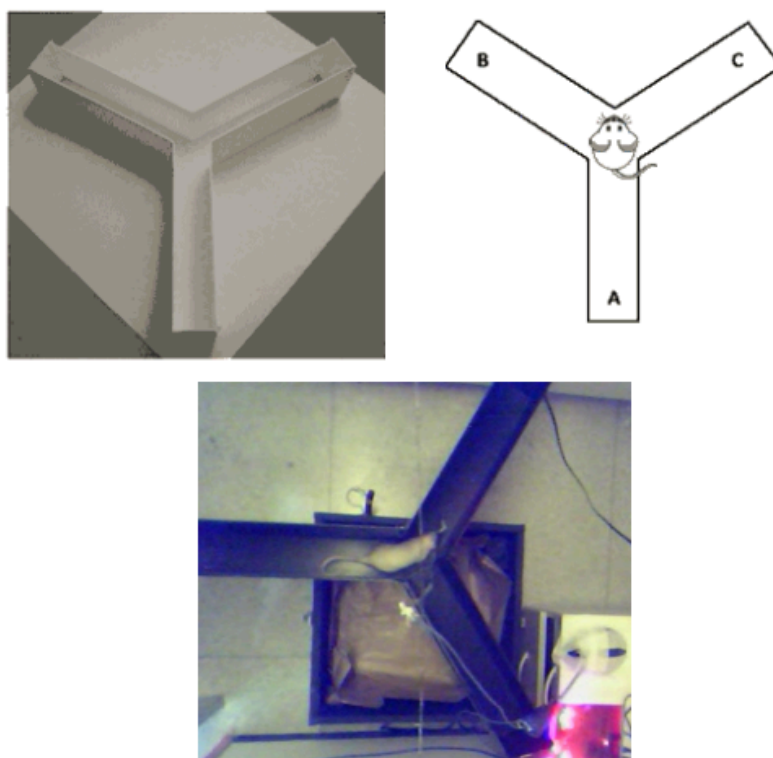


Figura 3: Acima, esquema do labirinto em Y. Figura modificada de: <https://med.stanford.edu/sbfnl/services/bm/lm/y-maze.html>. Abaixo, foto do aparato durante um procedimento experimental no laboratório.

3.2 Método computacional

Através do aprendizado de máquina, utilizaremos os dados obtidos através dos experimentos realizados no labirinto Y e analisaremos com diferentes algoritmos a precisão e acurácia de como o modelo ficaria utilizando cada um deles.

3.2.1 Parâmetros

Os parâmetros a serem utilizados, retirados a partir das análises das séries temporais obtidas nos experimentos em laboratório e que farão parte da modelagem, são: Potência das faixas de frequências[32], coherence[32], cross-frequency couplings [25-32], phase-locking e índice de modulação [32, 33], causalidade de Granger [31], Lampel-Ziv Complexity [26], expoente de Hurst [29,30], permutation entropy [27], binary permutation index [28], dentre outros.

3.2.2 Algoritmos a serem testados

O primeiro algoritmo que iremos testar é a Regressão Logística (ou *Logistic Regression*, do inglês). Esse tipo de algoritmo de *Machine Learning* trabalha com questões de estatística e probabilidade, lidando com problemas de classificação [34,35,36]. Para isso, a regressão logística calcula as variáveis para, então, classificá-las da melhor forma. Esse algoritmo, matematicamente falando, funciona da seguinte maneira: assumindo que y_i seja nossa variável alvo (que pode tomar os valores “0” para quando o rato erra o experimento e “1” para quando acerta) e $p_i = P(y_i = 1)$, com $0 < p_i < 1$, a probabilidade do rato i realizar o trajeto corretamente [36,42,43]. Assim, assumindo que os ratos são independentes, é natural modelar y_i por uma distribuição de Bernoulli com probabilidade p_i , denotada por (1),

$$y_i \sim \text{Ber}(p_i) \quad (1)$$

Assim, a probabilidade π_i do animal i realizar o trajeto está relacionada com as variáveis explicativas $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip}$ através do seguinte modelo logístico (2):

$$\log \frac{\pi_i}{1-\pi_i} = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_p x_{ip}, \quad (2)$$

sendo $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ parâmetros desconhecidos, devendo, assim, ser estimados [36,37,38].

O segundo a ser testado será a Árvore de Decisão (do inglês, *Decision Tree*). A representação do modelo da árvore de decisão é uma árvore binária. Cada nó representa uma única variável de entrada (x) e um ponto de divisão nessa variável (assumindo que a variável seja numérica) [36,39]. Os nós das folhas da árvore (que podem ser esquematizadas através da Figura 4) contêm uma variável de saída (y) que é usada para fazer uma previsão. As previsões são feitas percorrendo as divisões da árvore até chegar a uma folha e gerar o valor da classe nessa folha. As árvores são muito rápidas para fazer previsões. Eles também costumam ser precisas para uma ampla gama de problemas e não exigem nenhuma preparação especial para seus dados. Assim, tem como objetivo prever uma infinidade de possíveis eventos e encontrar as melhores regras e respostas [38,39,40].

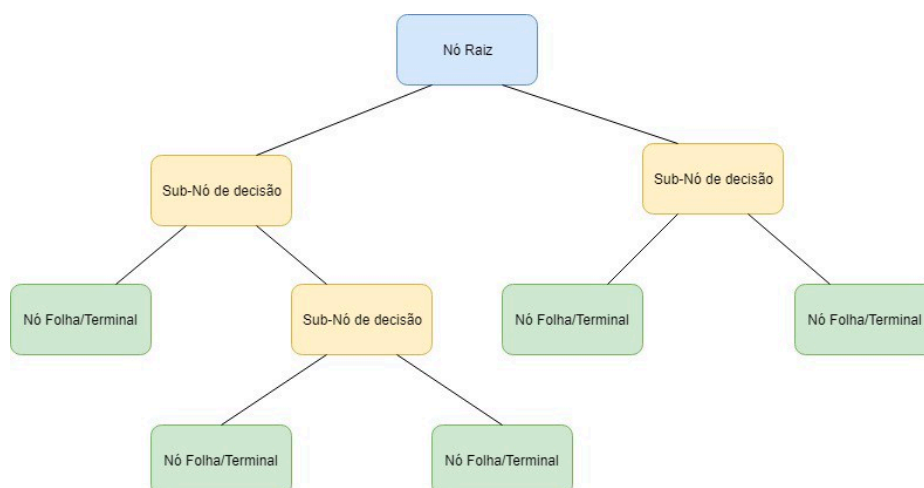


Figura 4: Exemplo de como funciona a árvore de decisão esquematizada pelos nós.

O terceiro algoritmo é o *Boosting*, que é um algoritmo que converte uma aprendizagem fraca em uma aprendizagem forte. Assim, o *boosting* combina o aprendizado fraco (também conhecido como base de aprendizagem) para formar uma regra forte. Para encontrar uma regra fraca, aplicamos algoritmos com uma distribuição diferente, gerando uma nova regra de previsão fraca. Após muitas interações, o algoritmo de *boosting* combina essas regras fracas em uma única regra de predição forte [36,38].

3.2.3 Métricas para criação do modelo

As métricas que utilizaremos para determinarmos qual algoritmo iremos escolher para nosso modelo final são a precisão e acurácia. Para chegar nessas métricas, precisamos montar a chamada Matriz de Confusão, que é uma maneira simples de se representar os resultados de um método de classificação de dados, demonstrando visualmente os acertos e erros do modelo produzido por aquele algoritmo (vide Figura 5) [36,41].

		P R E D I T O	
		👍 POSITIVO	👎 NEGATIVO
R E A L	👍 POSITIVO	✅👍 TP verdadeiro positivo	❌👎 FN falso negativo
	👎 NEGATIVO	❌👍 FP falso positivo	✅👎 TN verdadeiro negativo

Figura 5: Exemplo de Matriz de Confusão, que apresenta o que foi previsto pelo modelo e o que os dados demonstravam realmente.

A matriz de confusão permite visualizar facilmente quantos exemplos foram classificados corretamente e erroneamente em cada classe, que ajuda a entender se o modelo está favorecendo uma classe em detrimento da outra. A partir dela, as métricas são apresentadas (em valores entre 0 e 1, ou seja, representados em porcentagem) [17,19,36,41]. A acurácia nos diz quantos de nossos exemplos foram de fato classificados corretamente, independente da classe, e busca responder a pergunta "dos exemplos classificados como acertos do animal, quantos realmente são acertos?"; enquanto a precisão

busca responder a pergunta "de todos os exemplos que são acertos do animal, quantos foram classificados corretamente como acertos?"[19,41].

3.2.4 Criação do modelo

Após todas essas etapas, o modelo finalmente será criado. Dividiremos os dados entre 70% para treinamento (para treinar o modelo em si) e 30% para teste (para poder testar na prática, estes dados para teste serão comparados posteriormente com os resultados que o modelo prever) [17,19,36]. Após essa previsão de cada modelo utilizando cada algoritmo descrito, avaliaremos a viabilidade de cada um apresentado e suas métricas, e por fim escolheremos o algoritmo que mais satisfará o objetivo proposto pelo projeto para a criação do modelo definitivo, que poderá prever na próxima leva de testes quantos animais conseguirão concluir o trajeto.

4. Plano de trabalho e cronograma

Esse projeto se iniciará com o recebimento de dados vindos da experimentação em laboratório com os animais e, posteriormente, será utilizada a linguagem de programação Python para o tratamento de dados e implementação do aprendizado de máquina em si. Abaixo, um esquema do cronograma.

Atividade	Meses 1 e 2	Meses 3 e 4	Meses 5 e 6	Meses 7 e 8	Meses 9 e 10	Meses 11 e 12
Estudo dos temas gerais do projeto	X	X				
Análise dos parâmetros	X	X				
Uso dos algoritmos e comparação das métricas			X	X	X	
Criação do modelo final					X	X
Escrita do relatório final					X	X

Tabela 1: Cronograma do projeto.

5. Viabilidade da execução do projeto

Este projeto é viável para ser executado durante o período da iniciação científica, necessitando apenas dos dados retirados de experimentações prévias e de computador.

6. Referências bibliográficas

- [1] Buzsaki, G. and A. Draguhn (2004). "Neuronal oscillations in cortical networks." *Science* 304(5679): 1926-1929.
- [2] Buzsaki, G. (2005). "Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory." *Hippocampus* 15(7): 827-840.
- [3] Buzsaki, G., C. A. Anastassiou and C. Koch (2012). "The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes." *Nat Rev Neurosci* 13(6): 407-420.
- [4] Einevoll, G. T., C. Kayser, N. K. Logothetis and S. Panzeri (2013). "Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits." *Nat Rev Neurosci* 14(11): 770-785.
- [5] Buzsaki, G. (2002). "Theta oscillations in the hippocampus." *Neuron* 33(3): 325-340.
- [6] Fries, P. (2009). "Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation." *Annu Rev Neurosci* 32: 209-224.
- [7] Colgin, L. L. and E. I. Moser (2010). "Gamma oscillations in the hippocampus." *Physiology (Bethesda)* 25(5): 319-329.
- [8] Engel, A. K. and P. Fries (2010). "Beta-band oscillations--signalling the status quo?" *Curr Opin Neurobiol* 20(2): 156-165.
- [9] Buzsaki, G. and X. J. Wang (2012). "Mechanisms of gamma oscillations." *Annu Rev Neurosci* 35: 203-225.
- [10] Colgin, L. L. (2013). "Mechanisms and functions of theta rhythms." *Annu Rev Neurosci* 36: 295-312.
- [11] Akam, T. & Kullmann, D. M. Oscillations and filtering networks support flexible routing of information. *Neuron* 67, 308–320 (2010).

- [12] Akam, T. & Kullmann, D. M. Oscillatory multiplexing of population codes for selective communication in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 111–122 (2014).
- [13] Uhlhaas, P. J. & Singer, W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 100–113 (2010)
- [14] Ford, J. M., Mathalon, D. H., Whitfield, S., Faustman, W. O. & Roth, W. T. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 51, 485–492 (2002).
- [15] S. Raschika, *Python Machine Learning*. 2. Ed. Birmingham: Pack Publishing Ltd, 2017.
- [16] D. Kirsch and J. Hurwitz, *Machine Learning for Dummies*, IBM, 2018.
- [17] L. Breiman, Stacked regressions. *Machine Learning*, v.24, n.1, p.49-64.
- [18] M. Trinadh, *Tree Based Algorithms: A Complete Tutorial from Scratch (in R & Python)*, 2016.
- [19] T. Escovedo e A. Koshiyama, *Introdução a Data Science: Algoritmos de Machine Learning e métodos de análise*, cap. 5, 2017.
- [20] I. H. Witten and E. Frank, *Data mining: practical machine learning tools and techniques*, 2005, p.525.
- [21] C. M. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*, Springer-Verlag, 2006.
- [22] L. P. Calôba, *Introdução à computação neuronal*, 1995, p. 25-38.
- [23] T. Hastie, R. Tibshirani and J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning*, Springer New York Inc, 2001.
- [24] K. Murphy, *Machine Learning - A Probabilistic Perspective*, MIT Press, 2012.
- [25] R. T. Canolty and R. T. Knight, The functional role of cross-frequency coupling, *Trends Cogn Sc*, 2012.
- [26] A. Lempel and J. Ziv, On the complexity of finite sequences, *Theory IEEETrans.* 22, 75 (1976).
- [27] C. Bandt and B. Pompe, Permutation entropy: A natural complexity measure for time series, *Phys. Rev. Lett.* 88, 174102 (2002).
- [28] M. S. A> Ferraz and A. H. Kihara, Beyond randomness: Evaluating measures of information entropy in binary series, *PRE*, 105, 044101, 2022
- [29] H. E. Hurst, Long-term storage capacity of reservoirs, *Transactions of American Society of Civil Engineers* 116, 770 (1951).

- [30] B. B. Mandelbrot and J. W. V. Ness, Fractional brownian motions, fractional noises and applications, SIAM Rev. 10, 422 (1968).
- [31] L. Barnett and A. K. Seth, "The MVGC Multivariate Granger Causality Toolbox: A new approach to Granger-causal inference", J. Neurosci. Methods 223, pp 50-68, 2014.
- [32] L. C. S. Tavares and A. B. L. Tort, Hippocampal-prefrontal interactions during spatial decision-making, Hippocampus, 1-17, 2021
- [33] Adriano B. L. Torta, Mark A. Kramer, Catherine Thorn, Daniel J. Gibson, Yasuo Kubota, Ann M. Graybiel and Nancy J. Kopell, Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task, PNAS, 105, 51, 20517–20522, 2008.
- [34] G. Schwarz, Estimating the dimension of a model, 1978, cap.6, p. 461-4.
- [35] J. M. Seixas, L. P. Calôba, I. Delpino, Relevance criteria for variable selection in classifier designs, 1996, p. 451-4.
- [36] T. Mitchell, Machine Learning, 1997.
- [37] C. M. Bishop, Pattern recognition and machine learning, Springer, 2006.
- [38] I. El Naqa and M. J. Murphy, What Is Machine Learning?, Machine Learning in Radiation Oncology. Springer, Cham, 2015.
- [39] R. Delgado, G. Sedyama, M. H. Costa, V. P. Soares and R. G. Andrade, Spectral classification of planted area with sugarcane through the decision tree, 2012.
- [40] L. Rokach, Data mining with decision trees, 2nd ed., World Scientific, 2015.
- [41] X. Deng, Q. Liu, Y. Deng and S. Mahadevan, An improved method to construct basic probability assignment based on the confusion matrix for classification problem. Information Sciences, p. 250–261 and 340-341, 2016.
- [42] S. Mitra, Introduction to machine learning and bioinformatics, CRC Press, 2008.
- [43] T. J. Cleophas and A. H. Zwinderman, Introduction to Machine Learning Part Two, Machine Learning in Medicine, p. 1-7, 2013.