



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
DOCTORADO EN CIENCIA BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

MODELO DE UNA RED NEURONAL DEL ÁREA MOTORA SUPLEMENTARIA
DURANTE EL PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN TEMPORAL

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
DAVID OSWALDO PÉREZ MARTÍNEZ

TUTOR
DR. HUGO MERCHANT NANCY
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

COMITÉ TUTOR
DR. JOSÉ BARGAS DÍAZ
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR
DR. MAXIMINO ALDANA GONZALEZ
INSTITUTO DE CIENCIAS FÍSICAS

CAMPUS JURIQUILLA, QUERETARO, OCTUBRE DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
ABSTRACT	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
PSICOFÍSICA DEL PROCESAMIENTO TEMPORAL.....	9
<i>Exactitud: Propiedad del sesgo</i>	10
<i>Precisión: Propiedad escalar</i>	13
NEUROFISIOLOGÍA DEL PROCESAMIENTO TEMPORAL.....	16
<i>Rampas de actividad</i>	17
<i>Sintonización a la duración</i>	19
<i>Cascadas neuronales</i>	21
<i>Redes de estado</i>	22
MODELOS COMPUTACIONALES DEL PROCESAMIENTO TEMPORAL.....	24
<i>Conceptos básicos de modelos computacionales</i>	24
<i>Modelos neurocomputacionales del tiempo</i>	46
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
HIPÓTESIS	55
OBJETIVOS	55
METODOLOGÍA Y RESULTADOS	56
MÉTODOS.....	56
<i>Red Neuronal</i>	56
<i>Estímulo</i>	56
<i>Codificación neuronal</i>	56
<i>Decodificación Neuronal</i>	57
RESULTADOS.....	58
DISCUSIÓN	74
CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS	80
APÉNDICE 1: CURRICULUM VITAE	88

Dedicatoria

A Fabiola, Abraham y Aaron, por todo el amor y el apoyo incondicional.

A mis padres, Juan Pérez e Isabel Martínez, por todas las enseñanzas de vida.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Al CONACYT, agradezco la beca recibida para estudios de Doctorado (Número de becario 204516).

Al Instituto de Neurobiología.

A los miembros de mi comité tutor: Dr. José Bargas Díaz (IFC) y Dr. Maximino Aldana González (ICF).

A mi tutor: Dr. Hugo Merchant Nancy, jefe del Laboratorio de Neurofisiología de Sistemas en Primates.

A los miembros del Jurado: Dr. Francisco Rafael Fernández de Miguel (IFC), Dr. Hugo Merchant Nancy (INB), Dr. Fatuel Tecuapetla Aguilar (IFC), Dr. Luis Concha Loyola (INB) y Dr. Marco Arieli Herrera Váldez (FC).

Al Ing. Luis Prado Loeza y Raúl Paulín Ortiz por su asistencia técnica y a todos los miembros del laboratorio con quien coincidí: Wilbert, Ramón, Juan Carlos, German, Jorge, Karina, Abraham, Pamela, Cinthia, Yaneri y Dobri.

Abstract

Temporal information processing is critical for many complex behaviors including speech and music cognition. Two principal features have been described for interval timing: 1) The Bias Property that implies that time is overestimated for short durations and underestimated for long durations. 2) The Scalar Property that states that variability of interval estimates increases as a function of interval duration. However, the neural mechanism behind these properties are not well understood. In a previous work, we found that neurons in the Supplementary Motor Area (SMA) of monkeys are tuned to both the duration of produced intervals and the sequence order during the execution of a synchronization-continuation tapping task. Thus, the purpose of this study is to determine the properties of an Integrate and Fire (I&F) neural network that can generate ordinal and interval tuning in range of hundred milliseconds and can reproduce both Bias and Scalar properties. We simulated a recurrent neural network of 1000 I&F cells that included cells that show paired-pulse facilitation and slow inhibitory synaptic currents. The neural network was guided by an input of four pulses generating a three-interval sequence, separated by a specific target duration (450, 550, 650, 750 or 850 milliseconds). We found that I&F cells of the network exhibit temporal and sequence selectivity as a function of the synaptic weights of facilitation and slow inhibition. Interestingly, however, interval selectivity, accuracy and precision showed complex changes as a function of time constants of the modeled synaptic properties and the level of background activity of the cells. Therefore, these findings suggest that physiological values of the time constants for paired-pulse facilitation and slow inhibition, as well as the internal state of a recurrent network, determine the bias and scalar properties of interval timing.

Resumen

El procesamiento de información temporal es fundamental en conductas complejas como el lenguaje o la música. Dos características principales han sido descritas en el procesamiento de tiempo: 1) La propiedad del sesgo nos dice que el tiempo se sobrestima para duraciones cortas, mientras que se subestima para duraciones largas. 2) La propiedad escalar propone que la variabilidad de la estimación del tiempo crece en función de la duración del intervalo. Sin embargo, hasta el momento no se sabe que mecanismo neuronal está atrás de estas propiedades. En un trabajo previo, mostramos que algunas neuronas del Área Motora Suplementaria (AMS) se sintonizan tanto a la duración de los intervalos producidos como al orden secuencial durante la ejecución de una tarea de producción rítmica de intervalos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar cuáles son las propiedades de una red neuronal artificial, compuesta de neuronas Integrate and Fire (I&F), que permita generar selectividad neuronal a la duración de estímulos en el rango de los cientos de milisegundos, y que replique las propiedades del sesgo y escalar. Con este fin, se simuló una red neuronal de 1000 células I&F que incluían corrientes de facilitación a pulsos pareados e inhibición lenta. La red neuronal fue guiada por un estímulo compuesto por cuatro pulsos separados por una duración específica (450, 550, 650, 750 o 850 milisegundos). Estos pulsos generaron una secuencia de tres intervalos de tiempo. Encontramos que las neuronas I&F de la red neuronal son selectivas a la duración y a la secuencia en función de los pesos sinápticos de la facilitación y la inhibición lenta. Lo más interesante fue que la red neuronal recurrente fue capaz de generar las propiedades del sesgo y escalar. Sin embargo, el sesgo en la estimación del paso del tiempo y la variabilidad en el procesamiento temporal mostraron cambios complejos en términos de las constantes de tiempo de decaimiento de las propiedades sinápticas modeladas y del nivel de actividad basal de la red. Esto sugiere que valores fisiológicos de las constantes de tiempo para la facilitación de pulsos pareados y de inhibición lenta, así como el estado interno de la red neuronal, determinan la propiedad de sesgo y la propiedad escalar.

Introducción

Todo evento físico en el universo se desarrolla en el continuo espacio-tiempo. En especial, cada evento puede ser etiquetado de manera única con un número al que llamamos tiempo. Esto permite determinar la duración del intervalo de tiempo que transcurre entre dos sucesos. Esta temporalidad es vital para los organismos, ya que es una variable muy importante en actividades cotidianas como el habla, la escritura, el ciclo de sueño y vigilia o la ejecución de movimientos.

La mayoría de los animales han desarrollado estrategias con las que el sistema nervioso representa la temporalidad de los eventos. Por tal motivo, el tiempo ha sido un tema abierto en investigaciones de Neurociencias. El objetivo primordial es descifrar los mecanismos que subyacen en la cuantificación de información temporal. Sin embargo, se está lejos de comprender de manera precisa como el sistema nervioso hace este procesamiento.

Los principales estudios han sugerido la existencia de cuatro diferentes mecanismos de procesamiento temporal para diferentes escalas temporales que abarcan desde los microsegundos hasta los ritmos circadianos (Figura 1)(Mauk and Buonomano, 2004).

- 1) *Microsegundos*. En algunos mamíferos, esta escala de tiempo es usada para localizar fuentes de sonido, la ecolocación o la detección de campos eléctricos en peces. El sustrato neuronal de este procesamiento se basa en el tiempo que tarda en viajar un potencial de acción por el axón en función de la distancia recorrida. Por tal motivo, el tiempo es codificado al comparar las latencias entre potenciales de acción que viajan desde distintas neuronas.
- 2) *Milisegundos*. Esta escala abarca duraciones desde las decenas de milisegundos hasta unos pocos segundos. Se ha demostrado que el procesamiento de tiempo en esta escala está presente en conductas como el lenguaje, la apreciación y ejecución de música o ciertas habilidades de deportes (Merchant et al., 2008c). Por ejemplo, la duración promedio de una palabra en una conversación, aunque hay variaciones según el lenguaje, es de 400 milisegundos.
- 3) *Segundos*. Esta escala abarca desde pocos segundos hasta minutos. Las conductas asociadas a esta escala están relacionadas con el procesamiento consciente del tiempo, por ejemplo, la memoria o la atención. En este rango se construye la noción de continuidad del tiempo.

- 4) *Ritmos circadianos*. Los ritmos circadianos son cambios físicos, perceptuales y conductuales que oscilan cada 24 horas. Por ejemplo, conductas como el ciclo de sueño y vigilia, la regulación hormonal o los horarios de comida. El núcleo supraquiasmático es el responsable de la regulación del procesamiento temporal en esta escala mediante procesos químicos asociados a la secreción de melatonina por la glándula pineal (Reppert and Weaver, 2002; Saper et al., 2005).

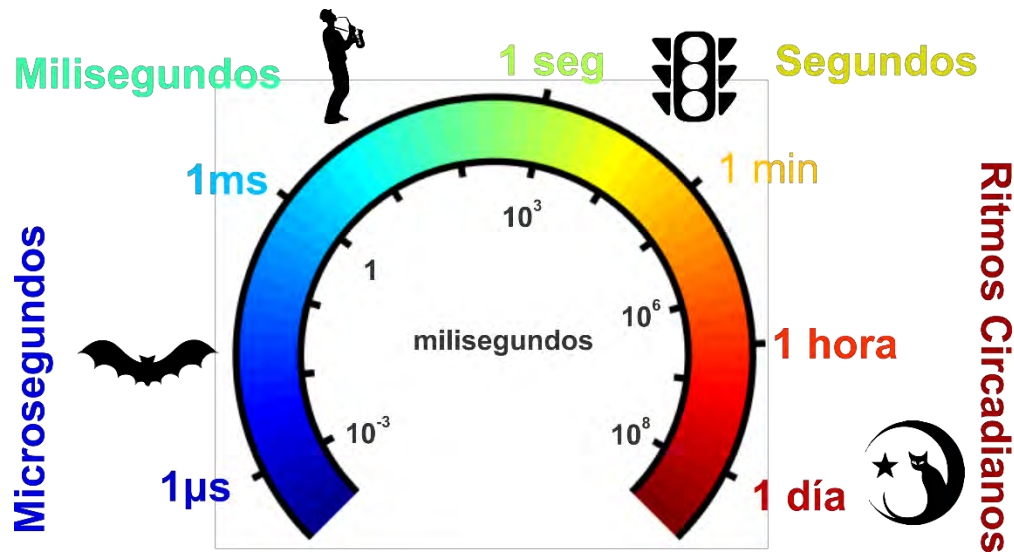


Figura 1. Escalas de procesamiento temporal. Los mamíferos procesan información temporal en al menos cuatro escalas. En un extremo, algunos animales pueden detectar el retraso en el que un sonido viaja de una oreja a otra. Estos retrasos se encuentran en la escala de los microsegundos (azul). El procesamiento en la escala de los milisegundos es la forma más compleja y sofisticada del procesamiento temporal ya que está presente en la producción de música o la coordinación motora (verde). La percepción consciente del tiempo, como predecir cuándo cambia la luz del semáforo, es un procesamiento en la escala de los segundos y minutos (amarillo). Por último, los ritmos circadianos son oscilaciones fisiológicas controlados por procesos moleculares y bioquímicos. Por ejemplo, el ciclo de sueño y vigilia (rojo).

En los extremos de esta escala se han propuesto modelos de procesamiento temporal: las líneas de retardo axonal en la escala de microsegundos y la modulación del núcleo supraquiasmático para los ritmos circadianos. Sin embargo, para las escalas intermedias (milisegundos y segundos), el sustrato neuronal es poco conocido.

Se sabe que existen diferencias anatómicas en cada una de estas escalas. Por ejemplo, se ha sugerido que el procesamiento de información en la escala de los milisegundos se lleva a cabo en el cerebelo, mientras que en la escala de los segundos se da en los ganglios basales (Koch et al., 2009; Coull et al., 2011). Sin embargo, esta segregación anatómica no es clara ya que la corteza prefrontal dorsolateral, el área motora suplementaria, los ganglios basales y el tálamo forman un circuito de sincronización central para estas escalas de tiempo (Merchant et al., 2013a, 2015a).

Además, el límite entre ambas escalas de tiempo ha sido controversial, ya que algunos autores han establecido cotas que van desde los 500 hasta los 1500 milisegundos. Independientemente de estas discrepancias, este trabajo se enfoca en el procesamiento temporal en la escala de los milisegundos, usando duraciones de tiempo que van de los 450 a los 850 milisegundos. En las siguientes secciones explicaré algunos avances en la psicofísica, la electrofisiología y los modelos computacionales que se han desarrollado en el campo del procesamiento temporal.

Psicofísica del procesamiento temporal

La psicofísica plantea la relación paramétrica de una variable conductual y cómo es apreciada por un observador. Se han usado dos principales procedimientos experimentales para investigar la psicofísica del procesamiento de información temporal en el rango de los milisegundos: tareas de producción y tareas de percepción de intervalos temporales (Figura 2).

Un ejemplo de los paradigmas de producción es la tarea de producción de intervalos múltiple, que consiste en presionar un botón de manera rítmica. En la primera fase, llamada sincronización, los sujetos presionan el botón guiados por un estímulo sincrónico. La segunda fase, llamada continuación, el estímulo deja de presentarse y el sujeto continúa presionando el botón con la misma temporalidad (Figura 2A). Otros paradigmas incluyen la producción de un solo intervalo, u otros donde el metrónomo cambia de modalidad, es decir, auditiva o visual.

En los paradigmas de percepción se incluyen las tareas de discriminación o de categorización de intervalos. Por ejemplo, la segunda consiste en categorizar diferentes intervalos de tiempo como corto o largo dependiendo de criterios previamente establecidos durante una fase de entrenamiento (Figura 2B).

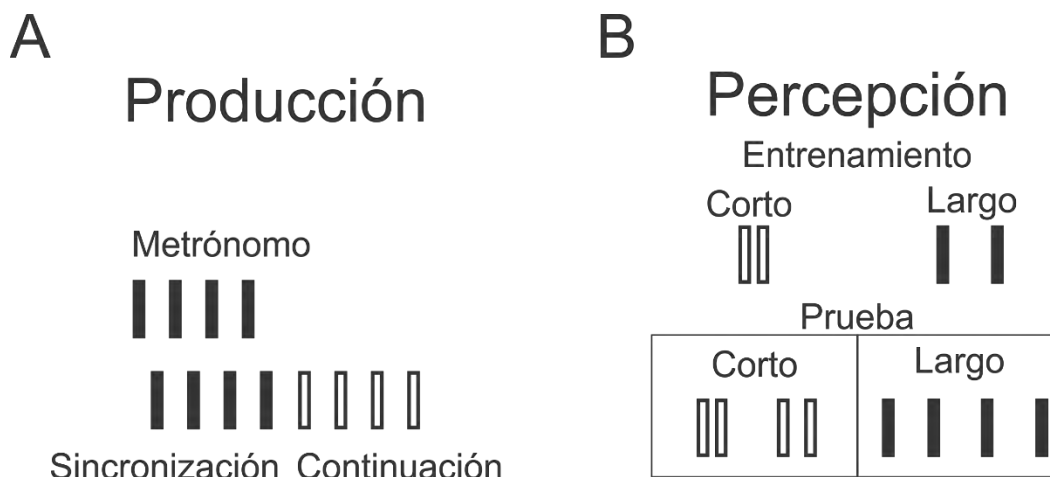


Figura 2. Tareas de cuantificación temporal A) Tarea de producción de intervalos múltiple. B) Tarea de categorización de intervalos de tiempo.

Los resultados obtenidos a partir de estos experimentos de psicofísica indican que el procesamiento de información temporal posee dos principales propiedades que dependen de dos medidas en la ejecución de las tareas de producción y percepción del tiempo: 1) la exactitud, que mide la diferencia entre el estímulo real y cómo se percibe, y 2) la precisión, que nos proporciona la variabilidad con la que el observador percibe tal estímulo. En las siguientes secciones se describirán las propiedades de la exactitud y la precisión.

Exactitud: Propiedad del sesgo

Algunos seres vivos, como los humanos, tienen la habilidad de procesar intervalos de tiempo con una alta precisión. Sin embargo, nuestra experiencia del contexto influye en la exactitud de la medición del tiempo.

Los primeros estudios psicofísicos del procesamiento temporal fueron realizados por Karl Vierordt (Vierordt, 1868). El experimento consistía en presentar, a sujetos humanos, estímulos separados por un intervalo de tiempo y en seguida se les pedía reproducir tal duración. El resultado, que es llamada la ley de Vierordt, muestra que los sujetos sobreestiman las duraciones cortas y subestiman las duraciones largas. Cuando el intervalo presentado y el producido coinciden se le conoce como punto de indiferencia (Lejeune and Wearden, 2009).

En sentido paramétrico, si el intervalo de tiempo a medir se caracteriza por t_s , mientras que el intervalo de tiempo que se estima es t_e entonces se define el error constante como

$$CE(t_s) = t_e - t_s$$

Esta medida describe la exactitud del procesamiento temporal, y según la ley de Vierordt, CE decrece en función del intervalo de tiempo cuantificado y el error se anula en duraciones intermedias del rango utilizado. En este trabajo llamaremos a esta ley como la propiedad del sesgo.

Esta propiedad es uno de los resultados más robustos en diferentes paradigmas del procesamiento del tiempo. Por ejemplo, sujetos humanos que realizaron una tarea de producción de intervalos múltiple siguen la propiedad del sesgo (Figura 3A-B)(Zarco et al., 2009), con un punto de indiferencia cercano a los 650 ms, punto intermedio del rango de duraciones que se utilizó en el estudio (450-1000 ms). Se mostró también que la exactitud del procesamiento de tiempo no solo

depende de la distribución de duraciones de tiempo sino de diferentes factores como la modalidad sensorial de la tarea, la cual genera una sobreestimación para estímulos auditivos (Figure 3A) y una subestimación para estímulos visuales (Figura 3B)(Zarco et al., 2009; Gu and Meck, 2011).

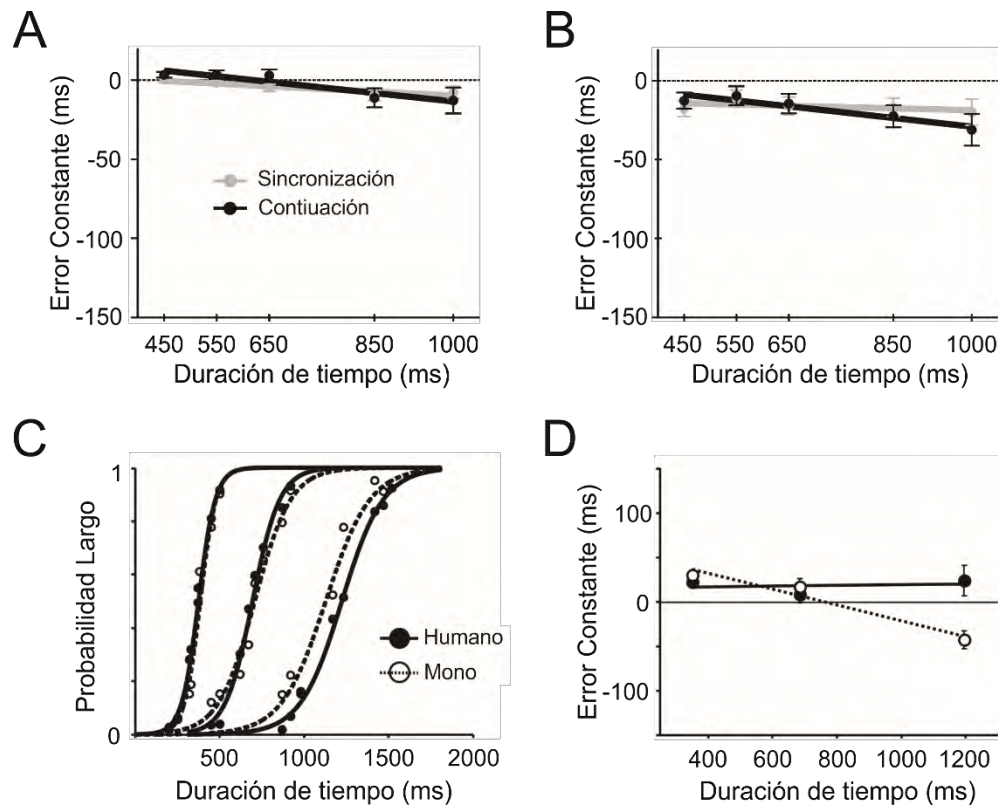


Figura 3. Propiedad del sesgo. A) Error constante en función de la duración de tiempo presentada en la tarea de producción de intervalos múltiple durante la fase de sincronización (gris) y la fase de continuación (negro) usando estímulos auditivos. B) Lo mismo que en A) pero usando estímulos visuales (modificado de (Zarco et al., 2009)). C) Curva psicométrica de la probabilidad de categorizar un intervalo de tiempo como largo para sujetos humanos (línea sólida) y monos (línea punteada), para bloques con centro en tres diferentes duraciones implícitas (350, 685, 1195 ms) D) Error constante en función de la duración implícita en la tarea de categorización de intervalos para cada uno de los tres bloques usados en C) (modificada de (Mendez et al., 2011)).

La propiedad del sesgo es consistente en tareas de percepción de tiempo. En una tarea de categorización de intervalos de tiempo, sujetos humanos y monos Rhesus categorizaron como “corto” o “largo” una duración de tiempo de acuerdo con una duración implícita de referencia. Es claro que existe más incertidumbre cuando la duración a categorizar coincide con la duración implícita que con aquellas

duraciones alejadas. Esto se puede medir sencillamente con una curva psicométrica, que mide la probabilidad de responder a la categoría larga en función de la duración del intervalo prueba (Figura 3C). Los resultados son similares entre diferentes especies, y además, se muestra un desplazamiento de las curvas psicométricas en función de la duración implícita. La curva psicométrica del bloque de duraciones cortas tiene un desplazamiento a la derecha, es decir, el tiempo subjetivo sobreestima el bloque corto. Por el contrario, la curva psicométrica del bloque de duraciones largas tiene un desplazamiento a la izquierda, es decir, existe una subestimación de las duraciones del bloque largo (Figura 3D). Esta versión de la propiedad del sesgo nos sugiere que el sistema nervioso guarda en memoria la duración de referencia y genera un sesgo en la estimación de la duración del intervalo producido (Mendez et al., 2011; Méndez et al., 2014). Por lo tanto, el procesamiento de un intervalo de tiempo no solo depende de cómo el sistema nervioso mide el estímulo que lo provoca, sino también de la influencia de la experiencia previa.

Algunos estudios proponen que la propiedad del sesgo refleja una distorsión de la memoria temporal. Significa que esta propiedad de centralidad es esencial cuando hay imprecisiones en el procesamiento temporal. Por ejemplo, el intervalo de 500 ms puede categorizarse como corto o largo dependiendo del bloque que se usa en la tarea de categorización (figura 3C). Así, el sistema nervioso realiza una calibración de la memoria temporal como un esfuerzo de reducir el error total de estimación (Shi et al., 2013). Sin embargo, cuando el procesamiento temporal es preciso, como ocurre en percussionistas profesionales, la estrategia de codificación temporal cambia (Cicchini et al., 2012). Por último, el estudio de la propiedad del sesgo ha permitido determinar el funcionamiento del procesamiento temporal en sujetos con distorsiones del tiempo, por ejemplo, poblaciones de pacientes con la enfermedad de Parkinson (Merchant et al., 2008a), esquizofrenia o déficit de atención (Allman and Meck, 2011).

Precisión: Propiedad escalar

La teoría de Ernst Heinrich Weber es uno de los principales resultados de la psicofísica en general. La ley, que lleva su nombre, establece que la distancia mínima para discriminar dos estímulos diferentes es proporcional a la magnitud del estímulo. Esta distancia mínima está asociada con la precisión de como los sujetos perciben el estímulo real.

La ley de Weber es una propiedad general, ya que se aplica a una gran variedad de variables físicas, y es ampliamente aceptada en el estudio de tiempo. La observación de que la variabilidad temporal de las duraciones relativas aumenta de manera proporcional a la duración real es llamada la propiedad escalar, que es una forma de la ley de Weber para el tiempo (Figura 4A). La formulación de esta ley usa la desviación estándar del tiempo estimado como la variabilidad temporal ($TV(t_s) = \sigma_e$). Por lo tanto, la propiedad escalar establece que

$$TV(t_s) = kt_s$$

donde k es llamado la fracción de Weber o coeficiente de variación.

El coeficiente de variación es una medida que sugiere la existencia de diferentes escalas de procesamiento temporal (Figura 4B)(Gibbon et al., 1997). En un metaanálisis realizado en diferentes especies animales, diferentes tareas conductuales y diferentes rangos de duraciones, se probó que el coeficiente de variación se mantiene constante a lo largo de cuatro diferentes escalas de tiempo: menos de 0.1 s (microsegundos), entre 0.1-1.5s (milisegundos), entre 1.5-500 s (segundos) y la escala de horas (ritmos circadianos) (Gibbon et al., 1997; Mauk and Buonomano, 2004). La diferencia en el coeficiente de variación ha sido interpretada como evidencia de la existencia de mecanismos especializados a diferentes escalas de tiempo.

Para el caso de la escala de los milisegundos, se ha demostrado que la propiedad escalar es consistente a través de tareas de producción (Figura 4C) o de percepción (Figura 4D) de tiempo (García-Garibay et al., 2016; Merchant and Averbeck, 2017; Mendoza et al., 2018).

Por ejemplo, dos monos fueron entrenados en la tarea de producción de intervalos múltiple, donde producen tres intervalos de tiempo en la fase de sincronización, producidos al responder a estímulos sensoriales, y tres intervalos en la fase de continuación (Zarco et al., 2009; Merchant and Averbeck, 2017). La variabilidad temporal en este experimento incrementó de manera lineal en función

de la duración entre estímulos, es decir, se cumple la propiedad escalar para ambas fases de la tarea (Figura 4C).

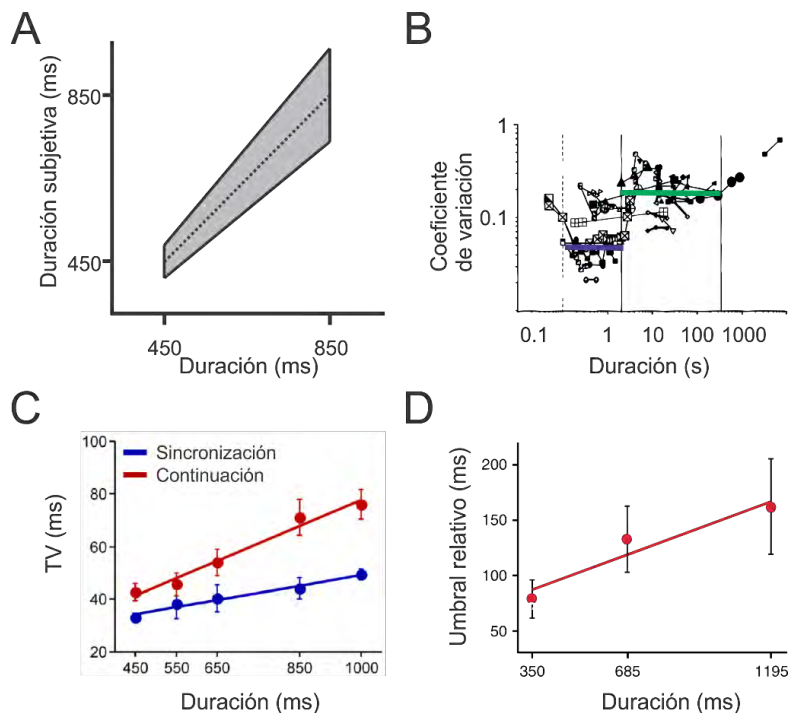


Figura 4. Variabilidad temporal. A) El procesamiento de tiempo sigue la propiedad escalar, es decir, la variabilidad del tiempo percibido por el sujeto incrementa en función del intervalo presentado. La región gris indica el rango de respuesta del sujeto B) Coeficiente de Weber para varias tareas de tiempo. En los rangos delimitados por líneas verticales, el coeficiente de Weber se mantiene constante, pero diferente entre escalas de tiempo. La línea azul abarca el rango de los milisegundos (0.1-1.5s) y línea verde el rango de los segundos a minutos (1.5-500s) (Modificada de (Gibbon et al., 1997)) C) La variabilidad temporal de los monos en la tarea de producción de intervalos múltiple incrementa en función del intervalo de tiempo presentado durante ambas fases de la tarea, con una pendiente más pronunciada en la fase de continuación (Modificada de (Merchant and Averbek, 2017)). D) Umbral relativo de los monos en la tarea de categorización de intervalos en función de la duración implícita para los tres bloques. Esta variabilidad temporal incrementa de manera lineal en función de la duración implícita, es decir, sigue la propiedad escalar (Modificada de (Mendoza et al., 2018)).

En la tarea de categorización de intervalos de tiempo, las curvas psicométricas, representantes de la probabilidad de categorizar un intervalo como largo, tienen una forma sigmoide (Figura 3C) (Méndez et al., 2014; Mendoza et al., 2018). En estas curvas psicométricas, la pendiente decrece en función de la duración implícita en cada bloque. Más aún, el umbral relativo, calculado como la mitad de la diferencia de las duraciones que tienen una probabilidad de categorizar largo de 0.25 y 0.75, incrementa en función de la duración implícita (Figura 4D), es decir, también sigue la propiedad escalar.

Así como la propiedad del sesgo, recientemente se ha probado que la propiedad escalar se encuentra alterada en pacientes con trastornos del sistema dopaminérgico, lo que supone que los códigos neuronales cambian dependiendo de ciertas perturbaciones, tanto externas como internas, del sistema nervioso (Merchant et al., 2008a; Allman and Meck, 2011).

Por último, los estudios de psicofísica que describen la propiedad del sesgo y la propiedad escalar han sugerido diferentes formas de exactitud y precisión del procesamiento temporal. Estas formas son asociadas a relojes internos, memoria o a procesos de decisión. A pesar de que los actuales estudios neurofisiológicos han descrito diferentes códigos neuronales del procesamiento temporal, no se ha podido establecer sus interacciones con la propiedad del sesgo y la propiedad escalar. En la siguiente sección, se describirán algunas de las evidencias fisiológicas del procesamiento de tiempo.

Neurofisiología del procesamiento temporal

Estudios de neuroimagen han reportado un circuito central del tiempo que se activa de manera selectiva en tareas de cuantificación temporal (Merchant et al., 2013a). Este circuito incluye el área motora suplementaria, los ganglios basales y el tálamo. Además, se ha reportado que existen áreas dependientes del contexto de la tarea, las cuales interactúan con el circuito central del tiempo para producir un procesamiento temporal específico de la tarea (Figura 5). En este trabajo nos enfocaremos en el Área Motora Suplementaria (AMS), que es parte del circuito central de procesamiento temporal en la escala de los cientos de milisegundos, orden de magnitud en el cual se basa este trabajo.

En esta área se han realizado estudios de electrofisiología donde monos entrenados realizan tareas temporales. Se ha observado diferentes tipos de respuesta neuronal que sirven como código para explicar el paso del tiempo. En esta sección se revisará algunas de estas señales registradas del AMS del mono Rhesus durante la ejecución de la tarea de producción de intervalos múltiple.

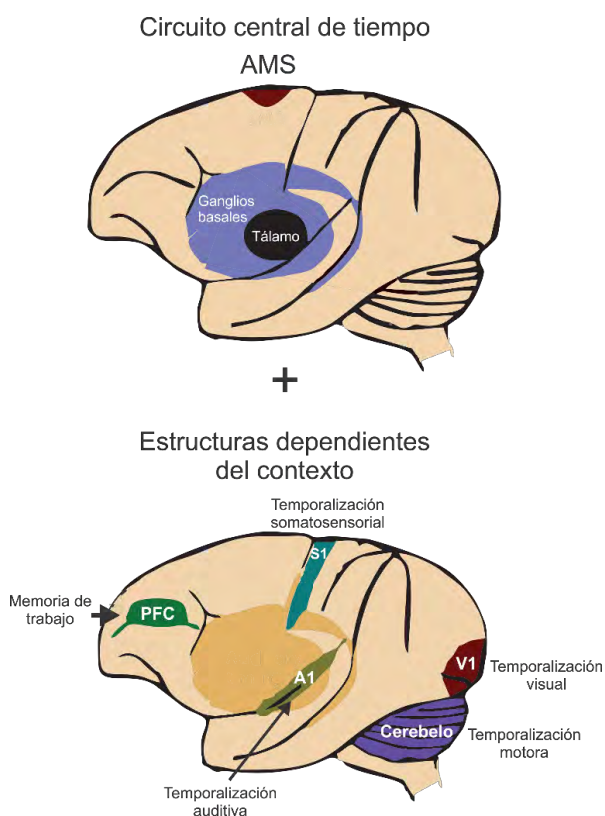


Figura 5. Modelo de circuito central del tiempo y estructuras dependientes del contexto. AMS, los ganglios basales y el Tálamo se reclutan independientemente del contexto de la tarea temporal. A la vez, estas áreas interactúan con estructuras específicas que se reclutan dependiendo del contexto (modificada de (Merchant et al., 2013a)).

Rampas de actividad

La actividad neuronal en rampa se caracteriza por un incremento o un decaimiento gradual en la respuesta de la célula a través del tiempo. Esta modulación de la actividad neuronal propone diferentes códigos del paso del tiempo, por ejemplo, cuantificar cuánto tiempo ha pasado o cuánto falta para que un evento sensorial o conductual ocurra.

La actividad en rampa ha sido observada en el cerebelo (Perrett, 1998), el tálamo (Tanaka, 2007), la corteza parietal (Leon and Shadlen, 2003), corteza prefrontal (Brody et al., 2003; Genovesio et al., 2006), corteza motora (Lebedev et al., 2008) y en el área medial premotora (Mita et al., 2009). En general, este tipo de actividad es caracterizada como un acumulador de información temporal que es decodificada para estimar la duración de un intervalo de tiempo.

En particular, el área premotora medial se divide en el área motora suplementaria (AMS) y la pre-suplementaria (preAMS). En esta última, se mostró la existencia de neuronas que muestran actividad en rampa cuando se realizó un paradigma de categorización temporal y espacial (Mendez et al., 2011). Esta actividad está censando el tiempo que ha transcurrido desde el inicio de la duración a categorizar (Mendoza et al., 2018). Se propuso que la modulación de esta actividad en rampa, que depende de la duración, controla el estado dinámico de una red neuronal, que converge a un estado estable asociado a la categoría corto o largo (Méndez et al., 2014).

También, se mostró que la actividad en rampa está presente en AMS mientras se ejecutaba la tarea de producción de intervalos múltiple (Merchant et al., 2011). Diferentes tipos de actividad en rampa emergen de una población de neuronas. Se exhibió un subconjunto de neuronas asociada al movimiento, ya que la pendiente de esta actividad en rampa es independiente de la duración (Figura 6A). Por lo tanto, esta población activa un comando motor que indica el inicio de movimiento. Por otro lado, un análisis paramétrico demostró la existencia de cuatro diferentes poblaciones de neuronas dependientes de la duración:

- 1) Las neuronas de tiempo relativo se caracterizan por que el incremento en la longitud y el decaimiento de la pendiente de la rampa en función del intervalo de tiempo analizado. Más aun, el pico de actividad y el tiempo donde ocurre este pico, relativo al próximo movimiento, es constate respecto a la duración. Sugiriendo que estas neuronas están censando cuanto tiempo falta para empezar a ejecutar un movimiento (Figura 6B).

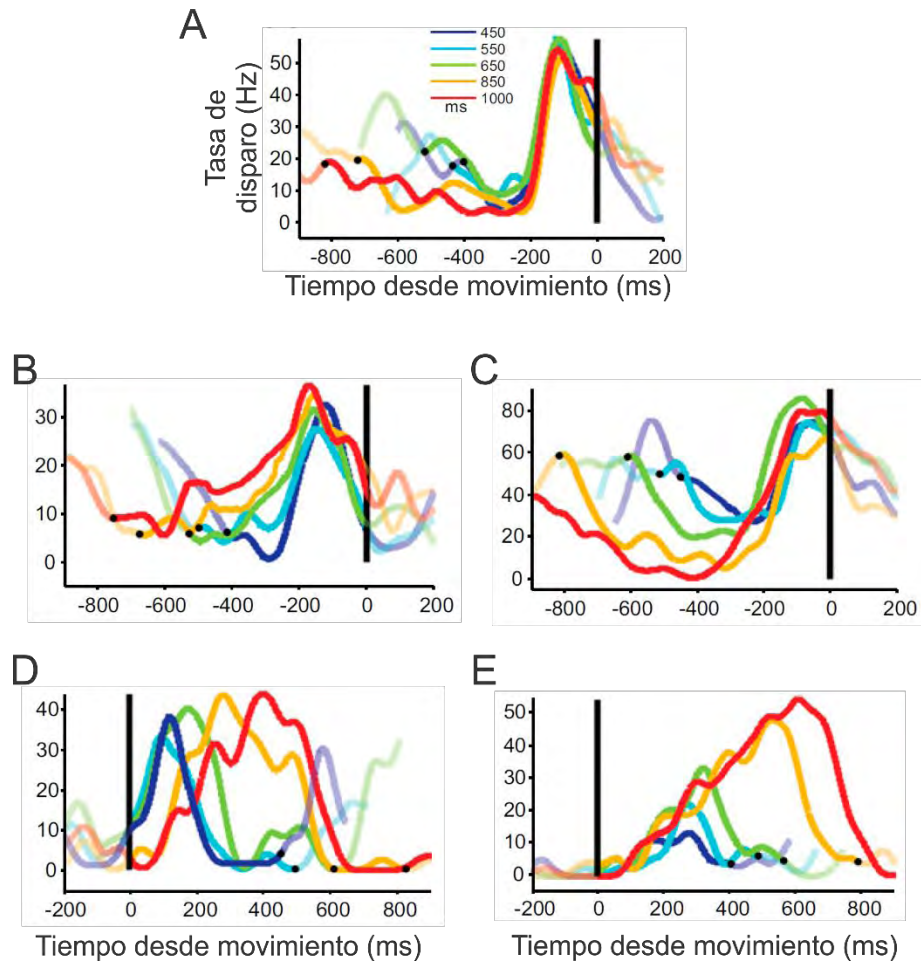


Figura 6. Rampas de actividad. A) Neuronas con actividad asociada al movimiento con pendiente de la rampa constante respecto a la duración. B) Neuronas de tiempo relativo: estas neuronas muestran una actividad creciente con incremento en la duración y decremento en la pendiente de la rampa en función de la duración cuantificada. C) Neuronas en columpio: su actividad muestra una bajada, seguida de un incremento en su tasa de disparo. Además, la longitud temporal incrementa en términos de la duración. Para A), B) y C) la actividad está alineada respecto al momento de ejecución del próximo movimiento. D) Neurona de tiempo absoluto: su actividad muestra un patrón de subida y bajada con una duración que incrementa en términos del intervalo. E) Neurona acumuladora: esta célula incrementa su actividad con la misma pendiente para todas las duraciones, sin embargo, su prolongación incrementa en términos de la duración. Para D) y E) la actividad está alineada respecto al momento de ejecución del movimiento previo (modificada de (Merchant et al., 2011)).

- 2) Las neuronas de columpio tienen una actividad hacia abajo y después hacia arriba, pero su magnitud es proporcional respecto a la duración manteniendo la pendiente de rampa constante (Figura 6C).

- 3) Las neuronas de tiempo absoluto. Estas células presentan una rampa con pendiente positiva y le sigue una rampa con pendiente negativa. Tanto la actividad de subida y de bajada tienen magnitud proporcional a la duración, pero la amplitud de la actividad es constante. Este tipo de neurona está censando el intervalo de tiempo procesado (Figura 6D).
- 4) Las neuronas de acumulación. Estas células tienen una pendiente independiente de la duración del intervalo, pero la magnitud de la rampa incrementa en términos del intervalo. Este tipo de neuronas está codificando el tiempo que ha transcurrido desde el movimiento previo (Figura 6E).

Sintonización a la duración

La respuesta de las neuronas depende de múltiples factores de la variable conductual que la genera. Cuando esta respuesta es modulada a algunos atributos del estímulo se le conoce como sintonización. Uno de los primeros experimentos descritos fue en neuronas de la corteza visual primaria que se sintonizaron a la orientación de una barra de luz. La actividad de las neuronas, medida como el número de potenciales de acción ocurridos durante la presentación del estímulo, era máxima en una orientación preferente y se desvanecía cuando la orientación de la barra se aleja de esta orientación preferente (Hubel and Wiesel, 1968).

En el procesamiento de tiempo no podía faltar la sintonización (Mita et al., 2009; Merchant et al., 2013b). Estudios de psicofísica (Becker and Rasmussen, 2007; Bartolo and Merchant, 2009; Heron et al., 2012) y de resonancia magnética funcional (Hayashi et al., 2015) han sugerido que el sistema nervioso codifica la duración de un intervalo de tiempo por medio de la sintonización. La selectividad temporal de las neuronas ha sido identificada en diferentes regiones del sistema nervioso, como en el mesencéfalo (Carlson, 2009; Sayegh et al., 2011), el circuito corteza-ganglios basales (Jin et al., 2009), la corteza auditiva primaria (Galazyuk and Feng, 1997; He et al., 1997; Zhou et al., 2010), y la corteza visual primaria (Duysens et al., 1996), pero en escalas por debajo de los 500ms. Por otro lado, el primer estudio electrofisiológico que muestra la sintonización a la variable temporal en AMS, mostró la modulación de la actividad neuronal en función de la duración y el orden secuencial durante la tarea de producción de intervalos múltiple (Figura 7A, B)(Merchant et al., 2013b). Estas neuronas tienen una duración y un orden serial preferente, además que el conjunto de duraciones preferentes de las células

registradas, cubren el rango de tiempo en la escala de milisegundos (Figura 7C)(Merchant et al., 2013b).

Por último, adicional a la sintonización de AMS, se demostró que el Putamen también se sintoniza a la variable temporal (Bartolo et al., 2014). En tal caso, la amplitud de la actividad oscilatoria de los potenciales locales de campo se moduló en función de la frecuencia de la actividad. Dado que AMS y los ganglios basales pertenecen al circuito central de procesamiento temporal, se ha sugerido que la sintonización al tiempo es un código neuronal presente en una variedad de paradigmas de tiempo.

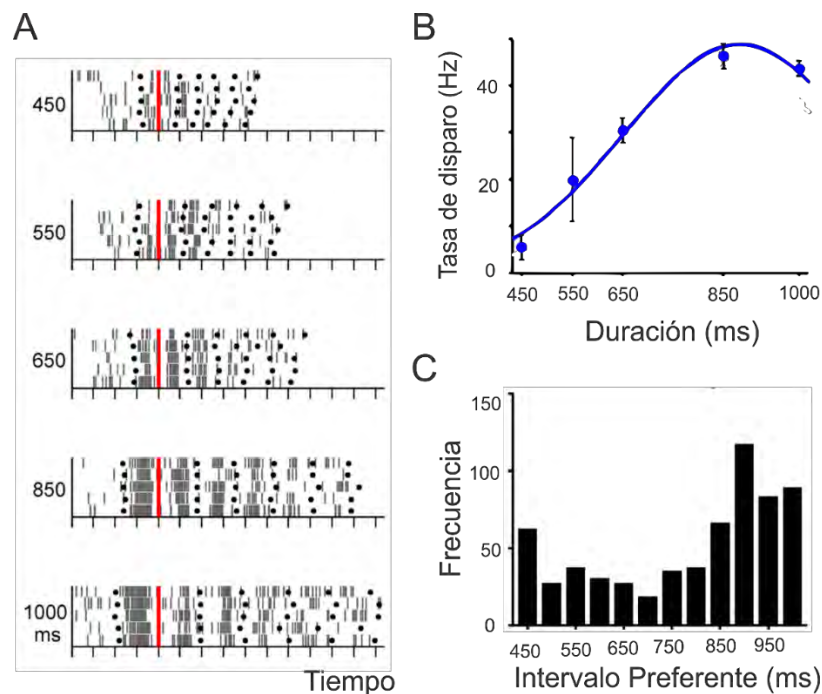


Figura 7. Sintonización a la duración. A) Respuesta de una neurona de AMS del mono, sintonizada a la duración con intervalo preferente largo y a los primeros dos elementos de la fase de sincronización. Cada línea vertical corresponde al tiempo en que ocurrió un potencial de acción. En cada panel, las filas son ensayos de la tarea para la duración de tiempo presentada y cada punto negro es el instante en que el mono ejecuto un movimiento. La respuesta neuronal es alineada al segundo movimiento del mono (línea roja). B) Función de sintonización de la célula en A), donde la tasa de disparo total es graficada en términos de la duración procesada. C) Histograma de duraciones preferentes para las neuronas sintonizadas en AMS, que cubre las duraciones en la escala de los cientos de milisegundos. (Modificada de (Merchant et al., 2013b))

Cascadas neuronales

Los patrones de actividad neuronal fásica que se desenvuelven en el tiempo o cascadas neuronales son patrones de actividad de circuitos neuronales y están presentes en diferentes áreas del sistema nervioso (Mello et al., 2015; Hardy and Buonomano, 2018). Este tipo de actividad sugiere la propagación de información en una población de neuronas, que en el contexto neurofisiológico es llamado ensamble celular (Long et al., 2010). La dinámica de la actividad secuencial ha sido asociada a varios mecanismos, dentro de los que se encuentra la existencia de atractores en redes neuronales, es decir, la convergencia de la actividad global de la población a un estado estable u oscilatorio. Se ha sugerido que la forma espaciotemporal de las avalanchas neuronales optimiza el flujo de información en circuitos neuronales.

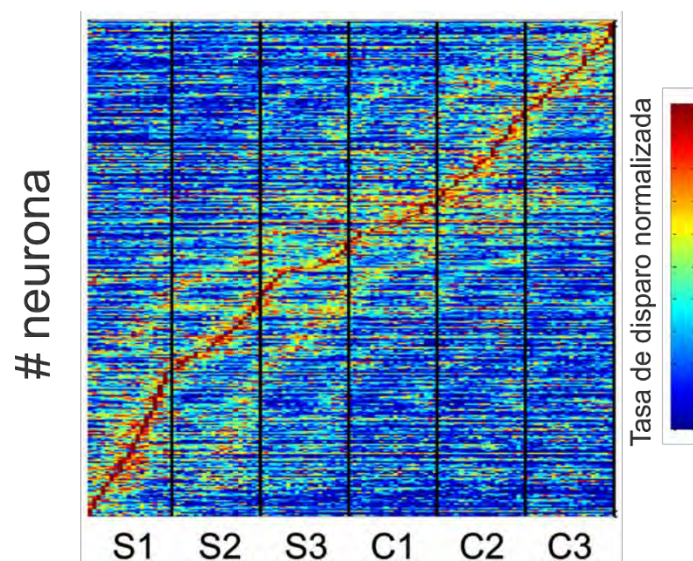


Figura 8. Tasa de disparo normalizada de neuronas en AMS. Las neuronas están ordenadas de forma creciente respecto al tiempo en el que ocurrió su máxima actividad. La respuesta es el promedio sobre todas las duraciones en la tarea de producción de intervalos múltiple. S1, S2, S3 corresponden a los tres intervalos en la fase de sincronización y C1, C2, C3 para la fase de continuación (modificada de (Crowe et al., 2014)).

Ya se ha mencionado que AMS es parte del circuito central de procesamiento de información temporal. Como era de esperarse, esta región también tiene una representación del paso del tiempo en avalanchas neuronales (Figura 8)(Crowe et

al., 2014). Se demostró la existencia de poblaciones de neuronas que se activan en un periodo corto de tiempo y alcanza un máximo en un instante particular de la tarea de producción de intervalos múltiple. Además, la actividad de pares de neuronas simultáneamente registradas se correlaciona positivamente cuando su actividad máxima ocurre en instantes de tiempo similares. Esto sugiere que las células dentro de la avalancha se están transmitiendo información para generar un continuo temporal. Lo que apoya la idea de un posible código que mide el paso del tiempo.

Redes de estado

La amplia gama de representaciones de tiempo (rampas, sintonización, avalanchas, oscilaciones, etc.) hace que surja el concepto de redes de estado, que integran todo este tipo de codificación temporal. En este modelo, cada instante de tiempo es representado por un estado o un punto en un espacio multidimensional que representa la actividad del circuito neuronal. El concepto se basa en que una red neuronal procesa información temporal y generan patrones de actividad que convergen a atractores, en el contexto de un sistema dinámico. De esta forma, en presencia de perturbaciones, como la actividad espontánea o diversas fuentes de ruido en circuitos corticales, la actividad de la red neuronal sigue convergiendo a los mismos atractores sin perder la información del tiempo (Karmarkar and Buonomano, 2007; Wang et al., 2018).

La idea principal de una red de estado es la representación de la actividad de una población de neuronas en un espacio de baja dimensión, dígame el plano o el espacio cartesiano. Así, usando análisis de componentes principales se obtienen pocas variables independientes, llamadas componentes principales, que explican un porcentaje de la variabilidad de la respuesta neuronal. Entonces, la actividad de la población es proyectada sobre estas componentes generando las trayectorias neuronales (Figura 9).

Se han mostrado diferentes tipos de trayectorias neuronales asociadas al paso del tiempo en el sistema nervioso. En particular, las trayectorias codificadas de una población de AMS han mostrado que esta región cortical representa el paso del tiempo de manera continua en la tarea de producción de intervalos múltiple (Gámez et al., 2018). Más aún, se mostró que la actividad es oscilatoria, tanto en la fase de sincronización (Figura 9A) como continuación (Figura 9B). Además, el radio de la trayectoria circular incrementa en función de la duración procesada (Figura

9C, D). Este incremento en el radio, que es asociado a la variabilidad de la repuesta poblacional, es un reflejo de la propiedad escalar vista en la codificación del tiempo.

Por último, este tipo de código temporal es muy útil para identificar grupos de neuronas con actividad similar. Por ejemplo, la actividad de la componente principal 2 en la figura 9 nos sugiere que existen neuronas que procesan el inicio y el final de la tarea de producción de intervalos. Mientras que la actividad de las componentes 1 y 3 nos indica que una población de neuronas censa el paso del tiempo en cada uno de los intervalos producidos.

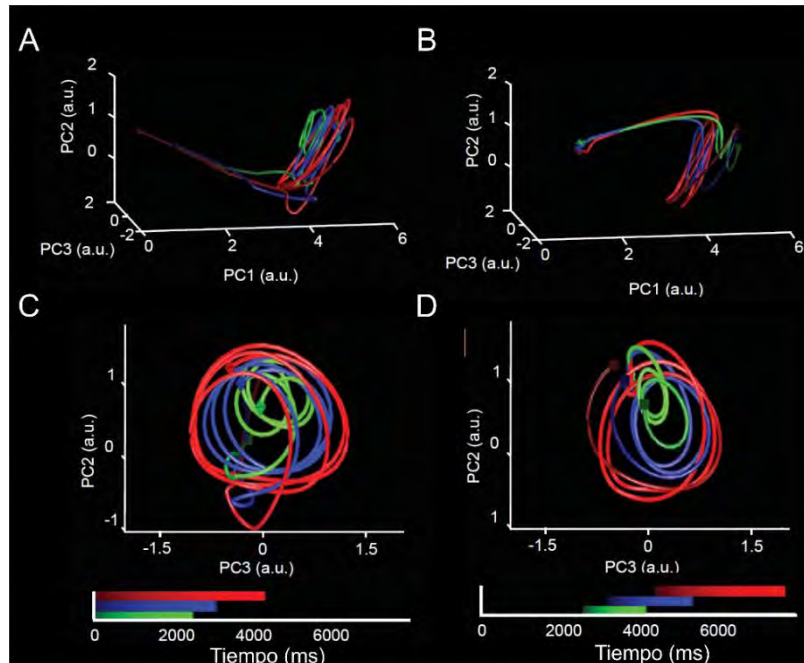


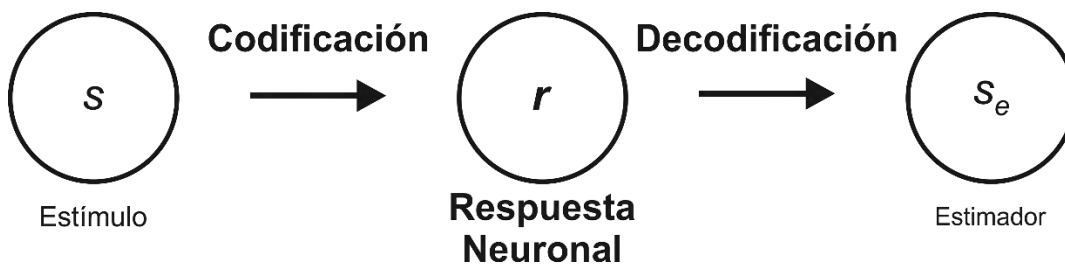
Figura 9. Trayectorias temporales de una población de neuronas registradas en AMS durante la ejecución de la tarea de producción de intervalos múltiple (Figura 2A). A) Trayectoria de los tres principales componentes durante la fase de sincronización para las tres duraciones 450ms (verde), 650ms (azul) y 850ms (rojo). La trayectoria comienza con un brinco en el tiempo $t = 0$ hasta llegar a un atractor circular con tres ciclos que corresponden a los tres intervalos producidos en la fase de sincronización. B) Trayectoria durante la fase de continuación. Cuando termina los tres ciclos, correspondientes a los tres intervalos en tal fase, la trayectoria regresa a su estado inicial de la tarea. C) Proyección de la trayectoria sobre las componentes principales 1 y 3 en la fase de sincronización. Estas dos componentes están asociadas al paso del tiempo en cada intervalo producido. Además, la amplitud del ciclo muestra un crecimiento en función de la duración (escala de colores). D) Lo mismo que en C), pero para la fase de continuación (modificada de (Gámez et al., 2018)).

Modelos computacionales del procesamiento temporal

Los modelos matemáticos computacionales han tenido una gran importancia en neurociencias por ser una herramienta de análisis que se usa para comprender los mecanismos neuronales de muchas habilidades cognitivas, entre ellas el procesamiento de información temporal. En la primera parte de esta sección se describirán algunos conceptos generales en las neurociencias computacionales. En la segunda parte se abordará algunos modelos propuestos para el procesamiento de información temporal, tema principal de este trabajo.

Conceptos básicos de modelos computacionales

Esta sección describe la relación entre una variable real y la respuesta neuronal, vista desde dos enfoques: 1) La codificación neuronal, que describe la relación de la respuesta en términos del estímulo que la genera, es decir, cómo responden las neuronas a una variedad de atributos de un estímulo. 2) La decodificación neuronal, que refiere a la relación inversa: a partir de la respuesta neuronal reconstruir el estímulo que aparentemente generó la respuesta. Esta estimación puede estar asociada a la conducta de un sujeto en un experimento. Por último, se revisará algunos modelos de neuronas y redes neuronales basados en las propiedades sinápticas de las células nerviosas.



Codificación neuronal

La codificación neuronal trata el problema de predecir o describir la respuesta neuronal evocada por un estímulo dado, es decir, establecer una relación paramétrica entre la respuesta neuronal y la variable que lo genera. Esta variable tiene diferentes interpretaciones, por ejemplo, pueden ser estímulos sensoriales, motores o cognitivos. Por simplicidad esta variable se llamará estímulo. Veremos que la manera más simple de codificación de la respuesta neuronal es a través de la tasa de disparo y se puede caracterizar con modelos paramétricos.

Trenes de potenciales de acción y tasa de disparo

El potencial de acción es la unidad mínima de procesamiento de información del cerebro, y esta información se codifica temporalmente. Un tren de potenciales de acción es una sucesión de potenciales de acción ocurridos en un intervalo de tiempo de duración T . Si despreciamos la duración del potencial de acción (cerca de $1ms$), entonces un potencial de acción puede ser representado como un número real t , que indica el instante de aparición del potencial de acción, a partir del inicio del intervalo. De igual forma, un tren de potenciales de acción ocurrido en un intervalo de duración T , está representado por una lista de números reales $\{t_1, t_2, \dots, t_n\}$, tal que, $t_i \in [0, T]$.

El potencial de acción es un cambio de voltaje que solo se presenta en $1ms$, y un modelo sencillo de este cambio es suponerlo como un pulso unitario, es decir:

$$\int f(t) = 1$$

donde $f(t)$ es el voltaje en el tiempo t , y es llamado filtro.

El modelo de un tren de potenciales de acción es la suma finita de esta función desplazada en cada tiempo donde ocurrió un potencial de acción:

$$r(t) = \sum_{i=1}^n f(t - t_i)$$

Esta función es llamada densidad de espigas.

Por otro lado, al integrar la densidad de espigas en el intervalo $[0, T]$ obtenemos lo siguiente

$$\int_0^T r(t) dt = \int_0^T \sum_{i=1}^n f(t - t_i) dt$$

$$\sum_{i=1}^n \int_0^T f(t - t_i) dt = n$$

que corresponde al número de potenciales de acción ocurridos en el intervalo de tiempo. Este número se usará para calcular la tasa de disparo $r = \frac{n}{T}$.

Hay diferentes formas de aproximar la densidad de espigas $r(t)$. Para ejemplificarlas se usará la respuesta de una neurona en AMS del mono realizando la tarea de producción de intervalos múltiple (Figura 10A).

La forma más simple es dividir el intervalo de tiempo donde ocurrió el tren de espigas, en subintervalos de duración Δt . Luego, se calcula la tasa de disparo como el número de potenciales de acción que ocurren en el intervalo $[t_i, t_i + \Delta t]$ dividido entre la longitud del intervalo Δt . La figura 10B muestra esta aproximación de la densidad de espigas con un subintervalo de duración $50ms$. Si el valor Δt disminuye, entonces se incrementa la resolución temporal de $r(t)$, pero decrece la resolución de apreciar diferentes tasas de disparo.

Una alternativa, es usar diferentes tipos de filtro $f(t)$. El filtro más sencillo es la función delta

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1}{\varepsilon} & \text{si } -\frac{\varepsilon}{2} \leq t \leq \frac{\varepsilon}{2} \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

La curva de la figura 10C muestra la aproximación con $\varepsilon = 50ms$. Este procedimiento genera una densidad de espigas que parecen tener mayor resolución temporal. El aspecto dentado de esta función es debido a la discontinuidad de la

función $f(t)$. Para evitar estas discontinuidades se puede usar una función filtro continua centrada en $t = 0$. Por ejemplo, en la figura 10D se usa un filtro normal

$$f(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}$$

Donde σ controla la resolución temporal de la densidad de espigas.

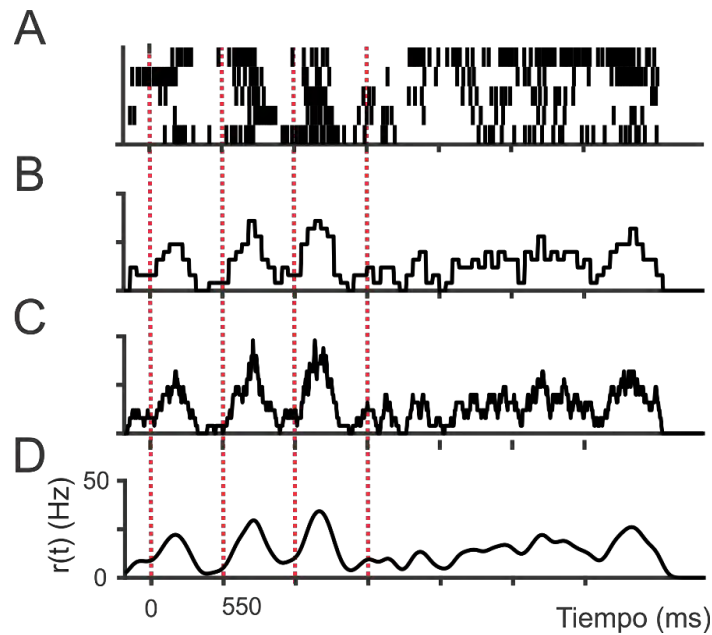


Figura 10. Densidad de espigas. A) Tren de potenciales de acción de una neurona en AMS durante la tarea de producción de intervalos múltiple. La duración del intervalo inter-estímulos es 550ms. Las líneas rojas corresponden a los cuatro estímulos que delimitan los tres intervalos de la fase de sincronización. Cada línea negra vertical corresponde a un potencial de acción y cada renglón a un ensayo de la tarea. B) Densidad de espigas calculada al dividir el intervalo en subintervalos de duración $\Delta t = 50ms$. C) Aproximación de la densidad de espigas con una función filtro delta, con $\epsilon = 50ms$. D) Densidad con un filtro normal con media en 0ms y desviación estándar $\sigma = 50ms$.

Curvas de sintonización

La respuesta neuronal depende de ciertas propiedades del estímulo. Una forma de caracterizarla es con la tasa de disparo durante un intervalo de tiempo que contenga el estímulo presentado. Si, además, la tasa de disparo se promedia para diferentes repeticiones del experimento en el mismo estímulo s , entonces

$$\langle r \rangle = f(s)$$

donde $\langle \dots \rangle$ representa el promedio. Esta parametrización de la respuesta es llamada curva o función de sintonización y la forma del parámetro s que se usa para describir el estímulo. El valor al que la neurona tiene una respuesta máxima se le llama estímulo preferente.

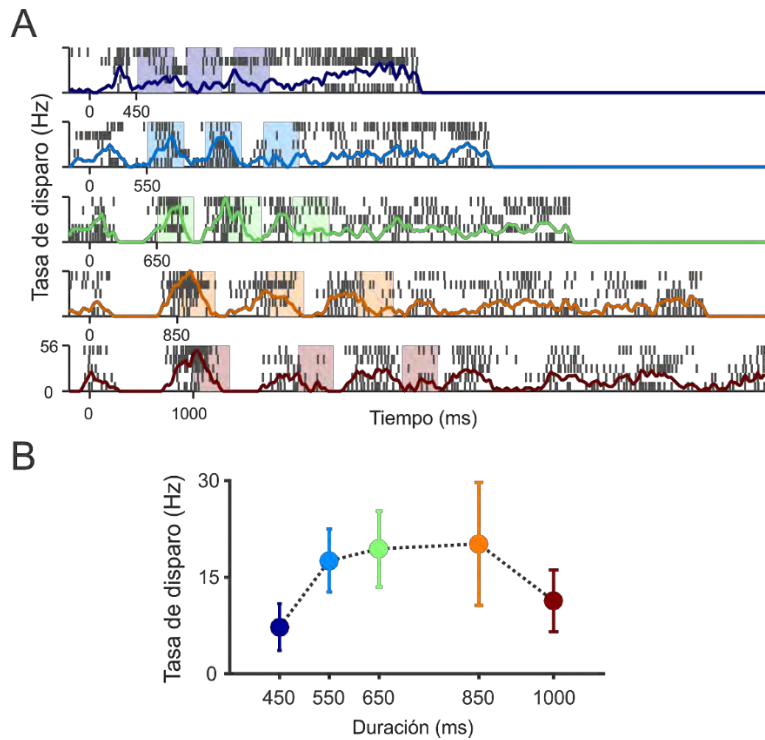


Figura 11. Curva de sintonización. A) Neurona de AMS en la tarea de producción de intervalos múltiple. Cada curva corresponde a la densidad de espigas. Esta actividad, que es calculada en un intervalo de duración 350ms (región sombreada), es modulada en términos de la duración interestímulo (código de color). Mismas convenciones que en la figura 10. B) Tasa de disparo promedio para los tres intervalos en la fase de sincronización. Se observa una mayor activación de la neurona en duraciones intermedias (modificado de (Perez and Merchant, 2018a)).

Las curvas de sintonización se han usado para caracterizar la selectividad neuronal en diferentes áreas corticales. Ya se dijo que AMS contiene una población de neuronas que se sintoniza a la duración de un intervalo de tiempo (Figura 11)(Merchant et al., 2013b). Otro ejemplo se ha mostrado con neuronas de la corteza motora primaria del mono, las cuales modulan su actividad en función de la dirección de movimiento de su brazo (Georgopoulos et al., 1986).

Análisis de componentes principales

Las curvas de sintonización describen la actividad de neuronas únicas en términos de una variable que representa al estímulo, ya sea sensorial, motor o cognitivo. Sin embargo, en general una neurona no tiene suficiente información para describir el estímulo. Este problema se resuelve considerando la actividad de una población de neuronas, es decir, la tasa de disparo de N neuronas y se representa

$$\mathbf{r}(s) = (r_1(s), r_2(s), \dots, r_N(s))$$

Pero esta información es una variable multidimensional y muy difícil de visualizar. Por lo cual, se usa análisis de componentes principales para reducir la dimensionalidad de esta variable. Así, en vez de usar la respuesta de N neuronas, se usan pocas variables independientes para describir la respuesta de la población.

La teoría de análisis de componentes principales argumenta que la respuesta neuronal \mathbf{r} puede ser transformada como una combinación lineal de un nuevo sistema de coordenadas. Este cambio de coordenadas depende de una medida en la respuesta \mathbf{r} , por ejemplo, la covarianza o la correlación entre neuronas.

Sea $R = (r_{k,i})$ la matriz de la tasa de disparo de la neurona i en la repetición k , y sea la matriz de covarianza $\Sigma = (\Sigma_{i,j}) = E[(R_i - \mu_i)(R_j - \mu_j)]$ donde R_i es la i -ésima columna de R y μ_i su media. Esta matriz de covarianza describe la variación conjunta entre pares de neuronas. Entonces se define el vector V_i y el valor propio d_i de la matriz Σ en términos de la ecuación

$$\Sigma V_i = d_i V_i$$

El teorema de descomposición de matrices asegura que existen a lo más N vectores propios ortonormales de la matriz Σ . La principal propiedad de estos

vectores propios es que cuando son transformados con la matriz de covarianza, el resultado es un múltiplo escalar del mismo vector, es decir, conserva la misma dirección. Por lo tanto, la matriz $V = (V_i)$ es una transformación de rotación de la matriz de covarianza.

Entonces, los componentes principales de la respuesta de la población de neuronas se calculan como:

$$\mathbf{r}_{PCA} = R \times V$$

Donde cada columna i corresponde a la i -sima componente principal. El valor del vector propio también es importante, ya que el valor normalizado $\frac{d_i}{\sum_{j=1}^N d_j}$ es la proporción de variabilidad explicada por el componente principal con respecto a la variabilidad total de población. Regularmente se ordenan los componentes principales en términos de la variabilidad explicada, siendo los de mayor valor los que se usan para representar la respuesta de la población de neuronas. Así, en vez de usar la respuesta poblacional de N neuronas (\mathbf{r}) se usa, por ejemplo, la respuesta de los dos componentes principales

$$\mathbf{r}_{PCA} = (r_{PCA1}, r_{PCA2})$$

De hecho, no hay una regla general para determinar el número de componentes principales a usar. Algunos autores escogen tantas componentes como varianza que se quiere explicar. Otros autores prefieren escoger el número de componentes que hacen que la derivada de la varianza explicada sea mínima.

Este análisis ha sido usado en neurociencias para representar la respuesta de una población de neuronas en un espacio de baja dimensión, por ejemplo, las trayectorias temporales que codifican el paso del tiempo (ver sección de Redes de Estado). De igual forma, se ha demostrado la selectividad de una población del AMS a la duración en la tarea de producción de intervalos múltiple (figura 12)(Perez and Merchant, 2018a). Aparte de la visualización de la respuesta completa de la población, hay dos principales ventajas: 1) El cálculo de la distribución de la probabilidad $p(\mathbf{r}_{PCA}|s)$ de que una respuesta \mathbf{r}_{PCA} sea evocada por un estímulo s . Dependiendo de la respuesta, se puede ajustar una función de distribución, por ejemplo, una distribución normal multivariada (figura 12A). 2) Los componentes principales siguen la existencia de subpoblaciones de neuronas con patrones de

actividad particulares, que explican gran parte de la variabilidad de la respuesta poblacional (Figura 12B, C). Por ejemplo, el segundo componente de la respuesta de la población sugiere que existen neuronas cuya actividad incrementa en duraciones intermedias de la escala de los milisegundos (figura 11B).

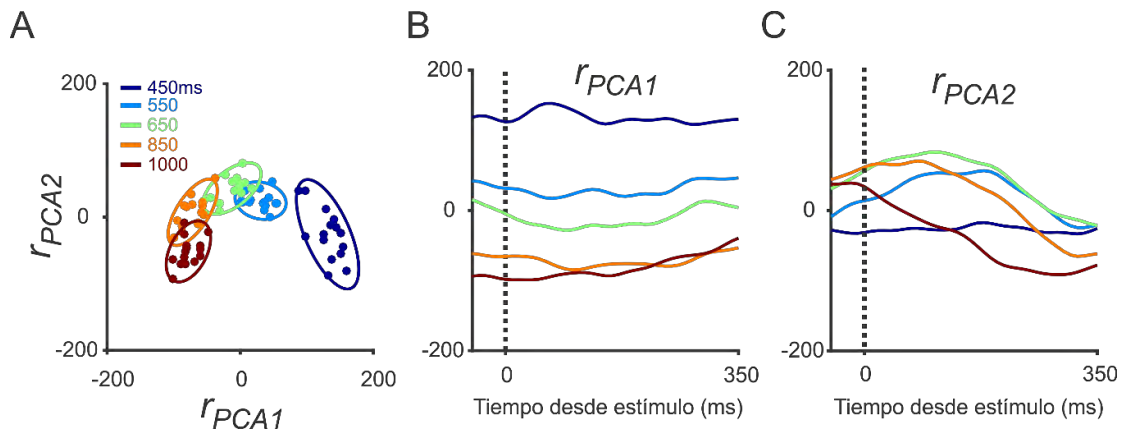


Figura 12. Respuesta neuronal en componentes principales. A) Primeros dos componentes principales de la respuesta de una población de neuronas de AMS durante la tarea de producción de intervalos múltiple en la fase de sincronización. Cada punto corresponde a un ensayo de la tarea para cada duración presentada (3 intervalos, 5 repeticiones). La elipse representa el 95% de la distribución normal multivariada ajustada a la respuesta de la población a cada duración de tiempo (código de color). B) Respuesta prototipo del primer componente principal a través del tiempo que ha pasado después del estímulo (línea vertical punteada), para cada duración. Esto sugiere una subpoblación que responde con mayor amplitud a duraciones cortas. C) Lo mismo que B) pero para la segunda componente principal. La mayor amplitud de la respuesta es para duraciones intermedias (modificado de (Perez and Merchant, 2018a)).

La distribución $p(r_{PCA}|s)$, llamada función de verosimilitud describe un código de como un circuito neuronal está procesando información sensorial, motora o cognitiva. Esta probabilidad es esencial en métodos de decodificación óptimos, tema que se describirá en la siguiente sección.

Decodificación neuronal

La codificación neuronal aborda el problema de predecir la respuesta neuronal en función de la variable conductual. La decodificación neuronal estudia el problema inverso, es decir, estimar el estímulo que ha provocado una respuesta neuronal particular. De hecho, este es el principal método usado para asociar la respuesta neuronal con la conducta de sujetos.

En general este procedimiento no se puede realizar por una sola neurona, ya que pueden existir dos valores de la variable conductual que evoquen la misma respuesta en la neurona. Esta incertidumbre disminuye cuando se considera la respuesta de una población de neuronas r . Por lo tanto, el objetivo es determinar una función

$$s_e = f(r)$$

donde la variable conductual s_e será determinada de manera única por la respuesta poblacional r .

Hay diferentes métodos de decodificación. El primero es un procedimiento muy eficiente computacionalmente, llamado el Vector Poblacional, pero que genera errores de estimación. También existen los decodificadores óptimos: estimador de máximo de verosimilitud y el estimador bayesiano. Estos procesos hacen uso de la variabilidad de la respuesta poblacional desde el enfoque estadístico. En esta sección se describirán.

Vector Poblacional

El vector poblacional fue desarrollado por Apostolos Georgopoulos (Georgopoulos et al., 1986) para decodificar la orientación del movimiento del brazo de un mono, pero es aplicable a cualquier variable periódica. El método se basa en una especie de votación, en donde cada neurona i vota por el vector s_i , el cual es llamado orientación preferente, y la fuerza con lo que lo hace es determinada por su respuesta r_i . Así, el vector poblacional es el escrutinio de todos estos votos y es calculado como

$$s_{pop} = \sum_{i=1}^N \frac{r_i}{r_{i,max}} s_i$$

donde $r_{i,max}$ es la tasa de disparo máxima (figura 13). Aunque fue diseñado para variables periódicas, existen aplicaciones donde el vector poblacional es eficiente

para variables no periódicas (Snippe, 1996). La simpleza computacional de este estimador es su principal ventaja, y es comúnmente usado en interfaces cerebro-maquina (Rouse and Schieber, 2015). Sin embargo, la desventaja es que no contempla la variabilidad de la respuesta, por lo que genera grandes errores de ensayo a ensayo.

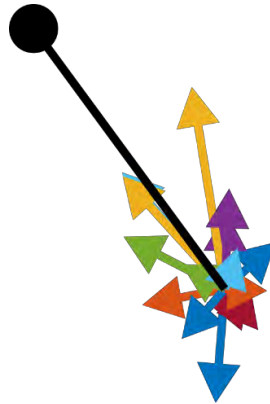


Figura 13. Vector Poblacional. Cada neurona es representada por un vector de color apuntando a su dirección preferente s_i . La magnitud de cada vector representa la actividad de la neurona r_i . El vector poblacional es representado por la línea negra.

Los errores de un estimador, como el vector poblacional, son típicamente medidos por el error constante (ver sección de Exactitud: Propiedad del sesgo) y la desviación estándar (ver sección Precisión: Propiedad escalar). Cuando el error constante es cero, se conoce como estimador insesgado. Para este tipo de estimadores existe una cota para la desviación estándar del estimador, llamada la cota de Cramér-Rao (Snippe, 1996). Sin embargo, el vector poblacional no es insesgado, ya que depende de la distribución de direcciones preferentes utilizadas.

Máximo de verosimilitud

El vector poblacional es un método simple para estimar la variable conductual s_e que evocó la respuesta poblacional \mathbf{r} . Sin embargo, no es general y tampoco óptimo. En cambio, existen dos métodos de estimación probabilísticos llamados: estimado de máximo de verosimilitud y estimador bayesiano. Ambos métodos son estocásticos e integran la variabilidad de la respuesta neuronal en la probabilidad condicional $p(\mathbf{r}|s)$ de observar una actividad poblacional \mathbf{r} dado el estímulo s .

Así, los valores s para los que la probabilidad de verosimilitud $p(\mathbf{r}|s)$ es alta, son los estímulos s más probables con los que se evocó una actividad poblacional \mathbf{r} particular. De manera análoga, los valores s son poco probables si el valor de $p(\mathbf{r}|s)$ es pequeño. Inspirado en este hecho, se define el estimador de máximo de verosimilitud, como:

$$s_{MV} = \underset{s}{\operatorname{armax}}(p(\mathbf{r}|s))$$

Si el número de neuronas en el cálculo de la probabilidad de verosimilitud incrementa, entonces la probabilidad de verosimilitud se hace insesgada y se reduce la variabilidad (figura 14A). Dado que el estimador coincide con el estímulo original, hace que el estimador s_{MV} sea óptimo. El estimador s_{MV} es más eficiente que s_{pop} , pero el costo de tal eficiencia es el cálculo de la probabilidad de verosimilitud, la cual es estimada experimentalmente. Es claro que si cada neurona en la población es codificada mediante su curva de sintonización (ver curva de sintonización) y suponiendo que la variabilidad de la respuesta neuronal sigue una distribución de Poisson, entonces la probabilidad de verosimilitud puede calcularse con la ecuación siguiente:

$$p(\mathbf{r}|s) = \prod_{i=1}^N \frac{e^{-f_i(s)} f_i(s)^{r_i}}{r_i!}$$

donde r_i y $f_i(s)$ son la respuesta y la curva de sintonización de la neurona i respectivamente.

Pero, si el ajuste de las funciones de sintonización es deficiente, entonces el estimador será malo. Una alternativa, es usar una reducción de dimensión para codificar la actividad poblacional y así estimar la distribución de verosimilitud con un ajuste de probabilidad Gaussiana en aquellas componentes que contienen la mayor variabilidad de la respuesta poblacional (ver sección Análisis de componentes principales).

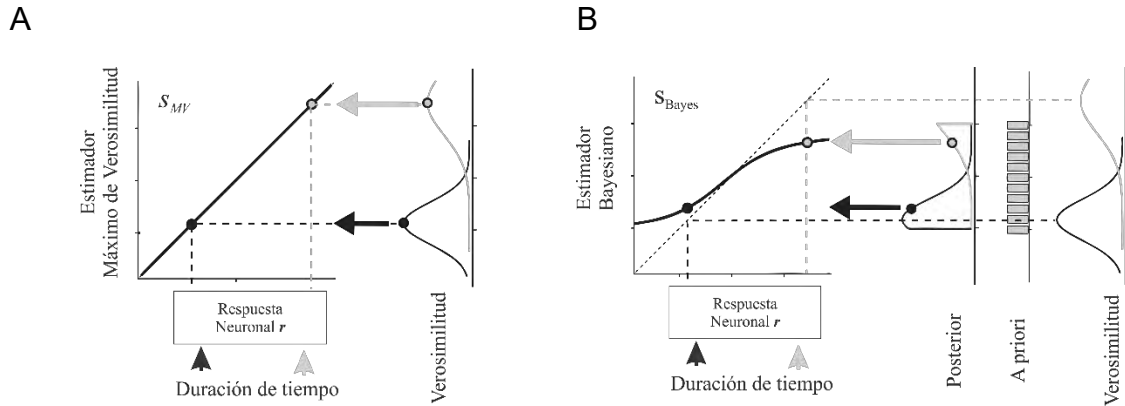


Figura 14. Decodificador de Máximo de Verosimilitud y Bayesiano. (A) Las flechas negra y gris corresponden a dos duraciones de tiempo. La respuesta neuronal asociada a estas duraciones es una variable con variabilidad, que refleja una distorsión de la duración de tiempo, flecha versus línea punteada. La probabilidad de verosimilitud para cada duración se muestra a la derecha. El estimador de máximo de verosimilitud s_{MV} está determinado por el punto máximo de la distribución de verosimilitud. (B) La probabilidad posterior para cada duración se muestra a la derecha y corresponde a la multiplicación de la probabilidad de verosimilitud y la probabilidad a priori. El estimador bayesiano s_{Bayes} es la media de la distribución posterior. (Modificado de (Jazayeri and Shadlen, 2010)).

Estimador bayesiano

El estimador de máximo de verosimilitud es el valor de estímulo s más probable que haya generado la respuesta r . Sin embargo, no considera ninguna información previa de la variable conductual, la cuál puede ser controlada experimentalmente. Con esta consideración en mente, el estimador bayesiano usa la probabilidad posterior $p(s|r)$, que combina la información de la probabilidad de verosimilitud $p(r|s)$ y la probabilidad $p(s)$ asociada a la variable conductual.

La probabilidad posterior se calcula usando el teorema de Bayes

$$p(s|r) = \frac{p(r|s)p(s)}{p(r)}$$

donde $p(r|s)$ es la probabilidad de verosimilitud, $p(s)$ es la probabilidad de que el estímulo s ocurra, llamada probabilidad a priori. Esta última probabilidad expresa la información que el experimentador controla o supone cierta de la variable conductual, antes de tomar en cuenta la evidencia del experimento. Por ejemplo, en el experimento de lanzar una moneda, uno supone que la probabilidad (a priori) de

que caiga águila es 0.5, antes de que el experimento ocurra. Finalmente $p(\mathbf{r})$ es la probabilidad de que la respuesta \mathbf{r} ocurra. Esta probabilidad puede ser calculada a partir de $p(\mathbf{r}|s)$ al sumar sobre todos los posibles valores del estímulo s y su correspondiente probabilidad:

$$p(\mathbf{r}) = \sum_s p(\mathbf{r}|s)p(s)$$

La distribución posterior contiene la información más completa asociada a como la población de neuronas lee una variable conductual $p(\mathbf{r}|s)$ y la información a priori de tal variable $p(s)$. Adicionalmente, el estimador bayesiano incluye una función de costo $L(s_e, s)$ asociada al error de escoger un estimador s_e dado que el estímulo real fue s . Así, el estimador bayesiano es el valor s_e que hace mínimo el error promedio bajo la distribución posterior:

$$s_{bayes} = \operatorname{argmin}_{s_e} \left\{ \int L(s_e, s) p(s|\mathbf{r}) ds \right\}$$

En el caso particular del error de mínimos cuadrados $L(s', s) = (s' - s)^2$, este estimador bayesiano coincide con el valor esperado de la distribución posterior (figura 14B):

$$s_{Bayes} = \int s p(s|\mathbf{r}) ds$$

Se ha mostrado, desde el enfoque Bayesiano, que se puede decodificar información de la corteza visual primaria V1. La actividad neuronal evocada por un estímulo visual corresponde a la probabilidad de verosimilitud, mientras que la probabilidad a priori corresponde a la actividad espontánea en el circuito (Berkes et al., 2011). Adicionalmente, a diferencia del estimador de máximo de verosimilitud, la estimación Bayesiana asociada al procesamiento del tiempo ha explicado de manera apropiada la propiedades del sesgo, vistas en los paradigmas de información temporal (Jazayeri and Shadlen, 2010; Shi et al., 2013; Gu et al., 2016).

Redes neuronales de potenciales de acción

Las redes neuronales (RN) son modelos matemáticos usados para el procesamiento de información en problemas de control, clasificación o detección de patrones. La arquitectura de RN está basada en el sistema nervioso central, es decir, un sistema de neuronas interconectadas que tiene la función de procesar información. La unidad funcional básica de una RN es una neurona, que a la vez recibe información de otras neuronas vía una conexión caracterizada por un peso sináptico. Así, cada neurona integra la información de entrada y genera una respuesta.

Existen diferentes tipos de redes neuronales, las cuales dependen de cómo las neuronas integran la información de entrada, la interconexión entre neuronas, o aspectos temporales de la transmisión de información.

Históricamente, la primera generación de RN consiste en un sistema de procesamiento binario, llamadas redes de perceptrón. En general, la entrada de información a cada neurona es la combinación lineal de la respuesta de cada neurona conectada. Así, el valor de la respuesta de cada neurona es 1 si la integración de información supera un valor umbral y 0 en otro caso.

La arquitectura de una RN de perceptrón es usualmente multilaminar, donde cada neurona en una lámina se conecta con las neuronas de la lámina siguiente. El flujo de información se procesa desde la lámina de entrada, después en láminas intermedias y finalmente en una lámina de salida. Una red de perceptrón con esta arquitectura puede resolver cualquier operación booleana de entrada y salida con una capa intermedia con valores de pesos adecuados. Esto hace a las redes neuronales un discriminador lineal óptimo en problemas de control.

El flujo de información en la retina fue uno de los primeros estudios con redes de perceptrón (fotoperceptrón), aquí, la retina fue la lámina de entrada sensorial, y cada unidad respondía todo o nada (1 o 0). Estas unidades sensoriales se conectan a una lámina llamada área de proyección, que a la vez se conecta con una lámina de asociación, emulando la circuitería de procesamiento visual. Finalmente, la lámina de salida reconoce patrones de estímulos visuales (Rosenblatt, 1958).

La segunda generación de RN es más usada en el estudio del sistema nervioso, caracterizando la tasa de disparo de una población de neuronas en un

periodo de tiempo específico (ver Trayectorias Neuronales). Por ejemplo, es bien conocido que la respuesta de neuronas en la corteza motora primaria, entre otras áreas, es selectiva a la dirección de objetos, específicamente, las neuronas de esta área sintonizan su respuesta a la dirección de movimiento (Georgopoulos et al., 1986). Usando esta respuesta como entrada a una red neuronal de tres láminas es posible activar un actuador de un brazo para ejecutar movimientos direccionados (Lukashin et al., 1996). Sin embargo, tanto las RN de primera y segunda generación tienen la desventaja de no codificar propiedades temporales y espaciales de los circuitos corticales.

La tercera generación de RN, en comparación de las generaciones pasadas, considera propiedades temporales de la comunicación entre neuronas. A esta generación se le llama Redes Neuronales de Potenciales de Acción (RNPA) ya que emulan la dinámica temporal del potencial de acción de neuronas (Maass, 1997). La riqueza temporal de estos modelos implica un costo computacional más alto que las RN anteriores. Sin embargo, desde el punto vista biológico, RNPA proporciona un alto nivel de realismo, que permite explicar fenómenos asociados a los potenciales de acción en términos de sus propiedades intrínsecas, como la dinámica de los canales iónicos (Hodgkin and Huxley, 1952; Destexhe et al., 1994). También, las RNPA permite predecir que componentes de un circuito participan en la producción de funciones cognitivas (Buonomano, 2000; Miller et al., 2003).

Por último, la combinación de simulaciones de RN y estudios experimentales han permitido entender mejor cómo funciona el cerebro (Markram, 2006; Izhikevich and Edelman, 2008). Por ejemplo, se ha demostrado que cambios en las propiedades sinápticas de las neuronas implican fluctuaciones en la dinámica de estado de V1 y a la vez contribuye positivamente a la sintonización de la orientación de objetos (Tao et al., 2006). También, usando RNPA se ha demostrado que el flujo de información en circuitos corticales con organización laminar potencia la acumulación, mantenimiento y flujo de información (Haeusler and Maass, 2007). En la siguiente sección describiremos algunos modelos de potenciales de acción.

Modelos neuronales de potencial de acción

El primer modelo realista de la dinámica del potencial de acción fue propuesto por Alan Hodgkin y Andrew Huxley, que describían a detalle la dinámica de los canales iónicos de Sodio y Potasio (Hodgkin and Huxley, 1952). Este modelo es considerado el más importante en neurociencias, principalmente en estudios de la biofísica de

las neuronas, ya que la dinámica de los canales iónicos determina la respuesta de la neurona. Sin embargo, para simulaciones a gran escala, es decir, redes de neuronas altamente interconectadas, este modelo tiene un costo computacional alto. En cambio, la biofísica de la generación de potenciales de acción se puede reducir con el modelo Integrate & Fire, el cual es el más usado en neurociencias computacionales por su simplicidad (Brunel and van Rossum, 2007). Modelos intermedios entre Hodgking&Huxley e Integrate&Fire replican características fisiológicas a un costo computacional mínimo, como es el caso del modelo de Izhikevich (Izhikevich, 2003). A continuación, se describen estos tres modelos de potenciales de acción.

Hudgkin & Huxley

El modelo de Hudgkin&Huxley describe el potencial de membrana V junto con tres corrientes iónicas:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - g_{Na}(V)(V - E_{Na}) - g_K(V)(V - E_K) + I$$

donde c_m es la capacitancia de la membrana neuronal, g_L , g_{Na} y g_K es la conductancia para las corrientes de desahogo, de Sodio y de Potasio respectivamente, y E_L , E_{Na} y E_K son los potenciales de reversa correspondientes. I_e es la entrada sináptica. Hodgking y Huxley mostraron que $g_{Na}(V)$ y $g_K(V)$ dependen del potencial de membrana, y encontraron que para el axón de calamar gigante estas conductancias se podían modelar como $g_{Na}(V) = \overline{g_{Na}}m^3h$ y $g_K(V) = \overline{g_K}n^4$, donde m , h y n es la fracción de partículas que están dentro de la neurona (figura 15A) (Hodgkin and Huxley, 1952). Estas variables a la vez siguen la ecuación diferencial:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V)(1 - p) + \beta_p(V)p$$

donde $\alpha_p(V)$ y $\beta_p(V)$ son la tasa de entrada y salida en el canal iónico y que son ajustadas experimentalmente para $p = m, h, n$. La gran importancia de este modelo es que los parámetros son biofísicamente medibles. Sin embargo, el costo computacional es extremadamente alto, ya que por 1 ms de simulación se requieren 1200 operaciones (Izhikevich, 2004).

Integrate & Fire

El modelo de Integrate & Fire es el modelo más simple que describe el potencial de membrana:

$$c \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) + I_e$$

donde c es la capacitancia y g_L es la conductancia. I_e es la corriente de entrada sináptica. Esta ecuación se puede escribir como

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - E_L) + rI_e$$

donde $\tau = cg_L$ y $r = \frac{1}{g_L}$ es la resistencia de la membrana.

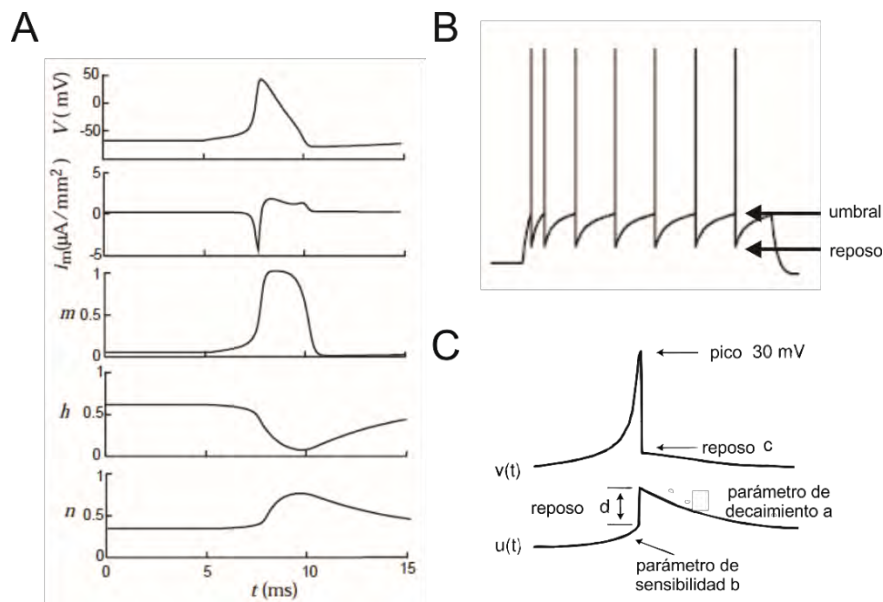


Figura 15. Modelos de Neuronas. A) Dinámica de V , m , h y n del modelo de Hodgkin-Huxley durante la evocación de un potencial de acción (arriba). La segunda gráfica es la corriente producida por las conductancias de K + y Na +. Las gráficas de abajo son la evolución temporal m , h y n . (modificada de (Dayan and Abbott, 2001)) B) Potencial de membrana de una neurona Integrate-Fire en respuesta de una corriente constante. El modelo se caracteriza por integrar la información y una vez que el voltaje alcanza un valor umbral se genera el potencial de acción, seguido de un valor de reposo. C) Dinámica del modelo Izhikevich y la representación de los parámetros del modelo en la evolución del potencial de membrana (arriba) y la variable auxiliar (abajo) (Modificada de (Izhikevich, 2003)).

Cuando el voltaje alcanza un nivel umbral V_t , la neurona dispara artificialmente seguido de un periodo refractario τ_r (figura 15B)(Brunel and van Rossum, 2007). Para simular 1 ms se requieren solo 5 operaciones, sin embargo, solo puede replicar respuestas que son regulares. Por último, es posible caracterizar la tasa de disparo de neuronas Integrate and Fire suponiendo que la entrada sináptica es independiente y des-correlacionada. Esto es bien usado para describir la dinámica poblacional de redes neuronales (Amit and Brunel, 1997).

Modelo Izhikevich

Izhikevich modeló el potencial de membrana junto con una variable de recuperación:

$$\frac{dV}{dt} = 0.04V^2 + 5v + 140 - U + I$$

$$\frac{dU}{dt} = a(bV - U)$$

cuando el potencial de membrana llega a un valor umbral ($V \geq 30mV$) entonces $V = c$ y $U = U + d$. Los parámetros $a, b, c, y d$ son constantes estimadas experimentalmente (Izhikevich, 2003). El término $0.04V^2 + 5v + 140$ es ajustado para que las escalas del voltaje V y el tiempo t sean mV y ms respectivamente, sin embargo, otros parámetros podrían funcionar para describir la dinámica. El número de operaciones para simular 1 ms es 13. La principal ventaja de este modelo es que puede reproducir un número significativo de respuestas neuronales a un costo computacional bajo, en comparación con el método de Hodgkin&Huxley (Izhikevich, 2004).

Transmisión sináptica

Se estima que en el cerebro humano existen alrededor de 10^{14} sinapsis, las cuales exhiben una gran variedad de formas. Por ejemplo, las características de una sinapsis en el árbol dendrítico de una neurona postsináptica dependen de su localización o del tipo de neurona presináptica. Además, estas conexiones sinápticas tienen cambios dinámicos, que pueden ser a corto plazo o a largo plazo, y que dependen tanto de la respuesta de la neurona pre y postsináptica. En esta sección se revisan algunos modelos de transmisión sináptica y plasticidad asociada a ellas.

Modelos de sinapsis

Se ha descrito que el mecanismo de transmisión sináptica consiste en la despolarización de la terminal sináptica vía un potencial de acción presináptico. En consecuencia, un flujo de iones calcio entra a la membrana presináptica liberando neurotransmisores, los cuales permiten abrir diferentes canales iónicos de la membrana postsináptica. El resultado final se traduce en un potencial postsináptico cuya dinámica depende del tipo de neurotransmisor y del receptor sináptico. Los principales neurotransmisores en el cerebro son glutamato y GABA (ácido γ -aminobutírico), los cuales pueden generar efectos inmediatos (ionotrópicos) o indirectos (metabotrópicos) en la neurona postsináptica. Los principales receptores a glutamato son AMPA y NMDA. AMPA genera un potencial postsináptico excitatorio del orden de milisegundos. Para el caso de receptores NMDA, la despolarización del potencial de membrana se prolonga hasta las decenas de milisegundos, generando un efecto duradero. De manera similar, GABA tiene dos receptores principales: GABA_A que genera un potencial postsináptico inhibitorio rápido, mientras que GABA_B genera un potencial postsináptico inhibitorio lento en el orden de cientos de milisegundos (Kandel et al., 2000).

Es común que se modele los potenciales postsinápticos como corrientes sinápticas, bajo la hipótesis de que la conductancia sea constante ($gV = I$). Así, el modelo más simple para caracterizar el potencial postsináptico (I) sigue la ecuación:

$$\tau \frac{dI}{dt} = -I + w\delta(t_0 - t)$$

donde $\delta(t)$ es la delta de Dirac, t_0 es el instante en el que ocurrió el potencial de acción presináptico y τ es la constante de decaimiento. w es el peso sináptico, es decir, la eficiencia de la conexión. Este modelo solo describe la fase de decaimiento, por lo cual, los potenciales mediados por AMPA o GABA_A son descritos eficientemente, ya que la fase de incremento del potencial es inmediata a comparación del decaimiento (Kraushaar and Jonas, 2000).

Un modelo más general, que describe tanto el incremento como el decaimiento de una corriente sináptica, sigue el sistema de ecuaciones:

$$\frac{dI}{dt} = -\frac{I}{\tau_d} + h$$

$$\frac{dh}{dt} = -\frac{h}{\tau_i} + w\delta(t_0 - t)$$

donde τ_i y τ_d son las constantes de incremento y decaimiento del potencial postsináptico. Este modelo se puede adaptar tanto a potenciales mediados por AMPA, NMDA, GABAa y GABA b y los valores de las constantes de tiempo pueden ser calculadas experimentalmente (Geiger et al., 1997, Bartos et al., 2001).

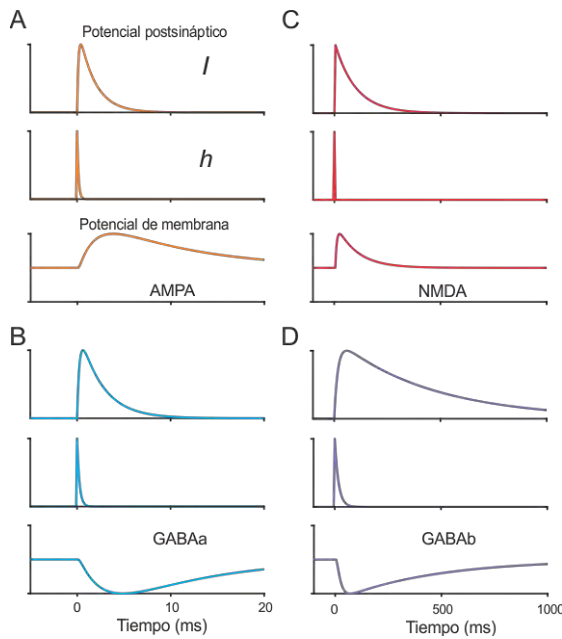


Figura 16. Dinámica del potencial postsináptico. Un potencial de acción en el tiempo $t = 0$ genera un salto en la variable de recuperación h (en medio) que induce una subida en el potencial de postsináptico I (arriba). Este, a la vez genera un cambio en el potencial de membrana de la neurona postsináptica (abajo). A) Potencial postsináptico debido a AMPA, B) GABAa, C) NMDA y D) GABA b.

Por ejemplo, las sinapsis en neuronas piramidales mediadas por el receptor AMPA generan potenciales postsinápticos muy cortos (figura 16A, $\tau_i = 0.2ms$ y $\tau_d = 1.7ms$). Mientras que la dinámica de los potenciales postsinápticos NMDA de una neurona piramidal de CA1 tienen magnitudes más lentas que AMPA (figura 16C, $\tau_i = 2ms$ y $\tau_d = 89ms$). Por otro lado, potenciales postsinápticos GABAa decaen más lento que potenciales AMPA, como se ven en sinapsis de células en canasta hacia células en canasta en el giro dentado (figura 16B, $\tau_i = 0.3ms$ y $\tau_d = 2.5ms$). Para el caso de potenciales postsinápticos mediados por GABA b, cuya

dinámica de efecto duradero se extiende hasta los cientos de milisegundos (figura 16D, $\tau_i = 20ms$ y $\tau_d = 650ms$ (Destexhe, 1998)).

Plasticidad sináptica

Los mecanismos involucrados en la transmisión sináptica son dinámicos. Por ejemplo, el residual de calcio evocado por un potencial de acción presináptico puede incrementar la probabilidad de liberación de neurotransmisores en el siguiente potencial presináptico. Esto se refleja en un incremento en el potencial postsináptico y es llamado facilitación a corto plazo. También, un potencial de acción presináptico puede disminuir el número de vesículas disponibles para liberar neurotransmisores, lo cual disminuye la probabilidad de transmisión en el siguiente potencial presináptico. A este fenómeno se le llama depresión a corto plazo ya que genera una disminución en el potencial postsináptico.

Los modelos de facilitación y depresión a corto plazo caracterizan la amplitud y la dinámica temporal de los potenciales postsinápticos evocados por potenciales de acción presinápticos consecutivos (Figura 17A) (Tsodykset al., 1998, Dayan y Abbott, 2001). Uno de los modelos más simples se basa en la probabilidad de transmisión sináptica (P_t) dada por la ecuación:

$$\tau_t \frac{dP_t}{dt} = P_0 - P_t$$

donde τ_t es la constante de tiempo de recuperación de la probabilidad de transmisión (figura 17B). Cuando un potencial de acción presináptico ocurre, $P_t \rightarrow P_t + \Delta_t(1 - P_t)$ para el caso de la facilitación y $P_t \rightarrow \Delta_t P_t$ para el caso de la depresión (Dayan y Abbott, 2001). Para obtener la facilitación o depresión, se multiplica esta probabilidad al peso sináptico w del potencial postsináptico (Figura 17C). La plasticidad a corto plazo tiene un papel relevante en diferentes variables conductuales, por ejemplo, circuitos neuronales que incluyen plasticidad a corto plazo y potenciales postsinápticos inhibitorios lentos (GABA_b) tienen información suficiente para procesar variables temporales (Buonomano, 2000; Perez and Merchant, 2018b).

Por otro lado, se ha descrito que los pesos sinápticos juegan un papel fundamental en memoria y aprendizaje. Estudios experimentales han propuesto reglas de aprendizaje, donde se modifican los pesos sinápticos para que un circuito

neuronal pueda realizar una tarea específica. El primero en proponer una regla para el cambio de pesos sinápticos fue Hebb (Hebb, 1949), al descubrir un incremento en el peso sináptico en función de la alta interacción de las unidades pre y postsinápticas. Este fenómeno se llama potenciación a largo plazo, ya que estos cambios quedan presentes hasta por meses. De igual manera, baja interacción en las unidades pre y postsinápticas puede generar depresión a largo plazo.

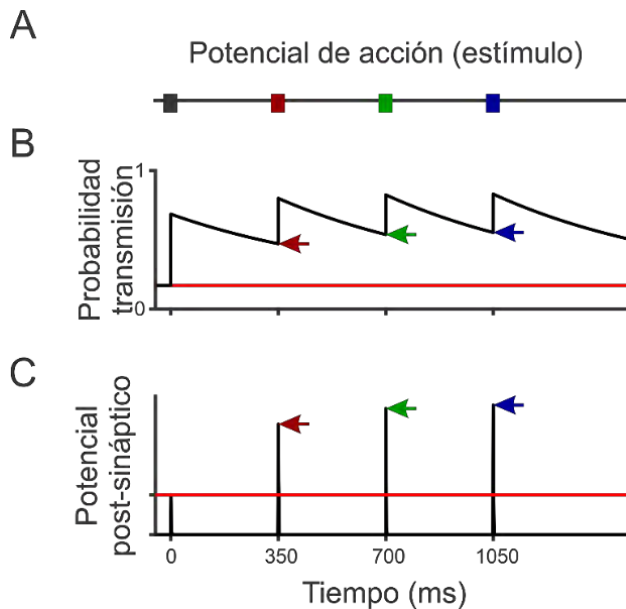


Figura 17. Facilitación a pulso pareado en potencial postsináptico excitatorio. A) Cuatro potenciales de acción presinápticos (código de color) estimula a la neurona. B) Probabilidad de transmisión sináptica. La razón entre el valor de esta probabilidad antes de que ocurra un potencial de acción dividido entre la probabilidad de transmisión basal (P_0 línea roja) es la ganancia debida a la facilitación. C) Potencial postsináptico. Observe el incremento en la amplitud del potencial equivalente a la ganancia debida a la facilitación. Línea roja es el incremento del potencial en el primer potencial de acción presináptico.

El modelo general de la regla de Hebb utilizada en neurociencias computacionales es:

$$\Delta w_{ij} = \varepsilon(r_i - a)(r_j - b)$$

donde r_i y r_j es la actividad de las neuronas pre y postsináptica, a y b son constantes y ε es la tasa de aprendizaje.

Por ejemplo, se ha propuesto que la plasticidad que es inducida por sinapsis inhibitorias a neuronas excitatorias sigue la regla:

$$\Delta w_{ij} = \varepsilon(r_i r_j - \rho r_i)$$

donde ρr_i es un factor de depresión debido a la respuesta presináptica. Esta regla incrementa el peso sináptico dependiendo del nivel de correlación entre las neuronas inhibitorias y excitatorias, lo que se traduce en un equilibrio global de la actividad espontánea debido al balance de corrientes excitatorias e inhibitorias (Vogels et al., 2011).

Modelos neurocomputacionales del tiempo

Rampas de actividad

Las modelos de rampas neuronales estiman la duración de un intervalo en términos del incremento o decremento de la tasa de disparo de neuronas durante la codificación del intervalo. Por ejemplo, el pico de actividad de las rampas de tiempo absoluto de AMS está asociado al término de la duración del intervalo de tiempo. Por lo tanto, para representar diferentes intervalos de tiempo, los modelos ajustan la pendiente de la rampa en función de la duración del intervalo estimado. Se ha sugerido que este código temporal se comunica con poblaciones de neuronas cuya actividad esta sintonizada a la duración o a neuronas que ejecutan comandos motores.

Un modelo de actividad neuronal que puede ajustar la tasa de incremento de una rampa usa la combinación de corrientes de retroalimentación y la dinámica de activación de iones Ca^{2+} (Durstewitz, 2003). Esta combinación permite a la neurona adquirir de manera gradual un estado estable de actividad.

El modelo incluye neuronas Integrate and Fire

$$C \frac{dV}{dt} = g_L(V - E_L) + I_{AHP} + I_{ADP} + I_{ext}$$

donde I_{ext} es una corriente que describe la entrada sináptica a la neurona, I_{AHP} es una corriente de hiperpolarización debida a la actividad de la propia neurona, lo cual, genera un periodo de refracción en la actividad de las neuronas. Por último, I_{ADP} es una corriente de depolarización dependiente del flujo de calcio y que está presente en neuronas corticales piramidales. La ecuación que describe este proceso es un decaimiento exponencial

$$I_{ADP} = g_{ADP}m(V - E_{ADP})$$

donde m es la proporción de canales iónicos de calcio abiertos y sigue la dinámica de la siguiente ecuación

$$\tau_{ADP} \frac{dm}{dt} = m_{inf}(Ca^{2+}(t - t_s)) - m$$

donde m toma el valor estable m_{inf} dependiente de la concentración de calcio Ca^{2+} .

Así, si el potencial de la membrana está por arriba del potencial de reposo E_{ADP} se genera un incremento en la corriente I_{ADP} y que a la vez incrementa el flujo de calcio Ca^{2+} generando un ciclo de retroalimentación. Por lo tanto, la tasa de disparo incrementa de manera gradual generando las rampas. Finalmente, la pendiente de las rampas puede modularse proporcionalmente al peso sináptico de la corriente ADP.

Por último, los modelos de difusión pueden aproximar la actividad en rampa de una población de neuronas. La caminata aleatoria discreta es el modelo clásico de difusión y ha sido utilizado en paradigmas de toma de decisión (Palmer et al., 2005). El modelo se basa en la acumulación de evidencia sensorial a través del tiempo y una vez que llega a un umbral se toma la decisión. Así, la tasa de acumulación de información estaría codificando la amplitud del estímulo sensorial. Su principal virtud es la asociación de la conducta de sujetos con la respuesta del modelo. Por otra parte, los modelos de difusión han sido usados, también, en el procesamiento del tiempo (Simen et al., 2011; Merchant and Averbeck, 2017). Aquí, una tasa de acumulación pequeña implica el procesamiento de un intervalo de tiempo largo y viceversa, una tasa de acumulación grande implica el procesamiento de un intervalo corto. Como la variabilidad se acumula a través del tiempo, este modelo explica eficientemente la propiedad escalar (Merchant and Averbeck, 2017).

Modelo de Cascadas neuronales

Hemos visto que la activación secuencial de neuronas en un circuito puede codificar información temporal. Los primeros modelos que describieron este fenómeno, llamados cascadas neuronales, proponían que la información temporal fluye de manera secuencial a lo largo de subpoblaciones de neuronas, con neuronas que se activan en un instante de tiempo particular. El procesamiento de información temporal lo realiza un lector, que compara dos o más cascadas neuronales, ajustando la contribución de cada grupo para generar una respuesta óptima (Figura 18A)(Hass et al., 2008). Sin embargo, los circuitos corticales, donde está presente esta respuesta secuencial, se caracterizan por tener un alta conectividad local y recurrente. Así que, los estudios actuales consideran redes neuronales recurrentes con el objetivo de determinar el rol funcional de esta arquitectura en el procesamiento de tiempo (Hardy and Buonomano, 2018).

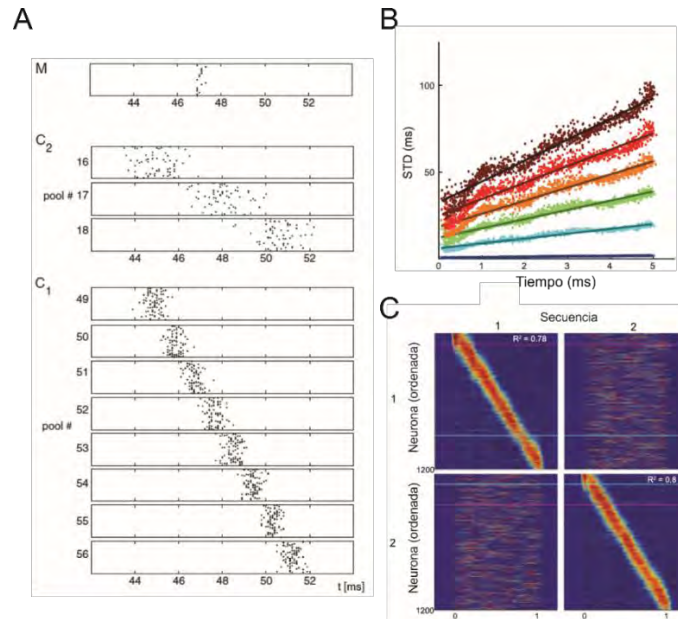


Figura 18. Modelo de Cascadas neuronales. A) Un lector M recibe información de dos cascadas neuronales C_1 y C_2 . El ajuste de pesos para estas cascadas determina una respuesta óptima a un intervalo de tiempo (modificada de (Hass et al., 2008)) B) La variabilidad temporal de una cascada neuronal incrementa con el paso del tiempo y del nivel de ruido en la red neuronal (código de color). C) Las unidades de una red neuronal en respuesta de dos diferentes estímulos que determinan dos diferentes cascadas neuronales. Observe que una neurona puede participar en dos cascadas neuronales (línea azul o rosa) debido a la arquitectura recurrente de la red neuronal (modificado de (Hardy and Buonomano, 2018))

En estos estudios, cada neurona es descrita por su tasa de disparo r_i y toma el valor de

$$r_i = \frac{1}{1 + e^{-ax_i + b}}$$

donde a y b determinan la forma de la respuesta sigmoïdal. La variable de estado x_i sigue la siguiente dinámica:

$$\tau \frac{dx_i}{dt} = -x_i + \sum_{j=1}^{N^{Rec}} W_{ij}^{Rec} r_j + \sum_{k=1}^{N^{In}} W_{ik}^{In} r_k + I_i^{noise}$$

donde W_{ij}^{Rec} y W_{ik}^{In} son las matrices de eficiencia en las conexiones recurrentes e inhibitorias respectivamente. Finalmente I_i^{noise} es un factor de ruido en la red neuronal.

En este modelo se ha reportado que se cumple la ley generalizada de Weber en el rango de los milisegundos hasta unos pocos segundos, lo que las redes neuronales de propagación hacia adelante no logran obtener (figura 18B). También, la variabilidad incrementa en función del ruido incluido en cada neurona de la red. Por otro lado, las redes recurrentes tienen la habilidad de trazar diferentes cascadas neuronales, ya que una neurona puede permanecer a varias y no solo a una, como pasa con las redes de propagación hacia adelante. (figura 18C).

Redes de estado

El modelo de redes de estado parte de la suposición de que la variación natural de las propiedades intrínsecas de las neuronas hace que los circuitos cerebrales fluyan temporalmente en estados dinámicos. Una vez que estas redes neuronales son activadas, seguirán una trayectoria única a través del espacio de estado temporal, es decir, cada punto de esta trayectoria representa, de manera única, la actividad global de la red neuronal en un instante de tiempo. Este concepto simple, hace que estas redes puedan procesar duraciones de tiempo de manera intrínseca sin necesidad de arquitecturas anatómicas o de propiedades fisiológicas.

Este modelo de red de estado propone que los circuitos neuronales son capaces de procesar información temporal como resultado de la complejidad de los circuitos corticales y las propiedades sinápticas de las neuronas. Por ejemplo, se ha probado que modelos de redes neuronales que incluye depresión y facilitación a pulsos pareados son capaces de discriminar intervalos de tiempo en la escala de los milisegundos, así como patrones secuenciales (Figura 19)(Karmarkar and Buonomano, 2007). Sin embargo, la propiedad escalar no se cumple en el rango de tiempo en que se probó el modelo (50ms-200ms).

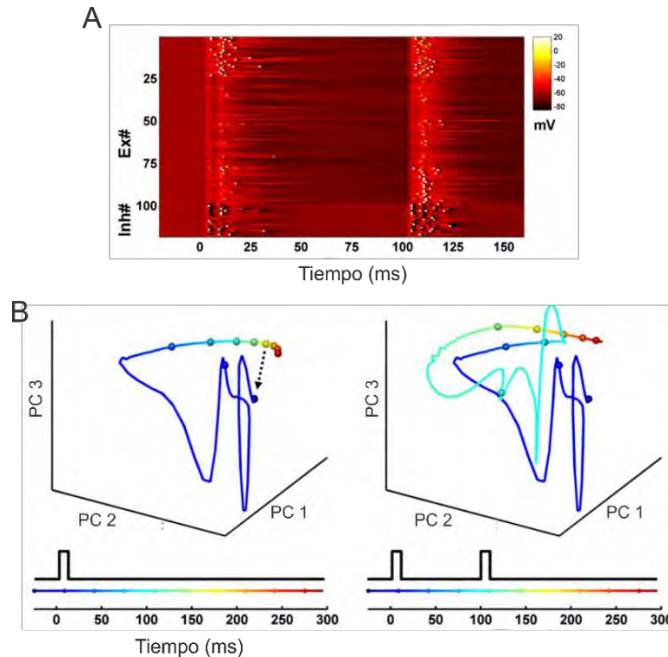


Figura 19. Red de estado. A) Voltaje de un subconjunto de neuronas en la red neuronal. Cada línea de color representa el voltaje de una neurona en respuesta a dos eventos separados por 100ms. Cada entrada sensorial produce una despolarización en todas las neuronas y después se sigue una inhibición. Los puntos en blanco representan el momento en que la neurona genere un potencial de acción. Las neuronas excitatorias están arriba y las inhibitorias están abajo. B) Trayectoria de los tres componentes principales de la red neuronal en respuesta a un pulso (izquierda) y a dos pulsos separados por una duración de 100ms (derecha). En ambos casos cuando $t=0$ hay un cambio en el estado de la red y le sigue una trayectoria lenta. Si ningún pulso es presentado (izquierda) el estado de la red converge a un estado estable. Sin embargo, si un segundo pulso es presentado (derecha), entonces la trayectoria sigue una respuesta totalmente diferente.

Recientemente se ha propuesto que redes neuronales de estado pueden resolver tareas temporales (Wang et al., 2018) bajo la hipótesis de un escalamiento de las trayectorias neuronales en términos de la duración que se procesa. Este fenómeno es observado en respuesta a entradas sensoriales específicas, que cambian la velocidad de las trayectorias en términos de la duración. Esto sugiere que, la selección de las componentes principales determina propiedades específicas de las trayectorias, por lo cual, el procesamiento temporal podría estar codificado en la dinámica temporal o en la velocidad de tales trayectorias.

Osciladores

La primera propuesta de modelo computacional del procesamiento de información temporal fueron los osciladores (Miall, 1989), que es un tipo de respuesta muy conocida en el sistema nervioso. La idea es que la respuesta de una neurona o un conjunto de neuronas responda de manera oscilatoria con una frecuencia particular. Este tipo de actividad se obtiene al considerar circuitos con propiedades sinápticas similares en la población de neuronas. Teniendo en mente la existencia de estas poblaciones con respuesta oscilatoria, se han propuesto tres tipos de modelos para el procesamiento de información:

1. Un único oscilador puede codificar un intervalo de tiempo igual al periodo de oscilación. Para decodificar un conjunto de duraciones, o la frecuencia del oscilador es dinámica o existen un conjunto muy grande de poblaciones con diferentes frecuencias.
2. La frecuencia de respuesta del oscilador es baja, de tal manera que un intervalo de tiempo es procesado al contar cuantos periodos del oscilador ocurrieron en una duración particular. Esto implica que solo podrá codificar intervalos de tiempo que son múltiplos del periodo del oscilador, por ejemplo, si un oscilador tiene periodo de 100 ms, entonces el circuito podrá procesar duraciones de 100, 200, 300, 400ms etcétera.
3. Varios osciladores codifican un intervalo de tiempo al detectar una actividad similar entre los osciladores de diferente frecuencia. Por ejemplo, si dos osciladores con periodos de 100 ms y 250 ms son iniciados al mismo tiempo, el próximo tiempo en el que coincidirán es 500 ms después.

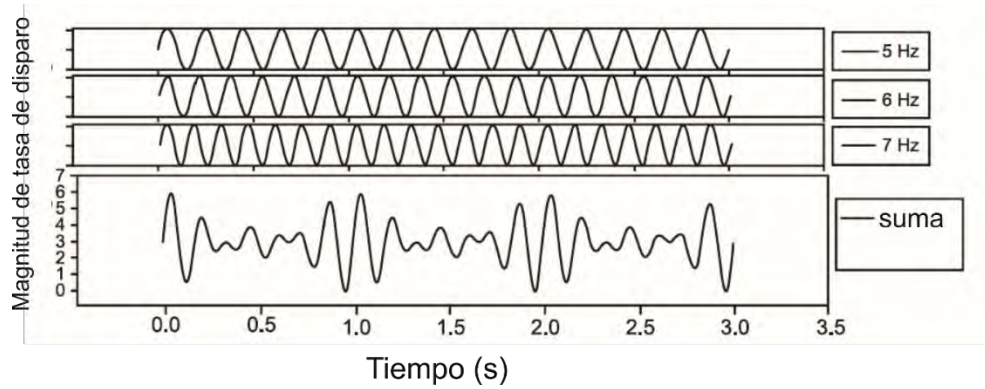


Figura 20. Circuito oscilador de tiempo. Se muestra tres osciladores (una o varias neuronas) con diferentes frecuencias. Abajo se muestra la suma de estos osciladores y representa la entrada a las neuronas del Estriado. Nótese que la periodicidad de la señal es más grande que la periodicidad de los osciladores originales, resaltando la habilidad para generar códigos en el rango de los cientos de milisegundos. (Modificada de (Matell and Meck, 2004))

Esta última idea de oscilador fue incorporada en el modelo de ritmo del estriado (figura 20)(Matell and Meck, 2004) y es conocido que reproduce la propiedad escalar, además de que puede explicar los efectos de la dopamina y su rol en el cambio de activación de los osciladores.

Planteamiento del Problema

El tiempo es un elemento fundamental para la sobrevivencia de los animales ya que está presente en diversos aspectos de la conducta, incluyendo la percepción y la ejecución de movimientos voluntarios. La cuantificación del paso del tiempo depende de mecanismos neurofisiológicos que se especializan en diferentes rangos temporales, que van de los microsegundos a los días. En este trabajo nos enfocamos en el rango de los milisegundos, es decir de 100ms a 1500ms.

En esta escala de tiempo, los principales estudios se han realizado desde el enfoque psicofísico. Diferentes paradigmas de percepción y producción de intervalos de tiempo han permitido demostrar que el tiempo se sobrestima para duraciones cortas, mientras que se subestima para duraciones largas, es decir, se sigue la propiedad del sesgo. Además, se ha mostrado que la variabilidad de la conducta temporal es directamente proporcional con la duración del intervalo producido, es decir, sigue la propiedad escalar. La constancia de estas propiedades sobre diferentes paradigmas temporales en la escala de los milisegundos ha supuesto la existencia de un mecanismo especializado de procesamiento de tiempo.

Más aún, estudios de resonancia magnética funcional han demostrado que el área motora suplementaria, los ganglios basales y el tálamo fungen como estructuras primarias en el procesamiento temporal, sin embargo, otras áreas como las cortezas sensoriales y el cerebelo son reclutadas en el procesamiento de información dependiendo de la naturaleza del paradigma temporal.

En este trabajo nos enfocamos en el área motora suplementaria que es parte de la estructura primaria de procesamiento de información temporal. Experimentos neurofisiológicos en monos Rhesus entrenados en tareas de producción de intervalos de tiempo sugieren que el AMS juega un papel substancial en el procesamiento de información temporal. Se han descrito cuatro diferentes códigos de procesamiento de información. 1) poblaciones neuronales que incrementan o decrementan su tasa de disparo de manera monótonica en función del paso del tiempo (rampas de actividad). 2) poblaciones de neuronas que se sintonizan a la duración del intervalo, es decir, que responde con mayor magnitud en una duración en particular 3) poblaciones de neuronas con actividad en avalancha, es decir, la activación secuencial de las neuronas, y por último 4) las trayectorias neuronales, que describen el estado dinámico de una población de neuronas a través del tiempo.

Sin embargo, debido a las limitaciones del muestreo y de la resolución espacial de los registros neurofisiológicos en animales realizando paradigmas conductuales, no se ha podido determinar cómo estos códigos neuronales de AMS están involucrados en como un sujeto procesa información de tiempo, en especial con la propiedad de sesgo y la propiedad escalar.

Por otro lado, se han propuesto modelos de redes neuronales, que se basan en la neurofisiología cortical, para entender las propiedades funcionales de las neuronas. Por ejemplo, se ha mostrado que diferentes conductancias y las interacciones en la eficiencia sináptica generan neuronas con sintonización a intervalos en un rango por debajo de los 500ms. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación entre las propiedades intrínsecas de las neuronas y las propiedades psicofísicas del procesamiento temporal. Es decir, ningún modelo ha podido determinar cómo los códigos neuronales, descritos en el procesamiento de información temporal, determinan la propiedad del sesgo y la propiedad escalar. En este sentido, se han propuesto decodificadores de caja negra (inferencia estadística) que replican estas propiedades psicofísicas, pero que hacen suposiciones artificiales sobre los componentes internos del procesamiento temporal.

Por lo tanto, es esencial generar una relación entre cómo el sistema nervioso procesa información temporal y cómo esta es decodificada para generar una conducta parecida a la que se observa en los paradigmas de tiempo.

Hipótesis

- 1) El modelo de Red Neuronal del área motora suplementaria tendrá neuronas con propiedades similares a las descritas en el estudio del procesamiento temporal, cuya actividad es modulada en términos de:
 - a) La duración del intervalo de estímulo
 - b) La estructura secuencial de la tarea de sincronización
- 2) La actividad de las neuronas del modelo contendrá suficiente información para decodificar las duraciones de tiempo y será capaz de emular la propiedad del sesgo y la propiedad escalar del procesamiento temporal.
- 3) La precisión y exactitud del procesamiento temporal del modelo de AMS será modificado por las propiedades sinápticas de las neuronas y el estado de la red neuronal.

Objetivos

- 1) Generar un modelo de red neuronal con propiedades sinápticas suficientes para emular la sintonización a duraciones y a la secuencia serial del AMS del primate.
- 2) Diseñar un modelo de decodificación que sea capaz de leer la información de toda la red neuronal de una manera óptima, y que genere conductas de ejecución de intervalos temporales que incluyan:
 - a. La propiedad del sesgo
 - b. La propiedad escalar
- 3) Determinar cómo las propiedades sinápticas de las neuronas del modelo y el ruido de la red neuronal están asociadas a la precisión y exactitud del procesamiento temporal.

Metodología y Resultados

Métodos

El modelo de red neuronal que se propone en este trabajo está descrito en (Perez and Merchant, 2018b). Sin embargo, se describirán brevemente algunos detalles.

Red Neuronal

Se simuló una red neuronal compuesta de neuronas “Integrate and Fire”. 800 excitatorias y 200 inhibitorias escasamente conectadas (5% con el resto de las neuronas) de forma aleatoria. Se escogió este número de neuronas por la eficiencia computacional, sin embargo, la razón entre neuronas excitatorias e inhibitorias fue 4:1 para emular lo observado en áreas corticales (Beaulieu et al., 1992). Cada neurona fue caracterizada por la ecuación

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + I_{Fac} - I_{GABAb} + I_{AMPA} - I_{GABAa} + N$$

donde τ es la constante de decaimiento del potencial de membrana de cada neurona ($\tau = 10$ para neuronas excitatorias y $\tau = 5$ para neuronas inhibitorias). I_{Fac} e I_{GABAb} fueron las corrientes de entrada a cada neurona y proporcionan la información de la duración y orden serial en la tarea de sincronización de intervalos de tiempo. I_{Fac} fue una corriente excitatoria que incluyó facilitación a pulsos parados y I_{GABAb} fue una corriente inhibitoria lenta. La dinámica interna de la red neuronal estuvo guiada por las corrientes rápidas I_{AMPA} e I_{GABAa} .

Estímulo

I_{Fac} e I_{GABAb} fueron activadas por cuatro pulsos separados por una duración d_s , lo que generó una secuencia sincrónica de tres órdenes seriales ($So1$, $So2$, and $So3$). d_s cubrió un rango entre 100 ms hasta los 1500 ms en pasos de 50 ms (29 valores). Este estímulo emula un metrónomo sensorial que es usado para guiar la respuesta motora en tareas de producción de intervalos. La respuesta de la neurona i a la duración d_s se definió como:

$$r_i(d_s) = \begin{cases} 1 & \text{al menos un potencial de acción} \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Codificación neuronal

El análisis de componentes principales fue usado para reducir la dimensionalidad de la actividad de toda la red neuronal. Así, en vez de usar la respuesta de las 800 neuronas excitatorias $\mathbf{r} = (r_1, r_2, \dots, r_{800})$ (neuronas caracterizadas como salida de

información a diferentes áreas corticales), se usó las dos primeras componentes principales $\mathbf{r}_{PCA} = (r_{PCA1}, r_{PCA2})$ como actividad de la red neuronal. Estas dos componentes principales explican más del 40% de la variabilidad. Los componentes principales fueron obtenidos de la matriz de covarianza de la actividad de las neuronas excitatorias para 2900 repeticiones (100 repeticiones para cada una de las 29 duraciones d_s). Después, una distribución normal fue ajustada a \mathbf{r}_{PCA} para calcular $p(\mathbf{r}_{PCA}|d_s)$ la cual representa la probabilidad de que la red evoque la respuesta \mathbf{r}_{PCA} dado que se presentó la duración d_s . Esta probabilidad es llamada la probabilidad de verosimilitud y representa el código usado por la red neuronal para procesar la información temporal.

Decodificación Neuronal

Se usó la decodificación de mínimos cuadrados de Bayes, con la suposición de una distribución a priori normal $p(d_s)$ con media 650ms y desviación estándar 172ms. Se usó esta distribución con el objetivo de replicar la propiedad de sesgo con un intervalo de indiferencia cercano a 650 ms. Entonces, la distribución posterior $p(d_s|\mathbf{r}_{PCA})$ fue calculada usando el teorema de Bayes, junto con la probabilidad de verosimilitud $p(\mathbf{r}_{PCA}|d_s)$ y la probabilidad a priori $p(d_s)$:

$$p(d_s|\mathbf{r}_{PCA}) = \frac{p(\mathbf{r}_{PCA}|d_s)p(d_s)}{p(\mathbf{r}_{PCA})}$$

Así, el estimador de Bayes d_e es una función que depende de la respuesta de la red \mathbf{r}_{PCA} y que se calcula como la media de la probabilidad posterior $p(d_s|\mathbf{r}_{PCA})$.

Esta función $d_e = f(\mathbf{r}_{PCA})$ es determinística, por lo que la probabilidad $p(d_e|\mathbf{r}_{PCA}) = \delta(d_e - f(\mathbf{r}_{PCA}))$ es una delta de Dirac con pico, precisamente, en el valor del estimador $f(\mathbf{r}_{PCA})$ y cero en otro caso. Esta probabilidad nos permite calcular la probabilidad condicional $p(d_e|d_{s,test})$ de que la red neuronal evoque un estimador d_e dado que la duración estímulo fue $d_{s,test}$. El procedimiento de marginalización de la respuesta \mathbf{r}_{PCA} , un método muy conocido en inferencia estadística se usó para calcular esta probabilidad condicional:

$$p(d_e|d_{s,test}) = \iint p(d_e|\mathbf{r}_{PCA})p(\mathbf{r}_{PCA}|d_{s,test})dr_{PCA1}dr_{PCA2}$$

Finalmente, utilizamos la media \widehat{d}_e y la desviación estándar σ_e de esta probabilidad como los parámetros que determinaron la exactitud $CE(d_{s,test}) = \widehat{d}_e - d_s$ y la precisión $TV(d_{s,test}) = \sigma_e$ del procesamiento temporal de la red neuronal.

Resultados

Se simuló una red de neuronas integrate and fire (800 neuronas y 200 inhibitorias escasamente conectadas de manera aleatoria). La red fue guiada por dos señales de entrada: una corriente excitatoria con facilitación a pulsos pareados y una corriente inhibitoria lenta. Estas corrientes se activaron con cuatro pulsos separados por una duración d_s (100 a 1500 ms), produciendo una secuencia con tres órdenes seriales $So1$, $So2$ y $So3$ (figura 1 de (Perez and Merchant, 2018b)).

Los resultados de estas simulaciones se explican ampliamente en (Perez and Merchant, 2018b), sin embargo, los explicaré de manera breve. Tres principales resultados fueron obtenidos:

- 1) La actividad de algunas de las neuronas en la red neuronal fue selectiva a valores de d_s (figura 2 y 3 de (Perez and Merchant, 2018b)). La modulación de la actividad de las neuronas se obtuvo del balance de los pesos sinápticos de la facilitación a pulsos parados y a la inhibición lenta. Por lo cual, se hizo variar sistemáticamente los pesos sinápticos y obtener diferentes respuestas sintonizadas a valores de d_s . Además, se mostró que la red neuronal contiene información del orden serial, pero esta se analizará en estudios posteriores.
- 2) Usando los métodos óptimos de codificación y decodificación propuestos en este trabajo (figura 4 de (Perez and Merchant, 2018b)), se mostró que las neuronas excitatorias contienen información suficiente para generar conductas similares a la de sujetos en la tarea de producción de intervalos múltiple. Se demostró que el estimador sigue la propiedad del sesgo y la propiedad escalar (figura 5 de (Perez and Merchant, 2018b)). Además, se propuso que la propiedad de sesgo requiere de la existencia de una distribución a priori para generar la centralidad vista en esta propiedad (figura 6 de (Perez and Merchant, 2018b)). Esto sugiere, que tanto la respuesta de los circuitos neuronales, como la información temporal previa (memoria temporal) son necesarios para la decodificación del tiempo. Por otro lado, se demostró que la propiedad escalar está directamente relacionada con la actividad global de la red neuronal, es decir, la distribución de verosimilitud. Sin embargo, que la variabilidad de la respuesta de la red incrementa en función de la duración no es suficiente para generar la propiedad escalar en el decodificador de esta misma. Así, se mostró que esta propiedad psicofísica se correlacionó con la incertidumbre de la respuesta en la red neuronal a

diferentes duraciones de tiempo, es decir el empalme de las distribuciones de verosimilitud (figura 8 de (Perez and Merchant, 2018b)).

- 3) Por último, se mostró que la exactitud y precisión del procesamiento temporal es afectado por las conductancias sinápticas modeladas (figura 7 de (Perez and Merchant, 2018b)) y del estado intrínseco de la red (figura 9 de (Perez and Merchant, 2018b)). Más aún, las propiedades psicofísicas del procesamiento del tiempo se cumplen para valores fisiológicos de estos parámetros.

The Synaptic Properties of Cells Define the Hallmarks of Interval Timing in a Recurrent Neural Network

 Oswaldo Pérez and  Hugo Merchant

Institute of Neurobiology, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Juriquilla, Department of Cognitive Neuroscience, Queretaro 76230, México

Extensive research has described two key features of interval timing. The bias property is associated with accuracy and implies that time is overestimated for short intervals and underestimated for long intervals. The scalar property is linked to precision and states that the variability of interval estimates increases as a function of interval duration. The neural mechanisms behind these properties are not well understood. Here we implemented a recurrent neural network that mimics a cortical ensemble and includes cells that show paired-pulse facilitation and slow inhibitory synaptic currents. The network produces interval selective responses and reproduces both bias and scalar properties when a Bayesian decoder reads its activity. Notably, the interval-selectivity, timing accuracy, and precision of the network showed complex changes as a function of the decay time constants of the modeled synaptic properties and the level of background activity of the cells. These findings suggest that physiological values of the time constants for paired-pulse facilitation and GABA_B, as well as the internal state of the network, determine the bias and scalar properties of interval timing.

Key words: interval timing; long-term synaptic properties; recurrent neural network; spontaneous activity

Significance Statement

Timing is a fundamental element of complex behavior, including music and language. Temporal processing in a wide variety of contexts shows two primary features: time estimates exhibit a shift toward the mean (the bias property) and are more variable for longer intervals (the scalar property). We implemented a recurrent neural network that includes long-lasting synaptic currents, which cannot only produce interval-selective responses but also follow the bias and scalar properties. Interestingly, only physiological values of the time constants for paired-pulse facilitation and GABA_B, as well as intermediate background activity within the network can reproduce the two key features of interval timing.

Introduction

Two critical independent variables are used to characterize behavior in a wide range of timing tasks: constant error and temporal variability. Constant error is defined as estimated duration minus target duration; hence, it is the parameter that corresponds to the accuracy of the estimate (how close is the subjective interval to the actual interval; Woodrow, 1934). In contrast, temporal variability corre-

sponds to the precision of the subjective estimate, namely, how reproducible are the estimates for a specific duration (Gibbon et al., 1997). In computational terms, bias is the constant error and SD is the temporal variability (Jazayeri and Shadlen, 2010). A myriad of psychophysical studies across timing tasks and species have shown a systematic shift in constant error across durations, with an overestimation and underestimation of intervals for shorter and longer intervals in a global set of durations, and with an indifference interval that corresponds to the intermediate duration associated with constant error equal to zero. We called this the bias property (Woodrow, 1934; Jones and McAuley, 2005; Gu et al., 2011). In addition, temporal variability (i.e., SD) increases linearly as a function of duration. This phenomenon has been called the scalar property of interval timing and is a form of Weber's law (Gibbon et al., 1997; Merchant et al., 2008b; Mendez et al., 2011; García-Garibay et al., 2016). These two parameters are critical for describing temporal processing, yet few modeling studies have addressed the question of how neural networks process temporal information in give rise to bias and scalar properties.

Previous modeling work has shown that interval timing can arise from changes in the network state. One of the critical aspects

Received Sept. 13, 2017; revised March 6, 2018; accepted March 11, 2018.

Author contributions: O.P. and H.M. designed research; O.P. and H.M. performed research; O.P. and H.M. analyzed data; O.P. wrote the paper.

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Grants 236836 and 196, and Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica Grant IN202317, Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación to H.M. We thank Victor de Lafuente, Warren Meck, Fernando Peña, and Dobromir Dotov for their fruitful comments on earlier versions of the paper, Luis Prado and Raul Paulin for their technical assistance. Oswaldo Pérez is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received fellowship 204516 from CONACYT.

The authors declare no competing financial interests.

Correspondence should be addressed to either Dr. Hugo Merchant or Oswaldo Pérez, Institute of Neurobiology, UNAM, Campus Juriquilla, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro, Qro 76230, México. E-mail: hugomerchant@unam.mx or doswaldoperez@gmail.com.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.2651-17.2018

Copyright © 2018 the authors 0270-6474/18/384186-14\$15.00/0

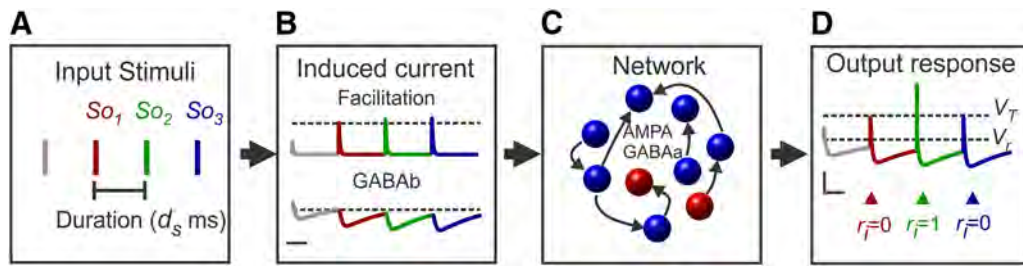


Figure 1. Neural-network configuration. The network consisted of 800 excitatory and 200 inhibitory integrate-and-fire neurons. **A**, Each cell in the network received a sequence of four stimuli with a constant interstimulus duration d_s , defining three serial-order elements So (red, green, and blue lines). **B**, The stimuli modulated the activity of each cell in the network through two input induced currents: the AMPA with paired-pulse facilitation (associated with an increase in current for consecutive action potentials) and the GABA_b (long-term hyperpolarization). Dashed line corresponds to the induced current level after the second stimulus, as a reference. **C**, The recurrent network activity was driven by two recurrent network currents (AMPA and GABA_a). **D**, The excitatory cells of the network showed an output activity $r_i(d_s)$, which was 1 if the neuron generated an action potential in response to an input stimulus d_s , or 0 otherwise. Dashed lines correspond to the reset voltage (V_r) and the threshold voltage (V_T).

of these state-dependent models is the fact that the simulated neurons develop interval-selectivity (Laje and Buonomano, 2013). This selectivity is due to the delicate balance between excitation and inhibition inputs defined by paired-pulse synaptic excitatory plasticity and slow synaptic currents (i.e., paired-pulse facilitation and GABA_b, respectively; Buonomano and Merzenich, 1998; Buonomano, 2000; Karmarkar and Buonomano, 2007). The notion of interval-selectivity is similar to interval tuning, where cells present an orderly change in activity reaching a peak in the preferred interval. Recently, it has been shown that cells in medial premotor areas and putamen are tuned to the duration of produced intervals (Merchant et al., 2013b, 2015; Bartolo et al., 2014; Crowe et al., 2014). The task performance of monkeys in these neurophysiological studies followed the bias and scalar properties of interval timing (Zarco et al., 2009), suggesting a relation between interval tuning and the two hallmark properties of temporal processing. Now, both paired-pulse facilitation (Varela et al., 1997; Markram et al., 1998) and GABA_b (Benardo, 1994; Wang et al., 2010) are time-dependent properties that extend from hundreds of milliseconds to a second and can be modified by experience (Schulz et al., 1994; Misgeld et al., 1995). Yet, little is known about the role of the time constants of these neuronal synaptic properties in interval-selectivity and the two hallmarks of timing. Here, we provide a formal framework on how constant error and temporal variability depend on interval-selectivity, background activity, and synaptic properties of neurons in recurrent neural networks. A Bayesian decoding method was used to optimally read the neural network activity and estimate the constant error and the temporal variability across durations. We found that physiological values of the time constants for paired-pulse facilitation and GABA_b can determine the bias and scalar properties.

Materials and Methods

Network model. We simulated a network of 800 excitatory and 200 inhibitory integrate-and-fire neurons that were sparsely ($p = 0.05$; Buonomano, 2000) and randomly connected (Fig. 1). Each neuron (Amit and Brunel, 1997a; Brunel and van Rossum, 2007) was characterized by a membrane potential V that obeyed the equation:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + I_{Fac} - I_{GABA_b} + I_{AMPA} - I_{GABA_a} + N \quad (1)$$

where τ is the time constant of the neural membrane, which was $\tau = 10$ and $\tau = 5$ for excitatory and inhibitory neurons, respectively. When V reached the threshold value of $V_T = 20$ mV, an action potential was triggered, which was followed by a membrane potential of $V_r = 0$ mV during a refractory period of $t_r = 1$ ms. Both I_{Fac} , I_{GABA_b} were the input induced currents that provided information about the interval duration

and sequence order to each neuron (Fig. 1B). I_{Fac} was an excitatory current that included paired-pulse facilitation, whereas I_{GABA_b} was a slow inhibitory current. The internal dynamics of the recurrent network were driven by I_{AMPA} and I_{GABA_a} , corresponding to fast excitation and inhibition, respectively (Amit and Brunel, 1997a; Fig. 1C). Hence, the facilitation and GABA_b plasticity occurred at input and not at recurrent synapses. Finally, $N(t)$ is white noise with a SD σ_N and zero mean.

Input stimuli. Input I_{Fac} , I_{GABA_b} currents were activated by four pulses separated by a duration d_s , generating an isochronous sequence with three serial-order (So) elements. d_s covered a range from 100 to 1500 ms, on steps of 50 ms (29 values; Figs. 1A, 3B). This input mimics the sensory metronome used to drive the motor response of subjects during a metronome synchronization task (Merchant et al., 2011). Because the recurrent network properties were time-varying and depended on stimulus history (i.e., depended on d_s , the neuronal responses to the first pulse were not included in the analysis. Consequently, the responses to the stimulus across the serial-orders So_1 , So_2 , and So_3 corresponded to the activity linked to the second, third, and fourth input stimuli, respectively. Last, $r_i(d_s)$ was the response of neuron i to the input stimulus d_s , and had a value of 1 if the neuron generated at least one action potential within 20 ms after each input pulse, or 0 otherwise (Fig. 1D). Overall, this is a neural network that processed temporal sensory information and produced interval selective responses.

Input currents. Four input currents (I_s) changed the membrane potential of each cell in the neural network. The temporal dynamics of each current consisted of two coupled linear differential equations (Destexhe et al., 1994):

$$\tau_{r,s} \frac{dI_s}{dt} = -I_s + R_s \quad (2)$$

$$\tau_{d,s} \frac{dR_s}{dt} = -R_s + \sum_{iek,s} w_{i,s} \delta(t - t_{k,s}), \quad (3)$$

where $\tau_{r,s}$ and $\tau_{d,s}$ are the rise and decay time constants, and R_s is an auxiliary variable. $w_{i,s}$ is the synaptic weight that determines the efficacy of synaptic transmission coming from neuron i . $t_{k,s}$ is the time neuron i emitted spike number k . We used two input driving currents corresponding to the paired-pulse facilitation and GABA_b, and two recurrent network currents: AMPA and GABA_a. The time constants were as follows: $\tau_{r,AMPA} = \tau_{r,GABA_a} = 0.2ms$, $\tau_{d,AMPA} = \tau_{d,GABA_a} = 0.7ms$, $\tau_{r,GABA_b} = 21ms$.

Additionally, the values of $w_{i,AMPA}$ and $w_{i,GABA_a}$ maintained the recurrent network response stable. These internal recurrent currents (AMPA and GABA_a) had a smaller effect on interval processing, because the fast currents decayed before duration d_s . However, the balance of AMPA and GABA_a was essential for maintaining the stability of the neural network (Brunel, 2000; Vogels et al., 2011). Thus, the GABA_a weights ($w_{i,GABA_a}$) were fourfold the AMPA weights ($w_{i,AMPA}$) because we used a 4:1 ratio between the number of excitatory and inhibitory neurons. In contrast,

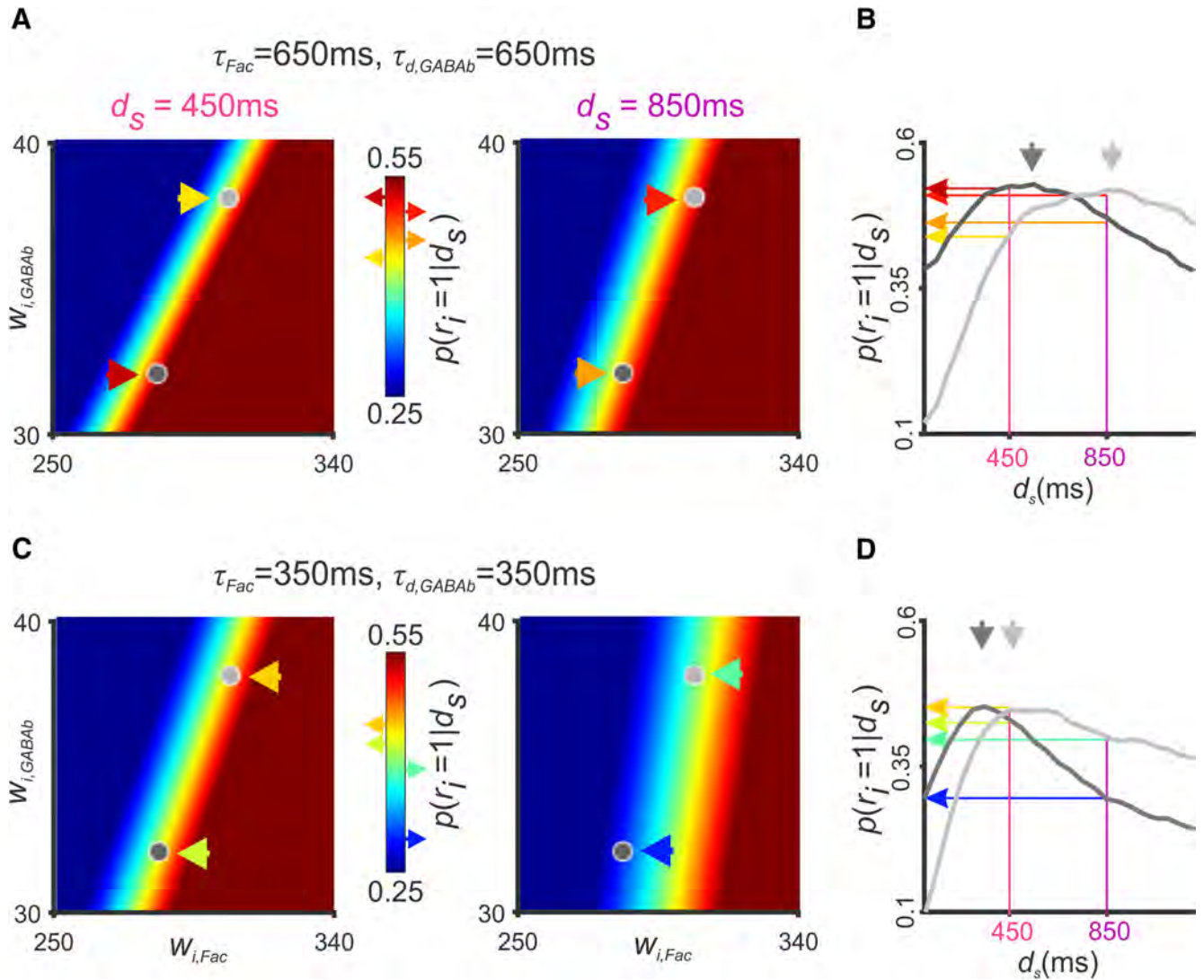


Figure 2. Modulation of the interval-selective responses of the network by the time constants of the synaptic currents. **A**, The interval-selectivity depended on the balance of weights of the paired-pulse facilitation $w_{i,Fac}$ and the slow GABA_B $w_{i,GABA_B}$. The color gradient depicts the probability of a neuronal response to the d_s durations of 450 ms (left, magenta) and 850 ms (right, purple) during S_{o2} as a function of $w_{i,Fac}$ (abscissa) and $w_{i,GABA_B}$ (ordinate), using the decay time constants of $\tau_{Fac} = 650$ ms and $\tau_{d,GABA_B} = 650$ ms. **B**, The interval-tuning functions of two neurons (dark and light gray functions) in the network that changed their response as a function of d_s . The magenta and purple vertical lines correspond to the durations of 450 and 850 ms, which are associated with a $p(r_j = 1 | d_s)$ shown as horizontal arrows with a color code depicted in the color bar in **A**. Note the preferred duration of the neurons (543 ms dark gray, 871 ms light gray) depends on their balance of weights shown as dots with the corresponding color in the maps of **A**. **C**, The interval-selectivity also changed as a function of the time constants of the synaptic currents. At $\tau_{Fac} = 350$ ms $\tau_{d,GABA_B} = 350$ ms and the response probability weight maps are shifted to the right with respect to **A**. **D**, The interval tuning functions of the two cells in **B** were shifted to the left, showing now a preferred duration of 337 ms (dark gray) and 464 ms (light gray).

the driving $w_{i,Fac}$ and $w_{i,GABA_B}$ were randomly distributed (Fig. 2A,C) and were responsible for the selectivity to interval durations and serial-order within the network activity.

Paired-pulse facilitation. The input current I_{Fac} was an AMPA current where the amplitude increased upon the repeated presentation of stimuli. Paired-pulse facilitation changed over time the synaptic efficacy and reflects the history of presynaptic inputs. Facilitation in actual neurons last hundreds of milliseconds and is caused by calcium influx inside the axon terminal after a presynaptic action potential. Thus, I_{Fac} had a progressive amplification for repetitive presynaptic activity, and it was modeled as an increase in transmitter release probability $p(t)$ (Tsodyks et al., 1998). Between presynaptic action potentials, this probability followed the equation:

$$\tau_{Fac} \frac{dp(t)}{dt} = P_0 - p(t), \quad (4)$$

where τ_{Fac} was the time constant and $P_0 = 0.17$ was the stable release probability. In this model, $p(t)$ changed its value immediately after

the appearance of an input action potential following the rule $p \rightarrow p + f_p(1 - p)$ ($f_p = 0.62$). Therefore, the synaptic weight $w_{i,Fac}$ was multiplied by factor $\frac{p}{P_0}$ (Varela et al., 1997; Dayan and Abbott, 2001). Notably, $\tau_{d,GABA_B}$ and τ_{Fac} were the key independent parameters of our analysis.

Neural encoding. Principal component analysis (PCA) was used to reduce the high dimensional activity of the recurrent network activity (Jolliffe, 2002; Figure 3A). Thus, instead of using 800 excitatory time-varying responses, we used the two principal components as the network responses $\mathbf{r}_{PCA} = (r_{PCA1}, r_{PCA2})$. The two principal components explained >40% of the variability across simulations. The PCA was performed on the covariance matrix (800×800) of the excitatory activity of the network using the 2900 observations that corresponded to 100 simulations for each of the 29 d_s . A bivariate normal distribution was fitted to \mathbf{r}_{PCA} to calculate $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ which is the probability of evoking response \mathbf{r}_{PCA} given the stimulus d_s (Fig. 3B, ellipses). Figure 3C shows the gener-

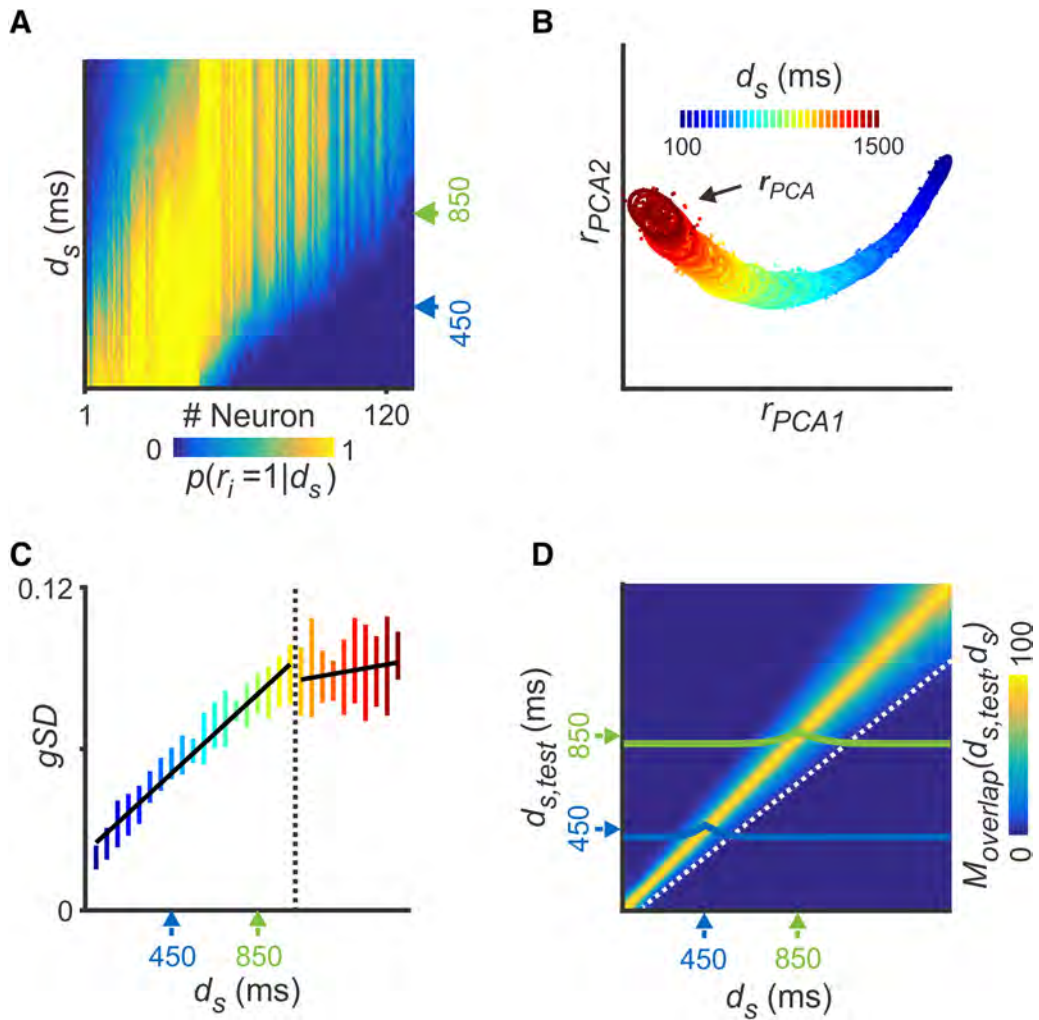


Figure 3. Encoding duration in the neural network. **A**, Excitatory neurons in the network that were selective to duration [minimum MI between neural response $r_i(d_s)$ and d_s was 0.1 bits, from a range between 0 and 1]. Each column is the probability of response induced by stimulus d_s in the second serial order, and the ordinate corresponds to the durations d_s , ranging from 100 to 1500 ms in steps of 50 ms. Neurons that showed interval-selectivity were sorted as a function of their average response to durations, covering a wide range of preferred durations in the population. **B**, PCA was used to determine the encoding of d_s in the network response, which corresponds to $\mathbf{r}_{PCA} = (r_{PCA1}, r_{PCA2})$. Each dot represents a simulation of the network given a stimulus duration d_s (color code). A bivariate normal distribution was fitted for each d_s to compute $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ (ellipses include 90% of distributions). Note the strong interval-selectivity in network activity. **C**, Generalized SD (squared root of the determinant of the covariance matrix) was computed for each d_s . Error bars are the SD over 10 different network simulations. Network followed the scalar property < 1000 ms and reached a plateau after this value. **D**, Matrix $\mathcal{M}_{overlap}(d_s, test; d_s)$ of the percentage of overlap between the $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ ellipses for every $d_s, test$ (ordinate) against d_s (abscissa). Note the increase in the width of the $\mathcal{M}_{overlap}(d_s, test; d_s)$ as a function of $d_s, test$ (distance between the dashed white line and the diagonal).

alized SD [$gSD(d_s)$] for each d_s . The $gSD(d_s)$ is the square root of the determinant of the covariance matrix and is a measure that is directly associated with the area of the ellipse of $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ of Figure 3B. The network activity showed an increase in $gSD(d_s)$ as a function of interval, until d_s reached ~ 1000 ms (Fig. 3C). After this duration, $gSD(d_s)$ was asymptotic. We also measured the percentage of overlap between the $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ ellipses using the adjacent matrix $\mathcal{M}_{overlap}(d_s, test; d_s)$ for every ellipse of $d_s, test$ against d_s . The diagonal of $\mathcal{M}_{overlap}(d_s, test; d_s)$ corresponds to a perfect overlap (100%), because $d_s, test$ and d_s are the same (Fig. 3D). Interestingly, $\mathcal{M}_{overlap}(d_s, test; d_s)$ showed an increase in width as a function of $d_s, test$ (Fig. 3D, dotted line). Based on previous neurophysiological studies we defined $d_s, test$ as 450, 550, 650, 750, or 850 ms (Merchant et al., 2011, 2013b, 2014).

Network decoding. Here, we assumed a normal prior distribution $p(d_s)$ with a mean of 650 ms and SD $\sigma_{prior} = 172$ ms (Fig. 4B). This prior created a clear bias property on the constant error that was difficult to obtain from a uniform prior. Indeed, the mean at 650 ms produced an indifference value close to 650 ms. Bayesian inference uses the posterior probability $p(d_s | \mathbf{r}_{PCA})$ for optimal decoding. This can be estimated using likelihood probability $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ (Fig. 3B), prior distribution $p(d_s)$, and Bayes' theorem:

$$p(d_s | \mathbf{r}_{PCA}) = \frac{p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)p(d_s)}{p(\mathbf{r}_{PCA})}. \tag{5}$$

In this study, we calculated the Bayes least square decoded estimator (d_e), a scalar that was dependent on a particular \mathbf{r}_{PCA} . In fact, d_e was computed as the mean of the posterior probability $p(d_s | \mathbf{r}_{PCA})$.

Because d_e was a deterministic function of \mathbf{r}_{PCA} [$d_e = f(\mathbf{r}_{PCA})$], then $p(d_e | \mathbf{r}_{PCA}) = \delta(d_e - f(\mathbf{r}_{PCA}))$, which is a Dirac function. Instead of using the Dirac distribution, which is difficult to calculate numerically, we used a normal distribution with mean $f(\mathbf{r}_{PCA})$ and small SD (5 ms), as follows:

$$p(d_e | \mathbf{r}_{PCA}) = N(d_e, f(\mathbf{r}_{PCA}), 5ms). \tag{6}$$

Finally, we calculated the conditional probability of evoking the duration d_e given that tested duration $d_s, test$ was presented (Fig. 4A). This probability depends on population response \mathbf{r}_{PCA} ; nevertheless, we removed the dependence of the response by marginalization:

$$p(d_e | d_s, test) = \int p(d_e | \mathbf{r}_{PCA}) p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s, test) d\mathbf{r}_{PCA1} d\mathbf{r}_{PCA2}. \tag{7}$$

Then, we substituted Equation 6 on Equation 7 and obtained the relation:

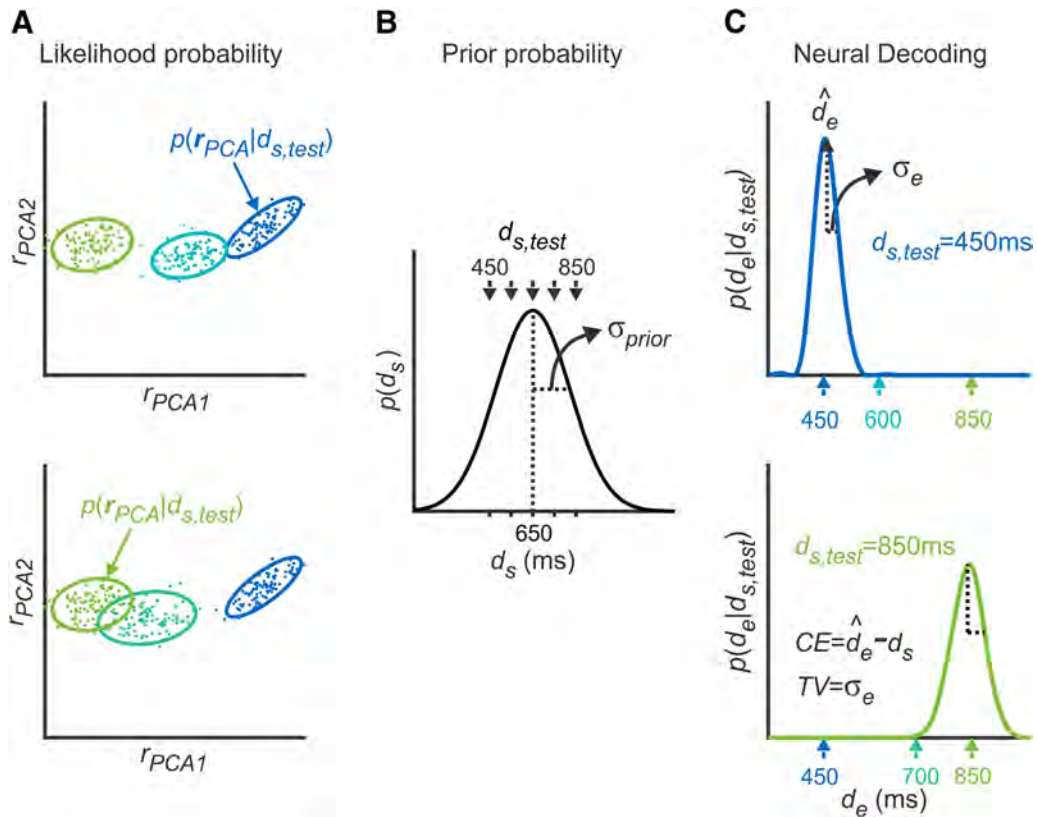


Figure 4. Decoding duration. **A**, Likelihood probabilities $p(r_{PCA} | d_s)$ showed an overlapping that depended on the difference between durations d_s [blue (450 ms) vs light blue (600 ms) or green (850 ms) on top, and green (850 ms) vs light green (700 ms) or blue (450 ms) at the bottom]. **B**, Five test intervals were analyzed ($d_{s, test} = 450, 550, 650, 750$ and 850 ms; black arrows), thus, a normal prior distribution $p(d_s)$ (mean 650 ms and SDs $\sigma_{prior} = 172$ ms) was used to cover the range of tested durations and induce the bias property on the constant error. **C**, The marginal probability $p(d_e | d_{s, test})$ was computed from the encoding $p(r_{PCA} | d_{s, test})$ and decoding $p(d_e | r_{PCA})$. The $p(d_e | r_{PCA})$ was calculated using the Bayes theorem and the prior probability $p(d_s)$. The mean (\hat{d}_e) and SD (σ_e) of $p(d_e | d_{s, test})$ were used to calculate the key dependent parameters: constant error $CE = \hat{d}_e - d_{s, test}$ and temporal variability $TV = \sigma_e$. Note that the $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test} | d_s)$ increased as a function of $d_{s, test}$ (Figs. 4A, 3D); namely, $p(d_e | d_{s, test})$ showed a larger overlap between $d_{s, test} = 850$ ms against $d_s = 700$ ms (**A**, bottom, green and light green curves, respectively) than the overlap between the $d_{s, test} = 450$ ms against $d_s = 600$ ms (**A**, top, blue and light blue curves, respectively). Accordingly, the distribution $p(d_e | d_{s, test})$ showed a larger width for $d_{s, test} = 850$ ms (green distribution) than $d_{s, test} = 450$ ms (blue distribution).

$$p(d_e | d_{s, test}) = \iint N(d_e, f(r_{PCA}, 5ms)) p(r_{PCA} | d_{s, test}) dr_{PCA1} dr_{PCA2}. \quad (8)$$

The decoded mean \hat{d}_e and SD σ_e of the decoder density $p(d_e | d_{s, test})$ were used as the key dependent parameters in the present study. Indeed, the classical psychometric parameters of constant error and temporal variability correspond to the bias $CE(d_{s, test}) = \hat{d}_e - d_{s, test}$ and SD $TV(d_{s, test}) = \sigma_e$, respectively (Fig. 4C).

Mutual information. We computed the mutual information (MI) between the network decoding and the stimuli. It is a measure of the statistical dependency between the behavioral variable, in this case $d_{s, test}$ and a neural response parameter d_e (i.e., the output of the decoder). First, we calculated the joint probability $p(d_e, d_{s, test})$ and $p(d_e)$ using the decoder probability $p(d_e | d_{s, test})$. Then, we calculated MI as follows:

$$MI = \sum_{d_{s, test}} \int_{d_e} p(d_e, d_{s, test}) \log_2 \left(\frac{p(d_e, d_{s, test})}{p(d_e) p(d_{s, test})} \right). \quad (9)$$

Results

Network model

We simulated a neural network of 800 excitatory and 200 inhibitory integrate-and-fire neurons that were sparsely and randomly connected (Fig. 1; see Materials and Methods). The neural response of each neuron was driven by two induced input currents: paired-pulse AMPA facilitation and slow GABA_B inhibition.

Both input currents were time-dependent properties defined by their decay time constants ($\tau_{d, GABA_B}$ and τ_{Fac}), which had postsynaptic effects on network neurons lasting hundreds of milliseconds (Fig. 1B). Within the recurrent network, the cells communicated through AMPA with no paired-pulse plasticity and fast GABA_A currents (Fig. 1C). The induced input currents were modulated by four input pulses separated by a duration d_s (100 to 1500 ms). This produced an input stimulus sequence with three serial-order elements (So1, So2, So3; Fig. 1A). The neural selectivity to different d_s was determined by the history of input stimuli in the sequence and balance of weights of the paired-pulse facilitation and GABA_B (Fig. 2). Hence, this is an unsupervised recurrent network whose time selective properties depend on the stimulus history and the equilibrium between induced slow excitatory and inhibitory currents. In contrast, the responses to the first stimulus were independent of d_s because they were not shaped by slow synaptic currents and paired-pulse synaptic plasticity. Consequently, we focused on cell responses triggered by the last three stimuli in the input sequence. The neural response $r_i(d_s)$ of each neuron i was 1 when at least one action potential was fired within the first 20 ms after each stimulus, and 0 otherwise (Fig. 1D).

Neurons in the network showed differences in their average response across the spectrum of d_s , because the balance between synaptic weights that undergo paired-pulse facilitation and GABA_B generates temporal selectivity (Buonomano, 2000). In fact, the

response of excitatory neurons to temporal stimuli changed as a function of these synaptic weights. The color gradients shown in Figure 2A correspond to the probability of a neuronal response during So_2 as a function of $w_{i, Fac}$ (abscissa) and $w_{i, GABAB}$ (ordinate), using the decay time constants of $\tau_{Fac} = 650$ ms and $\tau_{d, GABAB} = 650$ ms. It is evident that the response map is shifted to the right and has a larger slope for a d_s of 850 ms (Fig. 2A, right, purple) than 450 ms (Fig. 2A, left, magenta). Consequently, the dark gray dots at the bottom of these response maps correspond to a neuron whose combination of weights generate a tuning function with a short-preferred interval, whereas the light gray dots at the top correspond to another neuron with a long-preferred interval (Fig. 2B). The neural network included neurons covering a wide range of $w_{i, Fac}$ and $w_{i, GABAB}$ and hence, showing an extensive range of preferred durations (Fig. 3A, B). These simulations suggest that artificial neural circuits were capable of encoding temporal information as recorded in the medial premotor cortex (Merchant et al., 2013b). In addition, the interval-selectivity also changed as a function of the time constants of the synaptic currents. At $\tau_{Fac} = 350$ ms and $\tau_{d, GABAB} = 350$ ms the response probability weight maps showed a shift to the right and an increase in slope (Fig. 2C). This shift is accompanied by a change in the preferred interval of the neurons in the network. For example, the tuning functions of the two cells in Figure 2B were shifted to the left when the time constants of the long-lasting currents are smaller (Fig. 2D) and in general, the width of the tuning functions of interval selective neurons had the tendency to increase as a function of preferred interval (Fig. 3A). However, this measure was highly variable across the neurons in the network (data not shown).

The wide range of preferred intervals in the network was a basic feature of the model. Nevertheless, our main goal was to compute an estimate of temporal variability and constant error from a decoder density function, which in turn was calculated from the population activity of the network (Fig. 3). Thus, the synaptic underpinnings of the bias and scalar properties were studied using the decoded estimates of temporal variability and constant error across durations.

Bayesian inference was used to compute the decoder density function. First, we characterized the network encoding of duration d_s using the response vector $\mathbf{r} = (r_1, r_2, \dots, r_N)$, where N is the number of excitatory neurons. It has been shown that different behavioral parameters can be encoded in the activity of cell populations (Ma et al., 2006; Naselaris et al., 2006) using a low dimensional representation (Stopfer et al., 2003; Churchland et al., 2012). Here, we found that some of neurons in the network were interval selective; and therefore, we used PCA on the covariance matrix of the excitatory activity of the recurrent network \mathbf{r} across all durations (29 durations \times 100 simulations; see Materials and Methods) to extract the time-related activity from the simulated population responses. In fact, the average response variability explained by the first two principal components $\mathbf{r}_{PCA} = (\mathbf{r}_{PCA1}, \mathbf{r}_{PCA2})$ was $\sim 40\%$ (Fig. 3B). The encoding relationship between d_s and \mathbf{r}_{PCA} was quantified by the conditional probability $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ that is the likelihood probability of observing the response \mathbf{r}_{PCA} given that duration was d_s . In fact, $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ was computed from the bivariate normal distribution of \mathbf{r}_{PCA} for each d_s (Figs. 3B, ellipses, 4A). The variability of neural network responses was determined using the generalized SD [$gSD(d_s)$], which is the square root of the determinant of the covariance matrix of the \mathbf{r}_{PCA} and, therefore, is a measure that is directly associated with the $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ and area of the ellipses of Figure 3B. The network activity showed an increase in $gSD(d_s)$ as a func-

tion of interval, until d_s reached ~ 1000 ms. After this duration, the $gSD(d_s)$ was asymptotic (Fig. 3C). These results support the notion of different neural timing mechanisms for sub and supra-second scale (Grondin, 2012, 2014; Méndez et al., 2017), and suggest an important role of paired-pulse facilitation and slow inhibition in the former time range. In addition, we computed the percentage of overlap between the $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ ellipses using the adjacent matrix $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test}, d_s)$ for all the ellipses of $d_{s, test}$ against d_s . The diagonal corresponds to a perfect overlap because $d_{s, test}$ and d_s are the same. Notably, the width of the overlap in $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test}, d_s)$ increased as a function of $d_{s, test}$ (Fig. 3D, dotted line), with a larger spread for a $d_{s, test} = 850$ ms against surrounding d_s (Fig. 3D, green curve) than for the $d_{s, test} = 450$ ms (Fig. 3D, blue curve).

Then, we performed Bayesian decoding from the population response \mathbf{r}_{PCA} to estimate the duration d_e that evoked this response. Classical Bayesian inference depends on posterior probability $p(d_s | \mathbf{r}_{PCA})$ (Eq. 5), which is the probability that the interval d_s was presented given that the population response \mathbf{r}_{PCA} was recorded. This posterior probability was computed as the product of $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ (Figs. 3B, 4A) by $p(d_s)$, which was the prior probability of (d_s), divided by $p(\mathbf{r}_{PCA})$, that, in turn, was the probability of the population responses across all d_s . The prior probability reflects the knowledge about the occurrence of previous durations, and several studies have successfully used a Gaussian prior distribution to model motor timing across different tasks in humans (Acerbi et al., 2012; Shi et al., 2013). Thus, we used as prior probability a Gaussian distribution with a mean of 650 ms and a SD of $\sigma_{prior} = 173$ ms (Fig. 4B; see the next section for the validation of this σ_{prior}). Given the Bayesian least-squares, d_e was a scalar that was dependent on a particular \mathbf{r}_{PCA} and corresponded to the mean of the posterior probability $p(d_s | \mathbf{r}_{PCA})$ (Fig. 4).

From the scalar decoded value d_e , we calculated the decoder density function $p(d_e | d_{s, test})$, which measures the probability of observing an estimated interval d_e given that the stimulus $d_{s, test}$ was presented (see Materials and Methods; Eq. 8; Fig. 4C). We computed the mean \hat{d}_e and SD σ_e of the decoded density function $p(d_e | d_{s, test})$. Importantly, the decoded constant error was calculated as $CE(d_{s, test}) = \hat{d}_e - d_{s, test}$ and the temporal variability as $TV(d_{s, test}) = \sigma_e$ (Fig. 4C).

d_e was a decoded measure of the \mathbf{r}_{PCA} linked to a specific $d_{s, test}$; however, some responses \mathbf{r}_{PCA} were evoked by adjacent stimuli d_s , corresponding to the overlap of $p(\mathbf{r}_{PCA} | d_s)$ between this specific $d_{s, test}$ and the tested d_s . Thus, the width of decoder density [$TV(d_{s, test})$] depended on the $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test}, d_s)$, because a larger $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test}, d_s)$ produced a larger uncertainty that a particular \mathbf{r}_{PCA} was linked to a $d_{s, test}$. For example, $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test} = 850, d_s = 700)$ (Fig. 4A, bottom) was larger than $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s, test} = 450, d_s = 600)$ (Fig. 4A, top). Therefore, the decoder density of $p(d_e | d_{s, test} = 850)$ (Fig. 4C, green density) was broader than $p(d_e | d_{s, test} = 450)$ (Fig. 4C, blue density).

We systematically measured the effects of the time constants of the slow inhibitory current ($\tau_{d, GABAB}$) and paired-pulse facilitation (τ_{Fac}) on the bias and scalar properties resulting from the decoded behavior of the constant error and temporal variability across d_s , respectively.

Hallmark timing properties in the network

Figure 5A shows the decoder density function $p(d_e | d_{s, test})$ for the different $d_{s, test}$ for the serial order So_2 . Three key features can be extracted from these data. First, the temporal estimator \hat{d}_e was

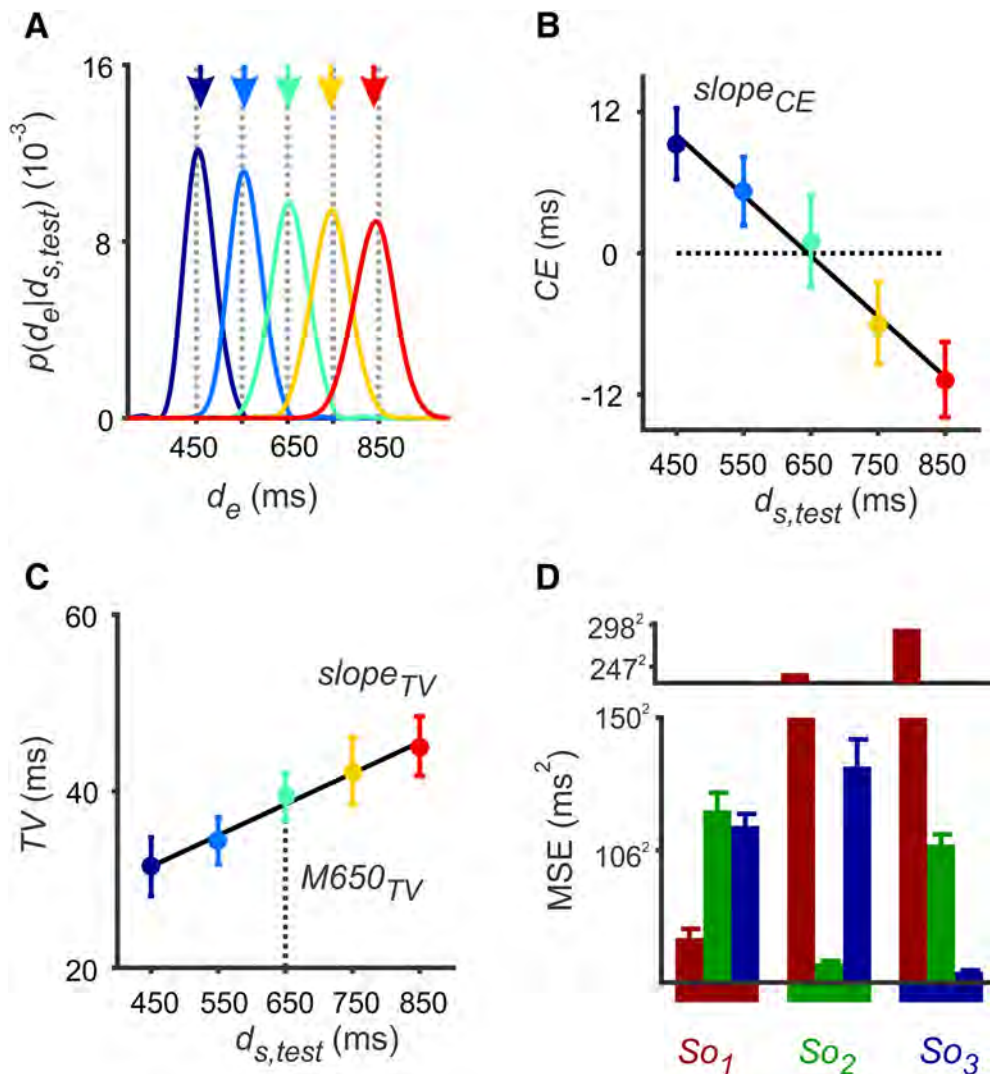


Figure 5. Decoding of time from the network's activity. **A**, The decoder density function $p(d_e | d_{s,test})$ across $d_{s,test}$ and So_2 . Each curve corresponds to the average of 10 different network simulations with a $\tau_{fac} = 650$ ms and a $\tau_{d,GABAB} = 650$ ms. Note the increase in $p(d_e | d_{s,test})$ variability as a function of $d_{s,test}$. **B**, The constant error $CE(d_{s,test})$ plotted as a function of duration for the second serial order in the stimulus sequence. The linear regression corresponds to $CE(d_{s,test}) = M650_{CE} + slope_{CE}(d_{s,test} - 650)$. **C**, Temporal variability $TV(d_{s,test})$ for each $d_{s,test}$ and the linear regression corresponds to $TV(d_{s,test}) = M650_{TV} + slope_{TV}(d_{s,test} - 650)$. Error bars in **B** and **C** are the SD over 10 different network simulations. **D**, The neural network also showed a modulation in decoding interval-selectivity as a function of the serial order of input stimuli. The MSE of the estimated duration d_e was computed for nine combinations of serial order responses (red, So_1 ; green, So_2 ; blue, So_3) for each r_{PCA} (the 3 bars for each So). The results show that the MSE was minimum when $p(r_{PCA} | d_s)$ and r_{PCA} corresponded to the actual So .

tuned to $d_{s,test}$ because of the balance of weights of the paired-pulsed facilitation and GABAB (Fig. 2), which in turn produced systematic changes in network responses for each stimulus d_s (Fig. 3B). Second, \hat{d}_e was overestimated for the short durations and underestimated for longer intervals (Fig. 5A, arrows vs lines). Indeed, as seen in Figure 5B, there was a monotonic decrease in constant error (negative $slope_{CE}$) as a function of duration, and the indifference interval was observed at 650 ms (with intercept $M650_{CE}$ equal to 0 at 650 ms). Therefore, the network decoding followed the bias property observed in psychophysical studies. Last, the temporal variability followed the scalar property of interval timing, namely, there was an increase in variation as a function of $d_{s,test}$ (Fig. 5C), with a positive $slope_{TV}$ and a positive intercept $M650_{TV}$ at 650 ms.

The neural network showed also a response modulation as a function of the serial order of input stimuli. The mean squared error (MSE) of the decoded serial-order reached a minimum when the likelihood $p(r_{PCA} | d_s)$ and decoder $p(d_e | r_{PCA})$ probabil-

ities corresponded to the same serial order (e.g., the MSE of So_1 was minimum when $p(r_{PCA} | d_s)$ and $p(d_e | r_{PCA})$ came from So_1 [right, red] and increased for So_2 [right, green], and So_3 [right, blue]; Fig. 5D). Nevertheless, the bias and scalar properties were similar across So 's. Hence, in the remaining of the paper we focused our analysis on the data from So_2 .

We determined the σ_{prior} of the Gaussian prior distribution that produced the largest mutual information of duration and that optimally generated the scalar and bias properties. Figure 6 shows that a $\sigma_{prior} = 172$ ms (green dotted line) was associated with the largest mutual information (Fig. 6D), and produced a decoded constant error and temporal variability across $d_{s,test}$ that robustly followed the bias and scalar properties (Fig. 6B,C, respectively). Indeed, from the linear fits of Figure 6B on the constant error as a function of $d_{s,test}$ we extracted the slope ($slope_{CE}$) and the intercept at 650 ms ($M650_{CE}$) across σ_{priors} to build Figure 6E, which defines four quadrants. This Figure demonstrates that an increase in σ_{prior} produced both an increase of $slope_{CE}$ and a

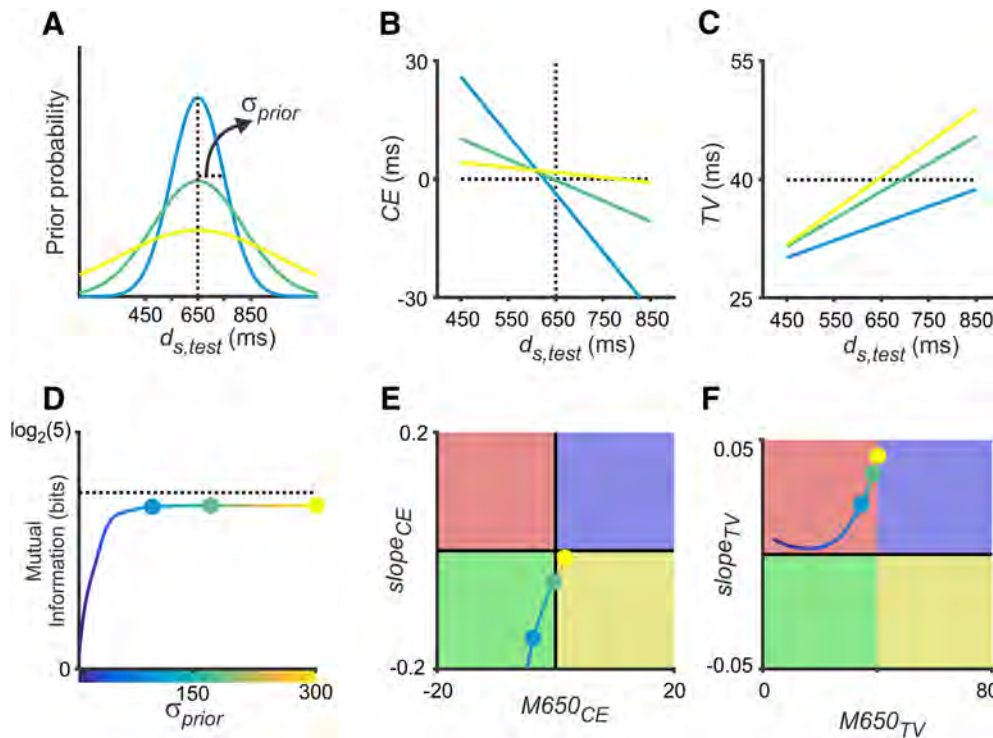


Figure 6. The effects of the Prior probability. **A**, The decoded interval depended on the prior distribution. $p(d_e)$ was normal distribution with a mean 650 ms and SDs σ_{prior} (**D**, bottom, color code). **B**, Constant error (CE) decreased and (**C**) temporal variability (TV) increased as a function of $d_{s,test}$, but the rate of decrease or increase depended on σ_{prior} . **D**, The mutual information between d_e and $d_{s,test}$ increased as a function of σ_{prior} and had a maximum at a value of 172 ms (green dot). Dashed line corresponds to mutual information between network response r_{PCA} and $d_{s,test}$. **E**, Slope ($slope_{CE}$) and constant ($M650_{CE}$) for the linear regression of CE as a function of d_e ($CE(d_{s,test}) = M650_{CE} + slope_{CE}(d_{s,test} - 650)$). Each color dot corresponds to different σ_{prior} value in **D**. Four sectors on the $slope_{CE}$ - $M650_{CE}$ plane were defined using the combinations of positive or negative values for $slope_{CE}$ and $M650_{CE}$. **F**, Slope ($slope_{TV}$) and constant ($M650_{TV}$) for the linear regression of temporal variability [$TV(d_{s,test}) = M650_{TV} + slope_{TV}(d_{s,test} - 650)$]. The same four sectors in **E** were defined using $M650_{TV}$ and $slope_{TV}$.

drift of $M650_{CE}$ from negative to positive values, acquiring a value of zero (which is the indifference interval) close to $\sigma_{prior} = 172$ ms (green point). With this σ_{prior} the magnitude of the constant error and temporal variability as a function $d_{s,test}$ is similar to what we found empirically in previous studies (Zarco et al., 2009; Donnet et al., 2014). Note that a small σ_{prior} did not produce a perfect alignment of constant error ~ 650 ms, suggesting that not only normal prior distribution but also the neural network population activity determined the bias alignment as a function of d_s . Similarly, Figure 6F shows the four quadrants resulting from plotting the $slope_{TV}$ against the intercept $M650_{TV}$ at 650 ms. In this case, the increase in σ_{prior} produced an increase in both the $slope_{TV}$ of the scalar property and the intercept $M650_{TV}$. It is important to notice that the σ_{prior} in the Bayesian decoding modified the slope of the scalar property (Fig. 6C).

Overall the scalar property depended on both the likelihood probability that was associated with the representation of duration in the activity of the neural network and the prior probability of the decoding. However, two features of the likelihood probability had a substantial impact on the decoded temporal variability $TV(d_{s,test})$: the generalized SD $gSD(d_{s,test})$ (Fig. 3C, Pearson correlation: TV vs gSD , $r = 0.23$, $p < 0.0001$) and, more importantly, the percentage of overlap between the $p(r_{PCA}|d_s)$ ellipses, corresponding to $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$ [Figs. 3D, 4A, C; Pearson correlation: TV vs $\int_{d_s} \mathcal{M}_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$, $r = 0.95$, $p < 0.0001$].

Synaptic effects

The properties of the decoder density function $p(d_e|d_{s,test})$ depend on the time-varying input synaptic currents. Hence, we changed the temporal dynamics of I_{Fac} and I_{GABAb} so that their decay time

constants ($\tau_{d,GABAb}$ and τ_{Fac}) varied from 50 to 1000 ms (Benardo, 1994; Markram et al., 1998). We investigated how the decay time constants affected time accuracy and precision for different durations. For this purpose, we characterized how the slopes and intercepts of constant error and temporal variability, with respect to $d_{s,test}$ varied as a function of network parameters. Figure 7A shows $M650_{CE}$ and $slope_{CE}$ values across time constants. The bias property corresponds to negative $slope_{CE}$ (Fig. 7A, inset, light green and yellow regions). There is a wide range of values of τ_{Fac} and $\tau_{d,GABAb}$ where the bias property was satisfied because the mean of the decoding prior distributions is 650 ms. However, there is a sector with low τ_{Fac} where the $slope_{CE}$ was positive and that did not follow the bias property (inset, red and blue regions). On the other hand, Figure 7B shows the $M650_{TV}$ and $slope_{TV}$ values across time constants. The blue and red regions located mainly along the diagonal of Figure 7B are associated with positive $slope_{TV}$; hence, they are the sectors where the scalar property was followed (Fig. 7B, inset, light red and blue regions). The gray shadow regions in Figure 7, A and B, show the combinations of decay constants associated with no linear relation between the constant error or the temporal variability as a function of $d_{s,test}$. Last, we used mutual information as a global measure of information about duration $d_{s,test}$ contained in the decoder. Because we used five different values for $d_{s,test}$ mutual information close to $\log_2(5)$ indicated that d_e was strongly dependent on stimulus duration, whereas mutual information close to $\log_2(1)$ implied random decoding with no interval-selectivity. Figure 5C shows mutual information as a function of $\tau_{d,GABAb}$ and τ_{Fac} . It increased monotonically as a function of the time constants, although it reached asymptotic values at large and similar $\tau_{d,GABAb}$ and τ_{Fac} .

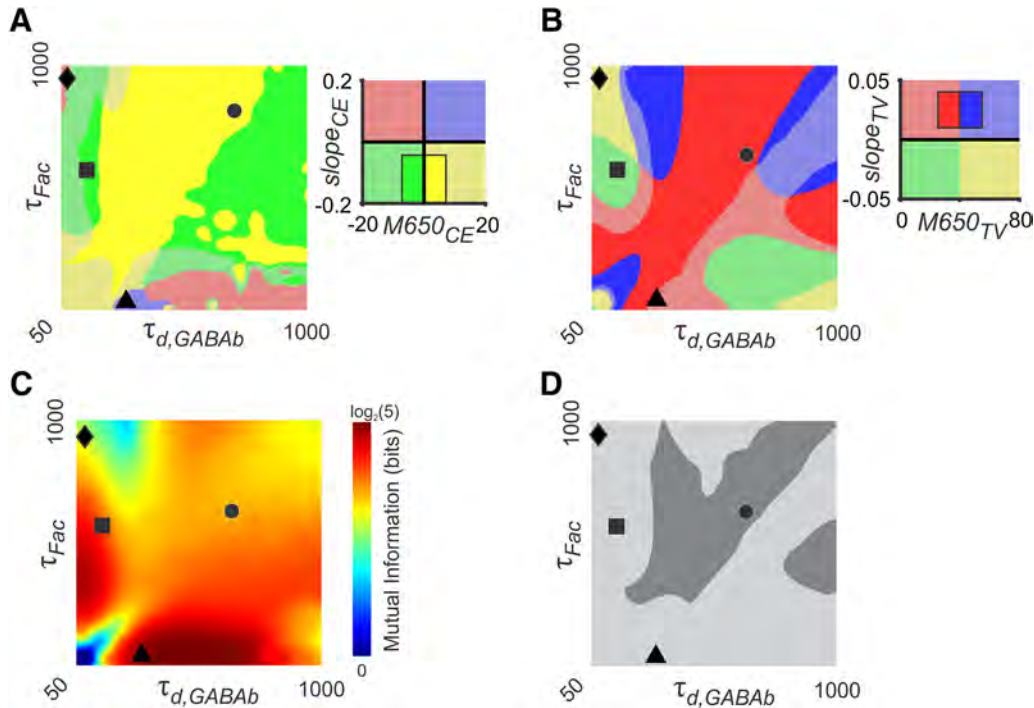


Figure 7. Synaptic effects. Effects of the time constants τ_{Fac} (ordinate) and $\tau_{d,GABAb}$ (abscissa) on the constant error (**A**), temporal variability (**B**), and mutual information (**C**). **A**, The color code corresponds to the four combinations of positive or negative values for $M650_{CE}$ and $slope_{CE}$, as depicted in the inset. The bright green and yellow regions define the combinations of time constants that produced a negative $slope_{CE}$ and, hence, followed the bias properly. **B**, Combinations of positive or negative $slope_{TV}$ and low or large $M650_{TV}$. Note that the bright red and blue regions follow the scalar property, namely, they show a positive $slope_{TV}$ (inset). The gray regions in **A** and **B** correspond to the time constant combinations that showed nonsignificant linear regressions between CE or TV and d_s , respectively. **C**, Mutual information between d_e and $d_{s,test}$; color scale corresponds to the bits of information varying to $\log_2(1)$ to $\log_2(5)$ for the five $d_{s,test}$ values. **D**, The area in dark gray indicates the values of τ_{Fac} and $\tau_{d,GABAb}$ where the bias and scalar properties were satisfied and the linear regression between CE or TV and d_s was significant. The black dot in each panel corresponds to the time constant values used in Figures 5 and 6, whereas the black diamond, square, and triangle correspond to the values used in Figure 8.

Notably, the largest values of mutual information were observed at low $\tau_{d,GABAb}$ and intermediate to high τ_{Fac} as well as at intermediate to high $\tau_{d,GABAb}$ and low τ_{Fac} .

Together, these findings support the notion that interval-selectivity, as well as the bias and scalar properties showed complex relations when generated by a recurrent neural network with long-lasting input currents. Only specific ranges of the decay time constants produced networks with proper duration tuning that also followed the two hallmark properties of interval timing (Fig. 7A,B, insets, bright areas; Fig. 7D, dark area). For example, the area around $\tau_{Fac} = 650$ ms and $\tau_{d,GABAb} = 650$ ms (Fig. 7, black circle in each panel) met these criteria and corresponds to physiological values of these decay constants.

There were combinations of τ_{Fac} and $\tau_{d,GABAb}$ where the bias and/or scalar properties were not met. For example, when $\tau_{Fac} = 100$ ms and $\tau_{d,GABAb} = 300$ ms the decoding followed the scalar but not the bias property (Figs. 7, black triangles, 8C,D, black triangles), whereas with a $\tau_{Fac} = 600$ ms and $\tau_{d,GABAb} = 150$ ms the decoding results followed the bias but not the scalar property (Fig. 7, black squares, 8C,D, black squares). Finally, there is a region around $\tau_{Fac} = 950$ ms and $\tau_{d,GABAb} = 50$ ms where both bias and scalar property were not satisfied (Fig. 7, black diamonds, 8C,D, black diamonds). Two important notions emerge from these findings. First, the prior distribution centered ~ 650 ms induced the bias property in specific ranges of the decay time constants (Fig. 7C). However, there were regions where the constant error did not follow the bias property, suggesting that not only prior distribution but also the activity of the neural network (Fig. 8A) was able to shape the constant error. Second, the increase in width of $\mathcal{M}_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$ is necessary to ob-

serve an increase in temporal variability as a function of d_s (Fig. 8B).

Noise effects

We also determined the effect of noise within the recurrent network on the decoding of duration. The purpose was to determine how the background activity of the network, in combination with the long-lasting synaptic input, modulates the constant error and temporal variability across intervals. We changed the membrane potential V of each neuron with white noise of magnitude σ_N (measured as percentage of threshold V_T ; see Materials and Methods). As expected, larger noise produced a decrease in accuracy, precision, and mutual information (Fig. 9). However, the effects of noise on these parameters had an interaction with the decay time constants of the input currents. Network noise produced an increase in the negative $slope_{CE}$, indicating that the decoding accuracy decreased with noise, although the bias property was held across noise levels (Fig. 9A). Figure 9B shows that the temporal variability increased as a function of noise, and that the slope of the scalar property ($slope_{TV}$) showed an increase as a function of noise. Notably, at large noise levels the temporal variability remained similar across d_s , and therefore, the scalar property was lost. Finally, mutual information decreased asymptotically as a function of noise (Fig. 9C).

Discussion

The present study supports three conclusions. First, recurrent neural networks with time-dependent properties show time-selective responses that can follow the bias and scalar properties of interval timing in the range of hundreds of milliseconds when

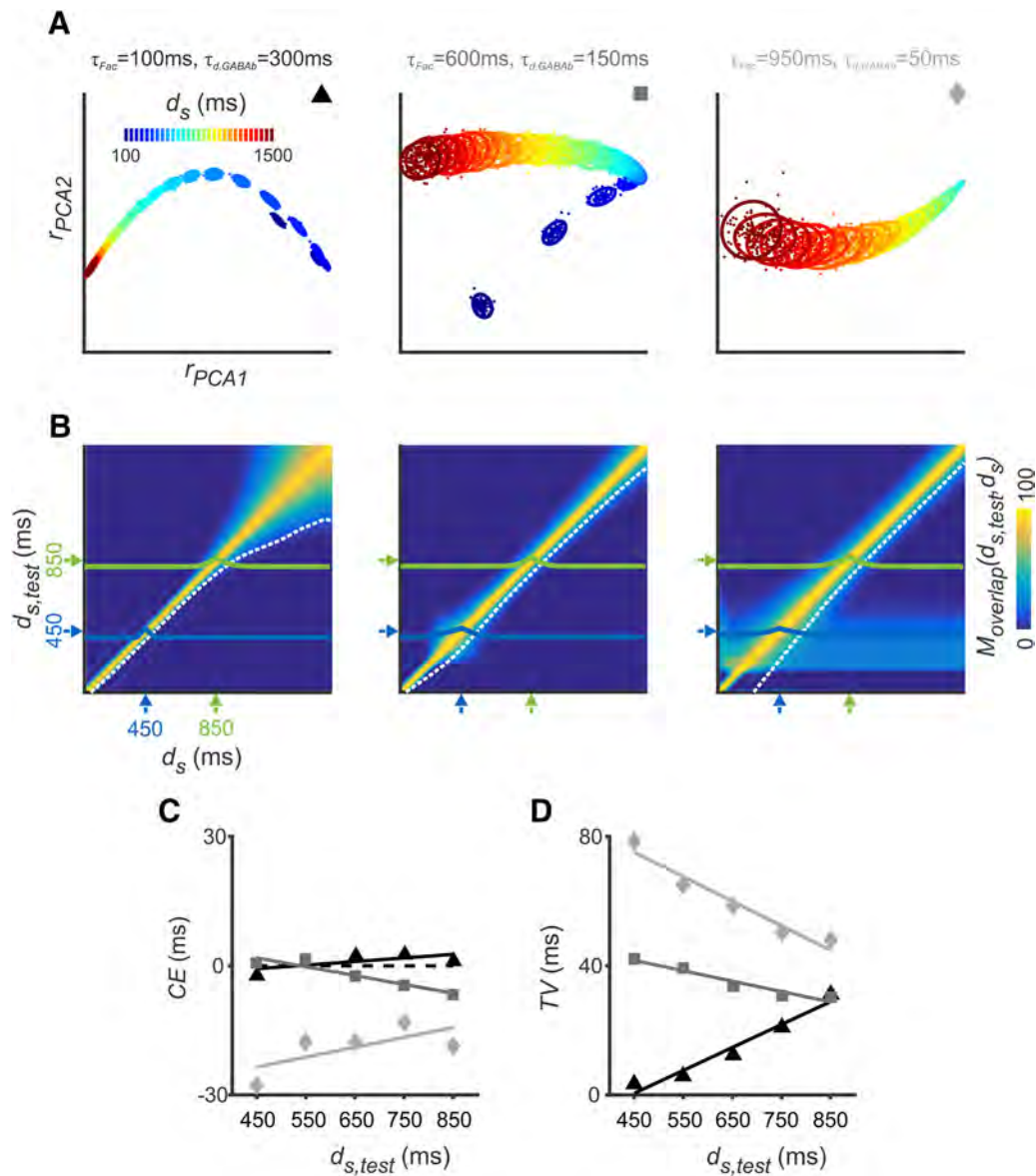


Figure 8. The bias and/or scalar properties were not followed at specific synaptic time constants. **A**, Likelihood probabilities $p(r_{PCA} | d_s)$ across d_s when the scalar but not the bias property was observed (left, $\tau_{Fac} = 100$ ms and a $\tau_{d,GABAb} = 300$ ms, black triangle; **C, D**), when the bias but not the scalar feature was obeyed (center, $\tau_{Fac} = 600$ ms and a $\tau_{d,GABAb} = 150$ ms, gray square), and when both the scalar and bias properties were disrupted (right, $\tau_{Fac} = 950$ ms and a $\tau_{d,GABAb} = 50$ ms, light gray diamond). **B**, $M_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$ matrix for the three conditions in **A**. A $M_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$ between adjacent durations that showed an increase as function of $d_{s,test}$ (dotted line, same notation as in Fig. 3D) produced a temporal variability that followed the scalar property. **C**, Constant error and **D** temporal variability as a function of $d_{s,test}$ for the three time-constant combinations in **A** and **B** (markers depicted in **A**).

read by an optimal Bayesian decoder. Second, interval-selectivity, accuracy, and precision showed complex behaviors as a function of the decay time constants of the modeled synaptic properties, suggesting that the constant error and the temporal variability, present in numerous species and timing tasks, depend on specific combinations of time constants for paired-pulse facilitation and GABA_B. Finally, the increase in the variability of cell membrane potential (i.e., noise) of the recurrent network produced a generalized decrease in mutual information, accuracy, and precision of temporal processing. At large noise levels the scalar property is lost.

Several neurocomputational models have been implemented to describe the main operations behind temporal processing in the subsecond scale. These models include ramping activity (Durstewitz, 2003; Miller et al., 2003; Méndez et al., 2014), drift diffusion (Simen et al., 2011; Merchant and Averbeck, 2017), synfire chains (Bienenstock, 1995; Hass et al., 2008), neural oscil-

lators (Treisman, 1963; Medina et al., 2000; Matell and Meck, 2004; Merchant and Bartolo, 2018), coincidence detectors (Karmarkar and Buonomano, 2002; Matell and Meck, 2004), and state-dependent networks (Buonomano, 2000; Karmarkar and Buonomano, 2007; Hardy and Buonomano, 2018). Most of them implicitly or explicitly produce time selective responses and can replicate the scalar property of interval timing. However, none of the previous models were designed to reproduce, as a whole, the neural selectivity to durations, as well as the bias and the scalar properties (Hass and Durstewitz, 2014; Addyman et al., 2016). We accomplished this by using recurrent neural networks that simulated time-varying synaptic properties and membrane potential noise variations and then using Bayesian inference to optimally decode the activity of the network.

The scalar property is a hallmark of temporal processing and had an enormous impact on the study of the psychophysical and

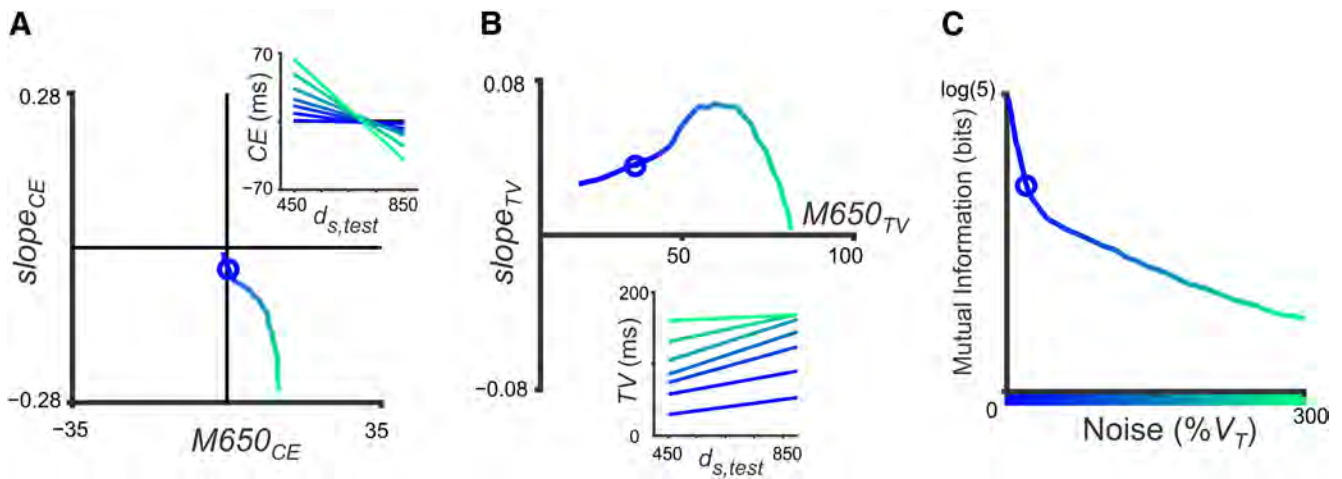


Figure 9. Noise effects. Constant error (A), SD (B), and mutual information (C) as a function of noise level (Eq. 1, N) in a recurrent network with a $\tau_{fac} = 650$ ms and a $\tau_{d,GABA_B} = 650$ ms. Note that at large levels of noise there was an increase in the constant error, especially at low durations (A, inset). In addition, as the noise increased there was a systematic increment in temporal variability accompanied by an increase in $slope_{TV}$ (B, inset). However, at the largest levels of network noise the scalar property was lost (B, green lines), and the mutual information for $d_{s,test}$ was low and no interval-selectivity was observed in the network responses (C). The color scale in C corresponds to the amount of network noise measured as percentage of V_T (normalized membrane potential; see Materials and Methods). The open blue circle corresponds to the level of noise used in Figures 4–8.

neural basis of interval timing (Gibbon et al., 1997; Grondin, 2001; Merchant et al., 2008b,c; Merchant and Averbeck, 2017). In addition, bias property, also known as the Vierordt's law, has been described since the end of the 19th century (Vierordt, 1868; Woodrow, 1934) and has had a key role in the study of the neurobiology of temporal processing. Thus, the preferred internal interval (Fraisse, 1963), the temporal memory (McAuley and Jones, 2003; Gu and Meck, 2011; Taatgen and van Rijn, 2011), the distribution of the intervals used in an experiment (i.e., global temporal context; Jones and McAuley, 2005; Jazayeri and Shadlen, 2010), and the timing abilities of the subjects (e.g., musicians vs non-musicians; Cicchini et al., 2012) have an important influence on the indifference interval and the slope of the bias property. Both the scalar and bias properties are commonly seen in the temporal performance across tasks and species, and both can be explained using the classical scalar timing model (Treisman, 1963; Gibbon et al., 1997; Grondin, 2001; Shi et al., 2013). From a Bayesian perspective, these properties emerge from the integration of two independent functions: likelihood and prior distribution. A recent study has shown a Bayesian encoding system in V1, where the activity evoked by complex visual stimuli corresponds to the likelihood response, and the spontaneous activity that changes with the animal visual experience represents the prior distribution (Berkes et al., 2011). Using this probabilistic framework, the temporal performance can be explained properly (Jazayeri and Shadlen, 2010; Shi et al., 2013; Gu et al., 2016), although it has been shown that the bias feature is not optimal when a high accuracy is needed, such as in the case of professional drummers reproducing a beat (Cicchini et al., 2012). A previous study successfully used the Bayesian scheme to model time reproduction in humans, although it assumed sensory and motor likelihood functions that were Gaussian and that explicitly followed the scalar property (Jazayeri and Shadlen, 2010; Shi et al., 2013; Roach et al., 2017). In contrast, the present study obtained the likelihood probabilities from the synaptic properties of cells in recurrent neural networks without further assumptions. Indeed, the neural population activity in the network follows the scalar property when the proper long-lasting synaptic constants are used (Figs. 4, 7). However, it is important to mention that we had to include a normal prior distribution to reproduce the change

in timing accuracy as a function of duration, consistent with previous studies on time processing (Acerbi et al., 2012; Shi et al., 2013; Roach et al., 2017). A uniform prior did not generate a robust bias property. Furthermore, the width of the Gaussian prior (σ_{prior}) influenced the slope of the scalar feature. Hence, an optimal reader that has access to this sensory timing information needs to include prior knowledge about the task conditions to reproduce the bias property and modulate the slope of the scalar feature (Ivry and Hazeltine, 1995; Merchant et al., 2008c, 2013a).

Interval tuning occurs early in the processing of sensory stimuli, as in the case of the midbrain for auditory stimuli in the range of tens of milliseconds (10–100 ms; Sayegh et al., 2011). In contrast, the primary auditory cortex (A1) shows cells that are tuned to a wider range of durations (10–500 ms) than the inferior colliculus, suggesting that duration selectivity in A1 results from integration along the time domain across the auditory ascending pathway (He et al., 1997). Conversely, the first node of the visual pathway that shows duration tuned cells is the primary visual cortex or V1, with cells tuned to a range of 50 to 400 ms (Duysens et al., 1996). In these neurophysiological studies, the width of the tuning function does not seem to scale as a function of the interval (A1: He et al., 1997; Fig. 5; V1: Duysens et al., 1996; Figure 4), although no specific analysis were performed to determine the scalar property of neurons. Accordingly, the present study predicts that using an Integrate and Fire recurrent neural network it is difficult to see the scalar property from the tuning curves of individual neurons.

However, at the population level the generalized SD $gSD(d_{s,test})$ (Fig. 3C) and, more importantly, the percentage of overlap between the ellipses [$\mathcal{M}_{overlap}(d_{s,test}, d_s)$], had a large correlation with the decoded scalar property. On the other hand, it has been shown recently that single striatal cells follow the scalar property with a spread in the discharge rate that increases as a function of the onset response latency (Mello et al., 2015). The medial premotor areas also show temporal scaling in their response profile, namely, the responses are stretched or compressed in accordance with the produced interval (Crowe et al., 2014; Wang et al., 2018). Altogether these studies support the idea that temporal processing depends on the top-down reading of sensory timing information and the generation of predictive signals in the

motor system that obey the scalar property (Merchant and de Lafuente, 2014; Merchant and Yarrow, 2016; Petter and Merchant, 2016).

With the model reported here, the two key timing properties showed a complex behavior and could be reproduced simultaneously for a limited set of neural noise magnitudes and decay time constants, which correspond to physiological values. The magnitude of the dynamic synaptic facilitation (Varela et al., 1997; Markram et al., 1998), as well as the slow inhibition due to the activation of GABA_B receptors (Benardo, 1994; Tamás et al., 2003; Wang et al., 2010) in cortical and subcortical areas show time constants that affect the processing of intervals in the scale of hundreds of milliseconds. In addition, the dynamics of both time-dependent properties can be modulated by behavioral experience (Schulz et al., 1994; Misgeld et al., 1995). As far as we know, this is the first modeling study describing how the input synaptic properties of a recurrent network can modulate the accuracy and precision of time processing. Thus, this paper shows that the ability of cortical networks to intrinsically process temporal information and follow the scalar and bias properties depends on reaching decay time constants ~650 ms for paired-pulse facilitation and 650 ms for GABA_B metabotropic receptors, both of which are physiologically meaningful values.

Large neural noise in the recurrent network, which can be linked to the spontaneous activity of cells in the mammalian brain (Shadlen and Newsome, 1994; Amit and Brunel, 1997b; Vogels et al., 2011), produced an asymptotic decrease in mutual information and an increase of constant error and temporal variability. Crucially, at large noise levels the scalar property was lost because the temporal variability was similar across d_s . These findings are consistent with the observation that a subgroup of Parkinson's disease (PD) patients showed an increase in variability and $slope_{TV}$ during a time production task, whereas others lost the scalar property of interval timing (Merchant et al., 2008a; Gu et al., 2016). Hence, the heterogeneity of temporal performance in PD patients can be associated with different magnitudes of damage in the dopaminergic input, which in turn can generate different neuronal noise levels in the corticobasal ganglia circuit, as demonstrated previously (Levy et al., 2000; Timmermann et al., 2003). To end, it is important to notice that we limited the effect of fast recurrent synapses (AMPA and GABA_A) on interval processing on our network. Thus, the reported results were associated to synaptic noise and not to the network recurrence. In further studies we will determine the role of the recurrent connections within the neural network on temporal processing, because it is well known that asynchronous and irregular dynamics within a neural network, due to a complex balance between fast recurrent synapses, is important to induce broad tuning activity in response to the transient input stimuli (Vogels et al., 2011; Hennequin et al., 2017).

In conclusion, learning a timing task may be associated with the appearance of interval tuning, the reaching of particular levels of spontaneous activity, as well as the adoption of specific time constants on paired-pulse synaptic plasticity and slow synaptic currents in cortical or subcortical recurrent circuits. Although the experiments needed to test these hypotheses are technically challenging, our laboratory has already demonstrated interval tuning in cells of the primate medial premotor areas and the putamen during interval production tasks (Merchant et al., 2013b, 2015; Perez et al., 2013; Crowe et al., 2014).

References

- Acerbi L, Wolpert DM, Vijayakumar S (2012) Internal representations of temporal statistics and feedback calibrate motor-sensory interval timing. *PLoS Comput Biol* 8:e1002771. [CrossRef Medline](#)
- Addyman C, French RM, Thomas E (2016) Computational models of interval timing. *Curr Opin Behav Sci* 8:140–146. [CrossRef](#)
- Amit DJ, Brunel N (1997a) Dynamics of a recurrent network of spiking neurons before and following learning. *Netw Comput Neural Syst* 8:373–404. [CrossRef](#)
- Amit DJ, Brunel N (1997b) Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cereb Cortex* 7:237–252. [CrossRef Medline](#)
- Bartolo R, Prado L, Merchant H (2014) Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *J Neurosci* 34:3910–3923. [CrossRef Medline](#)
- Benardo LS (1994) Separate activation of fast and slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortex *in vitro*. *J Physiol* 476:203–215. [CrossRef Medline](#)
- Berkes P, Orbán G, Lengyel M, Fiser J (2011) Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science* 331:83–87. [CrossRef Medline](#)
- Bienenstock E (1995) A model of neocortex. *Netw Comput Neural Syst* 6:179–224. [CrossRef](#)
- Brunel N (2000) Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *J Comput Neurosci* 8:183–208. [CrossRef Medline](#)
- Brunel N, van Rossum MC (2007) Lapicque's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. *Biol Cybern* 97:337–339. [CrossRef Medline](#)
- Buonomano DV (2000) Decoding temporal information: a model based on short-term synaptic plasticity. *J Neurosci* 20:1129–1141. [Medline](#)
- Buonomano DV, Merzenich MM (1998) Net interaction between different forms of short-term synaptic plasticity and slow-IPSPs in the hippocampus and auditory cortex. *J Neurophysiol* 80:1765–1774. [CrossRef Medline](#)
- Churchland MM, Cunningham JP, Kaufman MT, Foster JD, Nuyujukian P, Ryu SI, Shenoy KV (2012) Neural population dynamics during reaching. *Nature* 487:51–56. [CrossRef Medline](#)
- Cicchini GM, Arrighi R, Cecchetti L, Giusti M, Burr DC (2012) Optimal encoding of interval timing in expert percussionists. *J Neurosci* 32:1056–1060. [CrossRef Medline](#)
- Crowe DA, Zarco W, Bartolo R, Merchant H (2014) Dynamic representation of the temporal and sequential structure of rhythmic movements in the primate medial premotor cortex. *J Neurosci* 34:11972–11983. [CrossRef Medline](#)
- Dayan P, Abbott LF (2001) *Theoretical neuroscience*. Cambridge, MA: MIT.
- Destexhe A, Mainen ZF, Sejnowski TJ (1994) Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci* 1:195–230. [CrossRef Medline](#)
- Donnet S, Bartolo R, Fernandes JM, Cunha JP, Prado L, Merchant H (2014) Monkeys time their pauses of movement and not their movement-kinematics during a synchronization-continuation rhythmic task. *J Neurophysiol* 111:2138–2149. [CrossRef Medline](#)
- Durstewitz D (2003) Self-organizing neural integrator predicts interval times through climbing activity. *J Neurosci* 23:5342–5353. [Medline](#)
- Duysens J, Schaafsma SJ, Orban GA (1996) Cortical off response tuning for stimulus duration. *Vision Res* 36:3243–3251. [CrossRef Medline](#)
- Fraisse P (1963) *The psychology of time*. New York, NY: Harper & Row.
- García-Garibay O, Cadena-Valencia J, Merchant H, de Lafuente V (2016) Monkeys share the human ability to internally maintain a temporal rhythm. *Front Psychol* 7:1971. [CrossRef Medline](#)
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel C (1997) Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7:170–184. [CrossRef Medline](#)
- Grondin S (2001) From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychol Bull* 127:22–44. [CrossRef Medline](#)
- Grondin S (2012) Violation of the scalar property for time perception between 1 and 2 seconds: evidence from interval discrimination, reproduction, and categorization. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 38:880–890. [CrossRef Medline](#)

- Grondin S (2014) About the (non) scalar property for time perception. *Adv Exp Med Biol* 829:17–32. [CrossRef Medline](#)
- Gu BM, Meck WH (2011) New perspectives on Vierordt's law: memory-mixing in ordinal temporal comparison tasks. In: *Multidisciplinary aspects of time and time perception* (Vatakis A, Esposito A, Giagkou M, Cummins F, Papadelis G, eds), pp. 67–78. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gu BM, Cheng RK, Yin B, Meck WH (2011) Quinpirole-induced sensitization to noisy/sparse periodic input: temporal synchronization as a component of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience* 179:143–150. [CrossRef Medline](#)
- Gu BM, Jurkowski AJ, Shi Z, Meck WH (2016) Bayesian optimization of interval timing and biases in temporal memory as a function of temporal context, feedback, and dopamine levels in young, aged and Parkinson's disease patients. *Timing Time Percept* 4:315–342. [CrossRef](#)
- Hardy NF, Buonomano DV (2018) Encoding time in feedforward trajectories of a recurrent neural network model. *Neural Comput* 30:378–396. [CrossRef Medline](#)
- Hass J, Durstewitz D (2014) Neurocomputational models of time perception. *Adv Exp Med Biol* 829:49–71. [CrossRef Medline](#)
- Hass J, Blaschke S, Rammesayer T, Herrmann JM (2008) A neurocomputational model for optimal temporal processing. *J Comput Neurosci* 25:449–464. [CrossRef Medline](#)
- He J, Hashikawa T, Ojima H, Kinouchi Y (1997) Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J Neurosci* 17:2615–2625. [Medline](#)
- Hennequin G, Agnes EJ, Vogels TP (2017) Inhibitory plasticity: balance, control, and codependence. *Annu Rev Neurosci* 40:557–579. [CrossRef Medline](#)
- Ivry RB, Hazeltine RE (1995) Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:3–18. [CrossRef Medline](#)
- Jazayeri M, Shadlen MN (2010) Temporal context calibrates interval timing. *Nat Neurosci* 13:1020–1026. [CrossRef Medline](#)
- Jolliffe I (2002) *Principal component analysis*. New York: Springer.
- Jones MR, McAuley JD (2005) Time judgments in global temporal contexts. *Percept Psychophys* 67:398–417. [CrossRef Medline](#)
- Karmarkar UR, Buonomano DV (2002) A model of spike-timing dependent plasticity: one or two coincidence detectors? *J Neurophysiol* 88:507–513. [CrossRef Medline](#)
- Karmarkar UR, Buonomano DV (2007) Timing in the absence of clocks: encoding time in neural network states. *Neuron* 53:427–438. [CrossRef Medline](#)
- Laje R, Buonomano DV (2013) Robust timing and motor patterns by taming chaos in recurrent neural networks. *Nat Neurosci* 16:925–933. [CrossRef Medline](#)
- Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO (2000) High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 20:7766–7775. [Medline](#)
- Ma WJ, Beck JM, Latham PE, Pouget A (2006) Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nat Neurosci* 9:1432–1438. [CrossRef Medline](#)
- Markram H, Wang Y, Tsodyks M (1998) Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:5323–5328. [CrossRef Medline](#)
- Matell MS, Meck WH (2004) Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Brain Res Cogn Brain Res* 21:139–170. [CrossRef Medline](#)
- McAuley JD, Jones MR (2003) Modeling effects of rhythmic context on perceived duration: a comparison of interval and entrainment approaches to short-interval timing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 29:1102–1125. [CrossRef Medline](#)
- Medina JF, Garcia KS, Nores WL, Taylor NM, Mauk MD (2000) Timing mechanisms in the cerebellum: testing predictions of a large-scale computer simulation. *J Neurosci* 20:5516–5525. [Medline](#)
- Mello GB, Soares S, Paton JJ (2015) A scalable population code for time in the striatum. *Curr Biol* 25:1113–1122. [CrossRef Medline](#)
- Mendez JC, Prado L, Mendoza G, Merchant H (2011) Temporal and spatial categorization in human and non-human primates. *Front Integr Neurosci* 5:50. [CrossRef Medline](#)
- Méndez JC, Pérez O, Prado L, Merchant H (2014) Linking perception, cognition, and action: psychophysical observations and neural network modelling. *PLoS One* 9:e102553. [CrossRef Medline](#)
- Méndez JC, Rocchi L, Jahanshahi M, Rothwell J, Merchant H (2017) Probing the timing network: a continuous theta burst stimulation study of temporal categorization. *Neuroscience* 356:167–175. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Averbeck BB (2017) The computational and neural basis of rhythmic timing in medial premotor cortex. *J Neurosci* 37:4552–4564. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Bartolo R (2018) Primate beta oscillations and rhythmic behaviors. *J Neural Transm* 125:461–470. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, de Lafuente V (2014) Introduction to the neurobiology of interval timing. *Adv Exp Med Biol* 829:1–13. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Yarrow K (2016) How the motor system both encodes and influences our sense of time. *Curr Opin Behav Sci* 8:22–27. [CrossRef](#)
- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P (2008a) Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184:233–248. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Zarco W, Bartolo R, Prado L (2008b) The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS One* 3:e3169. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Zarco W, Prado L (2008c) Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of millisecond range? Evidence from multiple-interval timing tasks. *J Neurophysiol* 99:939–949. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Zarco W, Pérez O, Prado L, Bartolo R (2011) Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19784–19789. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Harrington DL, Meck WH (2013a) Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci* 36:313–336. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Pérez O, Zarco W, Gámez J (2013b) Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *J Neurosci* 33:9082–9096. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Bartolo R, Pérez O, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2014) Neurophysiology of timing in the hundreds of milliseconds: multiple layers of neuronal clocks in the medial premotor areas. *Adv Exp Med Biol* 829:143–154. [CrossRef Medline](#)
- Merchant H, Pérez O, Bartolo R, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2015) Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *Eur J Neurosci* 41:586–602. [CrossRef Medline](#)
- Miller P, Brody CD, Romo R, Wang XJ (2003) A recurrent network model of somatosensory parametric working memory in the prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 13:1208–1218. [CrossRef Medline](#)
- Misgeld U, Bijak M, Jarolimek W (1995) A physiological role for GABA B receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 46:423–462. [CrossRef Medline](#)
- Naselaris T, Merchant H, Amirikian B, Georgopoulos AP (2006) Large-scale organization of preferred directions in the motor cortex: I. motor cortical hyperacuity for forward reaching. *J Neurophysiol* 96:3231–3236. [CrossRef Medline](#)
- Pérez O, Kass RE, Merchant H (2013) Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. *J Neurosci Methods* 212:203–210. [CrossRef Medline](#)
- Petter EA, Merchant H (2016) Temporal processing by intrinsic neural network dynamics. *Timing Time Percept* 4:399–410. [CrossRef](#)
- Roach NW, McGraw PV, Whitaker DJ, Heron J (2017) Generalization of prior information for rapid Bayesian time estimation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:412–417. [CrossRef Medline](#)
- Sayegh R, Aubie B, Faure PA (2011) Duration tuning in the auditory mid-brain of echolocating and non-echolocating vertebrates. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 197:571–583. [CrossRef Medline](#)
- Schulz PE, Cook EP, Johnston D (1994) Changes in paired-pulse facilitation suggest presynaptic involvement in long-term potentiation. *J Neurosci* 14:5325–5337. [Medline](#)
- Shadlen MN, Newsome WT (1994) Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol* 4:569–579. [CrossRef Medline](#)
- Shi Z, Church RM, Meck WH (2013) Bayesian optimization of time perception. *Trends Cogn Sci* 17:556–564. [CrossRef Medline](#)
- Simen P, Balci F, de Souza L, Cohen JD, Holmes P (2011) A model of interval timing by neural integration. *J Neurosci* 31:9238–9253. [CrossRef Medline](#)

- Stopfer M, Jayaraman V, Laurent G (2003) Intensity versus identity coding in an olfactory system. *Neuron* 39:991–1004. [CrossRef Medline](#)
- Taatgen N, van Rijn H (2011) Traces of times past: representations of temporal intervals in memory. *Mem Cognit* 39:1546–1560. [CrossRef Medline](#)
- Tamás G, Lőrincz A, Simon A, Szabadics J (2003) Identified sources and targets of slow inhibition in the neocortex. *Science* 299:1902–1905. [CrossRef Medline](#)
- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A (2003) The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126:199–212. [CrossRef Medline](#)
- Treisman M (1963) Temporal discrimination and the indifference interval: implications for a model of the “internal clock”. *Psychol Monogr* 77:1–31. [CrossRef Medline](#)
- Tsodyks M, Pawelzik K, Markram H (1998) Neural networks with dynamic synapses. *Neural Comput* 10:821–835. [CrossRef Medline](#)
- Varela JA, Sen K, Gibson J, Fost J, Abbott LF, Nelson SB (1997) A quantitative description of short-term plasticity at excitatory synapses in layer 2/3 of rat primary visual cortex. *J Neurosci* 17:7926–7940. [Medline](#)
- Vierordt K (1868) *Der Zeitsinn nach Versuchen*. Tübingen, Germany: H. Laupp.
- Vogels TP, Sprekeler H, Zenke F, Clopath C, Gerstner W (2011) Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks. *Science* 334:1569–1573. [CrossRef Medline](#)
- Wang J, Narain D, Hosseini EA, Jazayeri M (2018) Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nat Neurosci* 21:102–110. [CrossRef Medline](#)
- Wang Y, Neubauer FB, Lüscher HR, Thurley K (2010) GABAB receptor-dependent modulation of network activity in the rat prefrontal cortex *in vitro*. *Eur J Neurosci* 31:1582–1594. [CrossRef Medline](#)
- Woodrow H (1934) The temporal indifference interval determined by the method of mean error. *J Exp Psychol* 17:167–188. [CrossRef](#)
- Zarco W, Merchant H, Prado L, Mendez JC (2009) Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 102:3191–3202. [CrossRef Medline](#)

Discusión

Los resultados del presente estudio apoyan las siguientes conclusiones:

1. Redes neuronales que incluyen propiedades sinápticas prolongadas muestran respuestas selectivas al tiempo y su cuantificación temporal inherente puede seguir tanto la propiedad del sesgo como la propiedad escalar. Esto se logra gracias a la lectura de la respuesta de la red neuronal por un decodificador Bayesiano.
2. La precisión y la exactitud del procesamiento temporal muestran un comportamiento complejo en función de las constantes de decaimiento de las propiedades sinápticas modeladas. Esto sugiere que el error constante y la variabilidad temporal, presente en diferentes tareas de tiempo y en diferentes especies depende de una combinación específica de constantes de tiempo para la facilitación de pulsos parados y para la inhibición lenta debida a GABA_B.
3. El incremento en la variabilidad del potencial de membrana de las neuronas en la red neuronal produce un claro decremento en la cantidad de información temporal, lo que se refleja en un decremento en la precisión y exactitud. Además, la propiedad escalar se pierde para grandes niveles de ruido.

Últimamente, se han desarrollado diferentes modelos neurocomputacionales que describen algunos factores relacionados con el procesamiento del tiempo, por ejemplo, modelos de rampas neuronales (Durstewitz, 2003; Méndez et al., 2014), cascadas neuronales (Mello et al., 2015; Hardy and Buonomano, 2018), osciladores neuronales (Treisman, 1963), detectores de coincidencias (Matell and Meck, 2004) y redes de estado (Karmarkar and Buonomano, 2002). Estos modelos se caracterizan por codificar duraciones de tiempo y en algunos casos replicar la propiedad escalar o la propiedad de sesgo. Sin embargo, desde mi conocimiento, ninguno ha descrito cómo las propiedades neuronales pueden dar forma a la propiedad del sesgo y a la propiedad escalar del procesamiento de información. Por tal motivo, el modelo propuesto aquí, genera respuestas neuronales que son selectivas a duraciones, y que, junto con la codificación de la respuesta global de la red y el decodificador bayesiano, extrae de manera óptima la información de la respuesta de la red neuronal.

La propiedad escalar es una característica principal en el procesamiento de información temporal y ha sido muy grande su impacto en el estudio de la psicofísica y las bases neuronales del procesamiento de tiempo (Gibbon et al., 1997; Grondin,

2001; Merchant et al., 2008c; Merchant and Averbeck, 2017). También la propiedad del sesgo, que fue descrita en el siglo XIX, tiene un rol muy importante en la neurobiología del procesamiento temporal (Vierordt, 1868; Woodrow, 1934). Por ejemplo, el intervalo de indiferencia y la pendiente que define la propiedad del sesgo está afectada por el intervalo interno de preferencia (Fraisse, 1963), la memoria temporal (Gu and Meck, 2011; Taatgen and van Rijn, 2011), la distribución de intervalos usados en el experimento (Jones and McAuley, 2005; Jazayeri and Shadlen, 2010) o las habilidades temporales de los sujetos (Cicchini et al., 2012). La propiedad del sesgo y la propiedad escalar están presentes en tareas de procesamiento temporal en diferentes especies y ambas pueden ser explicadas por el modelo clásico de procesamiento temporal escalar. (Treisman, 1963; Gibbon et al., 1997; Grondin, 2001; Shi et al., 2013).

Desde el enfoque estadístico, la propiedad del sesgo y la propiedad escalar emergen de la integración de dos funciones independientes: la distribución de verosimilitud y la distribución a priori. En este trabajo hemos demostrado que la combinación de estas funciones vía el teorema de Bayes permite explicar de manera consistente el procesamiento temporal. Incluso en casos donde estas propiedades cambian por diferentes factores, por ejemplo, en los bateristas profesionales que requieren de una mayor precisión cuando reproducen un ritmo, la propiedad del sesgo es más precisa (Cicchini et al., 2012).

La probabilidad de verosimilitud $p(\mathbf{r}|s)$ describe cómo el sistema nervioso procesa un estímulo de un paradigma conductual. La manera tradicional de calcular esta probabilidad supone que la respuesta de cada neurona es independiente y sigue una distribución de Poisson. Entonces la probabilidad es la multiplicación de la contribución de las N neuronas en la red. Sin embargo, esto es imposible de calcular para todas las respuestas de la red (2^N si solo hubiera dos posibles respuestas por neurona). En cambio, la codificación de $p(\mathbf{r}|s)$ propuesta aquí, permite reducir la dimensión de la respuesta poblacional a dos componentes principales \mathbf{r}_{PCA} . De esta manera, la probabilidad de verosimilitud es descrita solo en una región del plano cartesiano mediante una distribución normal bivariada, teniendo una visión general de las posibles respuestas de la red.

Adicionalmente, el decodificador Bayesiano es un método que extrae de manera óptima la información proporcionada por la distribución de verosimilitud, es decir, la respuesta de la red neuronal. La inferencia Bayesiana es usada tradicionalmente para estimar el estímulo que evocó una respuesta particular de la red. Pero, la reducción dimensional de la respuesta, propuesta en este trabajo, nos permite muestrear cada respuesta posible de la red neuronal en sus componentes

principales, y junto con la marginalización de esta variable se puede estimar, de manera precisa, la distribución del estimador del modelo. En conclusión, esta metodología de codificación y decodificación neuronal permite calcular de forma óptima y sin necesidad de simulaciones masivas de la red neuronal, la relación entre la producción del tiempo del modelo de red neuronal y el estímulo, es decir, la probabilidad condicional $p(d_s|d)$.

Trabajos previos hacen suposiciones de la distribución de verosimilitud, en particular, algunos estudios suponen explícitamente distribuciones con la propiedad escalar, es decir, la desviación estándar incrementa en función de la duración de tiempo (Jazayeri and Shadlen, 2010; Shi et al., 2013; Roach et al., 2017). En este trabajo, la distribución de verosimilitud es calculada directamente de la respuesta temporal de la red neuronal. Por lo que, sin necesidad de alguna otra suposición, se muestra que la actividad poblacional sigue la propiedad escalar cuando las constantes de tiempo de las propiedades sinápticas modeladas toman valores fisiológicos.

Es importante mencionar que la distribución a priori de las duraciones de tiempo usada en este análisis fue una distribución normal, con la que se pudo reproducir la exactitud del proceso temporal, lo cual coincide con diversos estudios del tiempo (Acerbi et al., 2012; Shi et al., 2013; Roach et al., 2017). Mostramos que la propiedad de sesgo y la propiedad escalar se cumplen para un rango amplio de valores de la desviación estándar en la distribución a priori. Es más, este parámetro provoca cambios en la pendiente en ambas propiedades. Esto apoya la idea de que un lector óptimo de la información temporal sensorial, requiere de un conocimiento previo, dígase la distribución a priori, para poder reproducir estas propiedades (Ivry and Hazeltine, 1995; Merchant et al., 2008b, 2013b).

Sobre las bases neuronales del procesamiento temporal, se ha descrito la sintonización a intervalos de tiempo en diferentes regiones del cerebro incluyendo las áreas premotoras como se describió previamente. Otras regiones son el mesencéfalo que codifica duraciones en el rango de los milisegundos (10-100ms) (Sayegh et al., 2011), la corteza auditiva primaria (A1) muestra neuronas sintonizadas en un amplio rango de duraciones (10-500ms)(He et al., 1997). Lo anterior sugiere que la selectividad a intervalos es producida por la integración de la información temporal mediante las vías ascendentes auditivas. De igual manera en la corteza visual primaria (V1), existen células sintonizadas en el rango de 50 a 500 ms (Duysens et al., 1996). Sin embargo, no es claro que la respuesta neuronal de estas células sintonizadas exhiba la propiedad escalar, es decir, el ancho de la curva de sintonización no se escala respecto al intervalo preferente. De igual

manera, el modelo propuesto en este trabajo no muestra la propiedad escalar en las neuronas integrate and fire. Sin embargo, hemos mostrado que, a nivel poblacional, la variabilidad del procesamiento temporal es escalar, es decir, la desviación estándar generalizada incrementa en función del intervalo y es asintótico para valores superiores a 1000ms. Esta cota estaría apoyando la idea de un mecanismo de procesamiento para la escala de los milisegundos. Sin embargo, este escalamiento de la variabilidad en la respuesta de la red no es suficiente para describir la propiedad escalar del decodificador de esta misma. En cambio, se observó que la respuesta neuronal se empalma para diferentes duraciones, y este empalme es mayor entre duraciones largas que en duraciones cortas. Es decir, el empalme incrementa en función de la duración de tiempo. Esta medida correlaciona con la variabilidad del decodificar de la red, no solo cuando se cumple la propiedad escalar y de sesgo, si no en otras condiciones donde una o las dos propiedades no se cumplen.

La predicción, que nuestro modelo proporciona, de que el incremento en el empalme en función de la duración determina la propiedad escalar, está siendo probada en nuestro grupo de trabajo. Los resultados preliminares muestran este escalamiento de la incertidumbre en una población de neuronas de AMS, y que esta propiedad no es muy clara en el Putamen (Perez and Merchant, 2018a). Este resultado sugiere una especie de jerarquía del procesamiento de información temporal, en la cual el AMS juega un papel relevante.

Una de las grandes ventajas del modelo de red neuronal propuesto aquí es que replica consistentemente las propiedades de sesgo y escalar, y lo hace con parámetros de constantes de tiempo para la facilitación de pulsos pareados y para GABA_B en magnitudes que son fisiológicamente plausibles. Por otro lado, se sabe que las magnitudes temporales de estas propiedades sinápticas en áreas corticales y subcorticales tiene un efecto en el procesamiento de tiempo en la escala de los cientos de milisegundos. Además de que la dinámica temporal puede ser afectada por la experiencia o por alteraciones farmacológicas.

Esto hace al modelo, el primer estudio que describe como las propiedades intrínsecas de las neuronas puede modificar la precisión y exactitud del procesamiento de tiempo. En particular, se probó que la propiedad escalar y de sesgo se cumplen para constantes de decaimiento de 650 ms para la Facilitación y GABA_B, ambas fisiológicamente plausibles.

Por último, a niveles altos de ruido, que puede ser asociado a la actividad espontánea vista en neuronas de mamíferos, se muestra un decremento en la cantidad de información temporal y un incremento en el error y la variabilidad

temporal. Más importante, para niveles altos de ruido la propiedad escalar no está presente, ya que la alta variabilidad es similar entre duraciones de tiempo. Este punto es importante, ya que se ha visto que pacientes con la enfermedad de Parkinson muestran un claro incremento en la variabilidad temporal (Merchant et al., 2008a; Gu et al., 2016). Más aún, la enfermedad está asociada con un daño en la entrada dopaminérgica, lo que produce diferentes niveles de ruido en el circuito cortico-ganglios basales. (Levy et al., 2000; Timmermann et al., 2003). Por último, dado que la propiedad del empalme es más clara en AMS que en el Putamen del mono (Perez and Merchant, 2018a), nuestra siguiente pregunta a contestar es si en los pacientes con la enfermedad de Parkinson es afectada la estimación o la ejecución de esta estimación del tiempo. Para responder esta pregunta, hemos implementado un modelo de inferencia bayesiana, que incluye tres componentes: sensor, memoria y ejecución. Este modelo replica la conducta de 19 pacientes con Parkinson (Merchant et al., 2008a) y los datos preliminares sugieren una compleja relación entre como se censa y como se ejecuta la información de tiempo.

Conclusiones

En este trabajo se propone que para aprender una tarea que involucre un procesamiento de tiempo y que se cumplan la propiedad de sesgo y la propiedad escalar se requiere de diferentes factores como la sintonización a duraciones de tiempo, niveles particulares de ruido, y valores específicos de constantes de tiempo para plasticidad de pulsos pareados y corrientes sinápticas lentas en circuitos corticales y subcorticales. Aun cuando el modelo mostrado en este trabajo requiere de pruebas experimentales para confirmar nuestras hipótesis, nuestro grupo de trabajo ya ha identificado neuronas con sintonización a duraciones de tiempo en la áreas premotoras mediales del primate (Merchant et al., 2013b, 2015b; Perez et al., 2013) y se ha probado la relevancia de la decodificación de estas señales en el procesamiento temporal (Crowe et al., 2014; Merchant and Averbeck, 2017). Además, hemos probado que en AMS existe una población de neuronas cuyo empalme de la actividad global incrementa en función de la duración, concordando con la predicción que el modelo ha sugerido (Perez and Merchant, 2018a). De igual manera, actualmente estudiamos diferentes modelos farmacológicos del sistema dopaminérgico y su relación con el procesamiento temporal. Porque se ha descrito que diferentes niveles de dopamina afectan la dinámica de los neuro-receptores a GABA_B y el ruido de los circuitos corticales.

Referencias

- Acerbi L, Wolpert DM, Vijayakumar S (2012) Internal representations of temporal statistics and feedback calibrate motor-sensory interval timing. *PLoS Comput Biol* 8:e1002771.
- Allman MJ, Meck WH (2011) Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 135:656–677.
- Amit DJ, Brunel N (1997) Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cereb Cortex* 7:237–252 Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/7.3.237>.
- Bartolo R, Merchant H (2009) Learning and generalization of time production in humans: rules of transfer across modalities and interval durations. *Exp Brain Res* 197:91–100 Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-009-1895-1>.
- Bartolo R, Prado L, Merchant H (2014) Information Processing in the Primate Basal Ganglia during Sensory-Guided and Internally Driven Rhythmic Tapping. *J Neurosci* 34:3910–3923 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/34/11/3910.abstract>.
- Beaulieu C, Kisvarday Z, Somogyi P, Cynader M, Cowey A (1992) Quantitative distribution of GABA-immunopositive and-immunonegative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17). *Cereb Cortex* 2:295–309.
- Becker MW, Rasmussen IP (2007) The rhythm aftereffect: support for time sensitive neurons with broad overlapping tuning curves. *Brain Cogn* 64:274–281.
- Berkes P, Orbán G, Lengyel M, Fiser J (2011) Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science* (80-) 331:83–87.
- Brody CD, Hernández A, Zainos A, Romo R (2003) Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb cortex* 13:1196–1207.
- Brunel N, van Rossum MCW (2007) Lapicque's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. *Biol Cybern* 97:337–339 Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00422-007-0190-0>.
- Buonomano D V (2000) Decoding Temporal Information: A Model Based on Short-Term Synaptic Plasticity. *J Neurosci* 20:1129–1141 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/20/3/1129.abstract>.
- Carlson BA (2009) Temporal-pattern recognition by single neurons in a sensory pathway devoted to social communication behavior. *J Neurosci* 29:9417–9428.

- Cicchini GM, Arrighi R, Cecchetti L, Giusti M, Burr DC (2012) Optimal encoding of interval timing in expert percussionists. *J Neurosci* 32:1056–1060.
- Coull JT, Cheng R-K, Meck WH (2011) Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology* 36:3.
- Crowe DA, Zarco W, Bartolo R, Merchant H (2014) Dynamic Representation of the Temporal and Sequential Structure of Rhythmic Movements in the Primate Medial Premotor Cortex. *J Neurosci* 34:11972–11983 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/34/36/11972.abstract>.
- Dayan P, Abbott LF (2001) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*.
- Destexhe A (1998) Spike-and-wave oscillations based on the properties of GABAB receptors. *J Neurosci* 18:9099–9111.
- Destexhe A, Mainen ZF, Sejnowski TJ (1994) Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *J Comput Neurosci* 1:195–230 Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00961734>.
- Durstewitz D (2003) Self-Organizing Neural Integrator Predicts Interval Times through Climbing Activity. *J Neurosci* 23:5342–5353 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/23/12/5342.abstract>.
- Duysens J, Schaafsma SJ, Orban GA (1996) Cortical off response tuning for stimulus duration. *Vision Res* 36:3243–3251.
- Fraisse P (1963) *The psychology of time*. Harper & Row.
- Galazyuk A V, Feng AS (1997) Encoding of sound duration by neurons in the auditory cortex of the little brown bat, *Myotis lucifugus*. *J Comp Physiol A* 180:301–311.
- Gámez J, Mendoza G, Prado L, Betancourt A, Merchant H (2018) The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *Enviado*.
- García-Garibay O, Cadena-Valencia J, Merchant H, de Lafuente V (2016) Monkeys Share the Human Ability to Internally Maintain a Temporal Rhythm. *Front Psychol* 7:1971 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179533/>.
- Genovesio A, Tsujimoto S, Wise SP (2006) Neuronal activity related to elapsed time in prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 95:3281–3285.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* (80-) 233:1416–1419.
- Gibbon J, Malapani C, Dale CL, Gallistel CR (1997) Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges. *Curr Opin Neurobiol* 7:170–184

Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959438897800050>.

- Grondin S (2001) From physical time to the first and second moments of psychological time. *Psychol Bull* 127:22–44.
- Gu B-M, Jurkowski AJ, Shi Z, Meck WH (2016) Bayesian Optimization of Interval Timing and Biases in Temporal Memory as a Function of Temporal Context, Feedback, and Dopamine Levels in Young, Aged and Parkinson's Disease Patients. *Timing & Time Percept* 4:315 – 342.
- Gu B-M, Meck WH (2011) New Perspectives on Vierordt's Law: Memory-Mixing in Ordinal Temporal Comparison Tasks. In: *Multidisciplinary Aspects of Time and Time Perception* (Vatakis A, Esposito A, Giagkou M, Cummins F, Papadelis G, eds), pp 67–78. Springer Berlin Heidelberg. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-21478-3_6.
- Haeusler S, Maass W (2007) A statistical analysis of information-processing properties of lamina-specific cortical microcircuit models. *Cereb Cortex* 17:149–162.
- Hardy NF, Buonomano D V (2018) Encoding Time in Feedforward Trajectories of a Recurrent Neural Network Model. *Neural Comput* 30:378–396.
- Hass J, Blaschke S, Rammsayer T, Herrmann JM (2008) A neurocomputational model for optimal temporal processing. *J Comput Neurosci* 25:449–464 Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10827-008-0088-4>.
- Hayashi MJ, Ditye T, Harada T, Hashiguchi M, Sadato N, Carlson S, Walsh V, Kanai R (2015) Time adaptation shows duration selectivity in the human parietal cortex. *PLoS Biol* 13:e1002262.
- He J, Hashikawa T, Ojima H, Kinouchi Y (1997) Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J Neurosci* 17:2615–2625.
- Heron J, Aaen-Stockdale C, Hotchkiss J, Roach NW, McGraw P V, Whitaker D (2012) Duration channels mediate human time perception. *Proc R Soc B* 279:690–698.
- Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117:500–544 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1392413&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.
- Hubel DH, Wiesel TN (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195:215–243.
- Ivry RB, Hazeltine RE (1995) Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:3–18.

- Izhikevich EM (2003) Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans neural networks* 14:1569–1572.
- Izhikevich EM (2004) Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Trans neural networks* 15:1063–1070.
- Izhikevich EM, Edelman GM (2008) Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:3593–3598 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2265160&tool=pmc&rendertype=abstract>.
- Jazayeri M, Shadlen MN (2010) Temporal context calibrates interval timing. *Nat Neurosci* 13:1020–1026 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2916084&tool=pmc&rendertype=abstract>.
- Jin DZ, Fujii N, Graybiel AM (2009) Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proc Natl Acad Sci* 106:19156–19161.
- Jones MR, McAuley JD (2005) Time judgments in global temporal contexts. *Percept Psychophys* 67:398–417 Available at: <https://doi.org/10.3758/BF03193320>.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2000) *Principles of neural science*. McGraw-hill New York.
- Karmarkar UR, Buonomano D V (2002) A Model of Spike-Timing Dependent Plasticity: One or Two Coincidence Detectors? *J Neurophysiol* 88:507–513 Available at: <http://jn.physiology.org/content/88/1/507.abstract>.
- Karmarkar UR, Buonomano D V (2007) Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. *Neuron* 53:427–438 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627307000256>.
- Koch G, Oliveri M, Caltagirone C (2009) Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 364:1907–1918.
- Kraushaar U, Jonas P (2000) Efficacy and stability of quantal GABA release at a hippocampal interneuron–principal neuron synapse. *J Neurosci* 20:5594–5607.
- Lebedev MA, O’Doherty JE, Nicolelis MAL (2008) Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *J Neurophysiol* 99:166–186.
- Lejeune H, Wearden JH (2009) Vierordt’s The Experimental Study of the Time Sense (1868) and its legacy. *Eur J Cogn Psychol* 21:941–960 Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/09541440802453006>.
- Leon MI, Shadlen MN (2003) Representation of time by neurons in the posterior

- parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38:317–327.
- Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO (2000) High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 20:7766–7775.
- Long MA, Jin DZ, Fee MS (2010) Support for a synaptic chain model of neuronal sequence generation. *Nature* 468:394–399.
- Lukashin A V, Amirikian BR, Mozhaev VL, Wilcox GL, Georgopoulos AP (1996) Modeling motor cortical operations by an attractor network of stochastic neurons. *Biol Cybern* 74:255–261.
- Maass W (1997) Networks of spiking neurons: The third generation of neural network models. *Neural Networks* 10:1659–1671 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0893608097000117>.
- Markram H (2006) The blue brain project. *Nat Rev Neurosci* 7:153–160 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429124>.
- Matell MS, Meck WH (2004) Cortico-striatal circuits and interval timing: coincidence detection of oscillatory processes. *Cogn Brain Res* 21:139–170 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641004001697>.
- Mauk MD, Buonomano D V (2004) THE NEURAL BASIS OF TEMPORAL PROCESSING. *Annu Rev Neurosci* 27:307–340 Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144247>.
- Mello GBM, Soares S, Paton JJ (2015) A scalable population code for time in the striatum. *Curr Biol* 25:1113–1122.
- Méndez JC, Perez O, Prado L, Merchant H (2014) Linking perception, cognition, and action: Psychophysical observations and neural network modelling. *PLoS One* 9:e102553.
- Mendez JC, Prado L, Mendoza G, Merchant H (2011) Temporal and spatial categorization in human and non-human primates. *Front Integr Neurosci* 5:50.
- Mendoza G, Méndez JC, Perez O, Prado L, Merchant H (2018) Neural basis for categorical boundaries in the primate pre-SMA during relative categorization of time intervals. *Nat Commun* 9:1098.
- Merchant H, Averbeck BB (2017) The computational and neural basis of rhythmic timing in medial premotor cortex. *J Neurosci* 37:4552–4564 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/early/2017/03/23/JNEUROSCI.0367-17.2017.abstract>.
- Merchant H, Harrington DL, Meck WH (2013a) Neural Basis of the Perception and Estimation of Time. *Annu Rev Neurosci* 36:313–336 Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349>.

- Merchant H, Luciana M, Hooper C, Majestic S, Tuite P (2008a) Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Exp Brain Res* 184:233–248 Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-007-1097-7>.
- Merchant H, Perez O, Bartolo R, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2015a) Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *Eur J Neurosci* 41:586–602.
- Merchant H, Perez O, Bartolo R, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2015b) Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *Eur J Neurosci* 41:586–602 Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.12811>.
- Merchant H, Perez O, Zarco W, Gámez J (2013b) Interval Tuning in the Primate Medial Premotor Cortex as a General Timing Mechanism. *J Neurosci* 33:9082–9096 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/33/21/9082.abstract>.
- Merchant H, Zarco W, Bartolo R, Prado L (2008b) The context of temporal processing is represented in the multidimensional relationships between timing tasks. *PLoS One* 3:e3169.
- Merchant H, Zarco W, Perez O, Prado L, Bartolo R (2011) Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proc Natl Acad Sci* 108:19784–19789 Available at: <http://www.pnas.org/content/108/49/19784.abstract>.
- Merchant H, Zarco W, Prado L (2008c) Do We Have a Common Mechanism for Measuring Time in the Hundreds of Millisecond Range? Evidence From Multiple-Interval Timing Tasks. *J Neurophysiol* 99:939–949 Available at: <http://jn.physiology.org/content/99/2/939.abstract>.
- Miall C (1989) The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neural Comput* 1:359–371.
- Miller P, Brody CD, Romo R, Wang X-J (2003) A Recurrent Network Model of Somatosensory Parametric Working Memory in the Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 13:1208–1218 Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhg101>.
- Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J (2009) Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nat Neurosci* 12:502.
- Palmer J, Huk AC, Shadlen MN (2005) The effect of stimulus strength on the speed and accuracy of a perceptual decision. *J Vis* 5:1.
- Perez O, Kass RE, Merchant H (2013) Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. *J Neurosci Methods* 212:203–210 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016502701200444X>.

- Perez O, Merchant H (2018a) The overlap property of neural population duration selectivity in the supplementary motor area determines the scalar property of temporal processing. Prep.
- Perez O, Merchant H (2018b) The Synaptic Properties of Cells Define the Hallmarks of Interval Timing in a Recurrent Neural Network. *J Neurosci* 38:4186–4199.
- Perrett SP (1998) Temporal discrimination in the cerebellar cortex during conditioned eyelid responses. *Exp Brain Res* 121:115–124.
- Reppert SM, Weaver DR (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418:935–941 Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nature00965>.
- Roach NW, McGraw P V, Whitaker DJ, Heron J (2017) Generalization of prior information for rapid Bayesian time estimation. *Proc Natl Acad Sci* 114:412–417 Available at: <http://www.pnas.org/content/114/2/412.abstract>.
- Rosenblatt F (1958) The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev* 65:386.
- Rouse AG, Schieber MH (2015) Advancing brain-machine interfaces: moving beyond linear state space models. *Front Syst Neurosci* 9:108.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437:1257.
- Sayegh R, Aubie B, Faure PA (2011) Duration tuning in the auditory midbrain of echolocating and non-echolocating vertebrates. *J Comp Physiol A* 197:571–583.
- Shi Z, Church RM, Meck WH (2013) Bayesian optimization of time perception. *Trends Cogn Sci* 17:556–564.
- Simen P, Balci F, DeSouza L, Cohen JD, Holmes P (2011) A Model of Interval Timing by Neural Integration. *J Neurosci* 31:9238–9253 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/31/25/9238.abstract>.
- Snippe HP (1996) Parameter extraction from population codes: a critical assessment. *Neural Comput* 8:511–529.
- Taatgen N, van Rijn H (2011) Traces of times past: representations of temporal intervals in memory. *Mem Cognit* 39:1546–1560.
- Tanaka M (2007) Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J Neurosci* 27:12109–12118.
- Tao L, Cai D, McLaughlin DW, Shelley MJ, Shapley R (2006) Orientation selectivity in visual cortex by fluctuation-controlled criticality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:12911–12916 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1562545&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.

- Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund H, Schnitzler A (2003) The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 126:199–212.
- Treisman M (1963) Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the “internal clock”. *Psychol Monogr Gen Appl* 77:1–31.
- Vierordt K (1868) *Der Zeitsinn nach Versuchen*. H. Laupp.
- Vogels TP, Sprekeler H, Zenke F, Clopath C, Gerstner W (2011) Inhibitory Plasticity Balances Excitation and Inhibition in Sensory Pathways and Memory Networks. *Science* (80-) 334:1569–1573 Available at: <http://science.sciencemag.org/content/334/6062/1569.abstract>.
- Wang J, Narain D, Hosseini EA, Jazayeri M (2018) Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nat Neurosci* 21:102–110.
- Woodrow H (1934) The temporal indifference interval determined by the method of mean error. *J Exp Psychol* 17:167–188.
- Zarco W, Merchant H, Prado L, Mendez JC (2009) Subsecond Timing in Primates: Comparison of Interval Production Between Human Subjects and Rhesus Monkeys. *J Neurophysiol* 102:3191–3202 Available at: <http://jn.physiology.org/content/102/6/3191.abstract>.
- Zhou X, de Villers-Sidani É, Panizzutti R, Merzenich MM (2010) Successive-signal biasing for a learned sound sequence. *Proc Natl Acad Sci* 107:14839–14844.

Apéndice 1: Curriculum vitae

DAVID OSWALDO PÉREZ MARTÍNEZ

DATOS PERSONALES

Domicilio	Fray Servando Teresa de Mier 707 El Salitre, Querétaro
Teléfono	4421323090
Correo electrónico	doswaldo.perezm@gmail.com
Estado Civil	Casado
Nacionalidad	Mexicana
Fecha de Nacimiento	29 de Julio de 1983
CURP	PEMD830729HQTRR05

TÍTULOS

Licenciatura 2001-2006	Licenciatura en Matemáticas Aplicadas Facultad de Ingeniería Universidad Autónoma de Querétaro. Promedio: 9.3 Tesis: “Codificación y Decodificación Neuronal” Mención Honorífica
Maestría 2006-2008	Maestría en Ciencias en Matemáticas Básicas Centro de Investigación en Matemáticas Promedio: 8.8 Exámenes Generales
Doctorado 2009-Actual	Doctorado en Ciencias Biomédicas Instituto de Neurobiología Universidad Nacional Autónoma de México Tesis: “Modelo de una Red Neuronal del Área Motora Suplementaria durante el procesamiento de información temporal”

Candidato a grado de Doctor

Fecha esperada de obtención de grado: **junio de 2018**

PUBLICACIONES

ARTICULOS

Pérez O, Merchant H (2018) The Synaptic Properties of Cells Define the Hallmarks of Interval Timing in a Recurrent Neural Network. *J Neurosci* 38:4186–4199. (*Autor de correspondencia*)

Mendoza G, Méndez JC, **Pérez O**, Prado L, Merchant H (2018) Neural basis for categorical boundaries in the primate pre-SMA during relative categorization of time intervals. *Nat Commun* 9:1098.

Merchant H, **Pérez O**, Bartolo R, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2015) Sensorimotor neural dynamics during isochronous tapping in the medial premotor cortex of the macaque. *Eur J Neurosci* 41:586–602.

Méndez JC, **Pérez O**, Prado L, Merchant H (2014) Linking perception, cognition, and action: Psychophysical observations and neural network modelling. *PLoS One* 9:e102553. (*Autor principal*)

Merchant H, Bartolo R, **Pérez O**, Méndez JC, Mendoza G, Gámez J, Yc K, Prado L (2014) Neurophysiology of timing in the hundreds of milliseconds: multiple layers of neuronal clocks in the medial premotor areas. *Adv Exp Med Biol* 829:143–154.

Merchant H, **Pérez O**, Zarco W, Gámez J (2013) Interval Tuning in the Primate Medial Premotor Cortex as a General Timing Mechanism. *J Neurosci* 33:9082–9096 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/33/21/9082.abstract>.

Pérez O, Kass RE, Merchant H (2013) Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. *J Neurosci Methods* 212:203–210 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016502701200444X>.

Merchant H, Zarco W, **Pérez O**, Prado L, Bartolo R (2011) Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proc Natl Acad Sci* 108:19784–19789 Available at: <http://www.pnas.org/content/108/49/19784.abstract>.

Sandoval CJ, Martínez-Claros M, Bello-Medina PC, **Pérez O**, Ramírez-Amaya V (2011) When are new hippocampal neurons, born in the adult brain, integrated into the network that processes spatial information? *PLoS One* 6:e17689.

CAPÍTULOS EN LIBROS

Merchant H, Bartolo R, Méndez JC, **Pérez O**, Zarco W, Mendoza G (2011) What can be inferred from multiple-task psychophysical studies about the mechanisms for temporal processing? In: Multidisciplinary aspects of time and time perception, pp 207–229. Springer.

Merchant H, Zarco W, **Pérez O**, Bartolo R (2011) Midiendo el paso del tiempo con varios cronómetros neuronales. Propiedades emergentes redes neuronales, su Relev en procesos Mot y Cogn y en el Desarro la conciencia Rudomin P, Romo R (eds) México Col Nac.

Merchant H, Zarco W, Prado L, **Pérez O** (2009) Behavioral and neurophysiological aspects of target interception. In: Progress in Motor Control, pp 201–220. Springer.

Merchant H, **Pérez O** (2009) Neurophysiology of interceptive behavior in the primate: encoding and decoding target parameters in the parietofrontal system. In: Coherent Behavior in Neuronal Networks, pp 191–206. Springer.

EXPERIENCIA DOCENTE

Mayo de 2007 a la fecha

Universidad Politécnica de Querétaro

Docente de cátedra en el Área de Ciencias Básicas

Materias impartidas:

Modelado y Simulación de Sistemas

(2007-II, 2014-II, 2014-III, 2015-II, 2015-III)

Ecuaciones Diferenciales

(2008-II, 2013-I, 2013-II, 2013-III, 2014-I, 2014-III, 2015-I, 2015-II, 2015-III, 2016-I, 2016-II, 2016-III, 2017-III, 2018-II)

Cálculo Vectorial

(2008-II, 2010-II, 2011-I, 2011-II, 2012-II, 2013-II, 2014-I, 2014-II, 2015-I, 2015-II, 2015-III, 2016-II, 2017-I, 2017-II, 2017-III, 2018-II)

Métodos Numéricos

(2008-III)

Algebra Lineal

(2010-I, 2010-III, 2011-I, 2012-I, 2013-I)

Probabilidad y Estadística

(2010-II, 2010-III, 2012-III, 2013-II, 2014-II, 2015-II, 2015-III, 2016-I, 2017-I, 2017-III, 2018-I)

Cálculo Diferencia e Integral

(2011-I, 2014-I, 2014-II, 2015-II)

Dinámica

(2014II,2014III)

Matemáticas Aplicadas a la Administración

(2016I)

Enero de 2008 a la
fecha

Universidad Autónoma de Querétaro

Docente de cátedra en la Licenciatura en Matemáticas

Aplicadas.

Materias impartidas:

Cálculo 1 (2008-1)

Cálculo 2 (2008-2,2013-2)

Cálculo 3 (2014-III)

Análisis Matemático 1 (2014-1, 2014-2, 2015-1,2016-1)

Análisis Matemático 2 (2015-2,2016-2)

Análisis Numérico (2009-2,2013-2, 2015-2, 2016-1,2017-1)

Ecuaciones Diferenciales Parciales (2011-2)

PRESENTACIONES Y RESÚMENES EN CONGRESOS

- Pérez O, "Curso multidisciplinario de Matemáticas en Ingeniería en las áreas de modelado y control", Universidad Politécnica de Querétaro, 2015.
- Pérez O, "Desarrollo de competencias matemáticas para alumnos de la UPQ", Universidad Politécnica de Querétaro, 2014.
- Pérez O, "Las Olimpiadas de Matemáticas". Escuela de Bachilleres, UAQ, 2013.
- Pérez O, "Time Warping para discriminar actividad neuronal sensorial de motora". Seminario de Matemáticas. Facultad de Ingeniería, UAQ, 2013.
- Pérez O, Merchant H. Tuning for interval and sequence can be induced in a recurrent neural network. Society of Neuroscience, New Orleans, LA, 2012.
- Perez O, Merchant H. Trial time warping to discriminate stimulus-related from movement-related neural activity. Society of Neuroscience, Washington, DC, 2011.
- Perez O, Merchant H. Cell tuning for interval duration in a recurrent neural network. COSYNE, Salt Lake City, Utah, 2011.
- Perez O, Merchant H. Codificación y decodificación neuronal. Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Matemáticas. Tabasco, 2006.
- Perez O, Merchant H. Codificación y decodificación neuronal. Congreso Internacional de Ingeniería, Querétaro, 2005.

CURSOS Y ESTANCIAS

- Algunas relaciones entre geometría y álgebra. 25 horas. Junio 2012
- La tutoría una Actividad en Constante Reestructuración, 25 Horas. Junio 2012.
- La Bioética en la investigación Médica y Biológica, octubre de 2009.
- 4to. Intercambio de Experiencias en la Enseñanza de las matemáticas. Agosto 2008.
- An hypercomplex neural network for temporal information processing. Estancia de investigación con Apostolos Georgopoulos. Minneapolis, MN. 2007.
- Curso-Taller para Entrenadores Olímpicos. 20 horas. Octubre 2005.
- Curso-Taller para Entrenadores Olímpicos. 20 horas. Octubre 2003.
- Curso-Taller para Entrenadores Olímpicos. 20 horas. Octubre 2002.
- Seminario Historia de la Matemática. 25 horas. Enero 2002.
- Curso-Taller para Entrenadores Olímpicos. 20 horas. Octubre 2001.

IDIOMAS

Español

Lengua nativa

Escritura y conversación

Ingles

Intermedio alto

Dominio y posesión

Curso Intensivo 80 hrs. **Northwest University, Kirkland, WA. EE. UU.**

Próxima certificación: **Cambridge PET** (junio 16, 2018)

ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Abril 2016	Tercer Concurso de Ciencias Básicas. Asociación Nacional de Facultades y Escuelas de Ingeniería.
Julio 2014	Asesor Comité académico de validación de reactivos del examen general para la acreditación de conocimientos equivalentes a la Licenciatura en Matemáticas. Centro Nacional de Evaluación para la Educación Superior (CENEVAL)
Noviembre 2005	19ª Olimpiada Mexicana de Matemáticas Sociedad Mexicana de Matemáticas Delegado de la selección Queretana.
Noviembre 2003	17ª Olimpiada Mexicana de Matemáticas Sociedad Mexicana de Matemáticas Delegado de la selección Queretana.
Abril 2002	16ª Olimpiada Estatal de Matemáticas Organizador

DISTINCIONES ACADÉMICAS

2009-2012	Becario CONACYT para estudios de Doctorado.
2006-2008	Becario CONACYT para estudios de Maestría.
2001-2006	Becario CONACYT para estudios de Licenciatura.
2006	Mejor promedio de la Licenciatura en Matemáticas Aplicadas de la generación 2001-2006.
2000	2do. Lugar en Olimpiada Mexicana de Matemáticas 2000.
2000	1er Lugar en Olimpiada Estatal de Matemáticas, Querétaro

HABILIDADES Y CONOCIMIENTOS TÉCNICOS

Lenguajes de programación:

- C
- C++
- Programación en paralelo en MPI (Message Passing Interface)
- MatLab
- Shell de UNIX

Habilidades matemáticas en:

- Modelos Probabilísticos y Estadísticos.
- Inferencia Estadística.
- Sistemas Dinámicos.
- Reconocimiento de patrones y aprendizaje automático.