



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA**

REPRESENTACIONES DE PATRONES ESPACIO-TEMPORALES POR  
MEDIO DE LA DINÁMICA DEL SISTEMA MOTOR

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

JAIME DANIEL CADENA VALENCIA

DIRECTOR DE TESIS

DR. VICTOR HUGO DE LA FUENTE FLORES  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

COMITÉ TUTOR

DR. GERARDO ROJAS PILONI  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

DR FRANCISCO SOTRES BAYÓN  
INSTITUTO DE FISILOGÍA CELULAR

QUERÉTARO DICIEMBRE 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.

## ÍNDICE

Dedicatoria	3
Agradecimientos.	4
Introducción.	5
Antecedentes.	7
Entendiendo el tiempo en diferentes escalas.	7
Observando el cambios en milisegundos.	9
Sobre la corteza motora suplementaria.	11
Planteamiento.	15
Métodos.	16
Participantes.	16
Tarea de conductual.	16
Variables independientes.	17
Localización del sitio de registro.	17
Registros Electrofisiológicos.	18
Análisis de datos.	18
Análisis de ensayos individuales.	20
Sincronía espiga-campo (Spike Field Coherence).	20
Resultados.	23
Primates no humanos pueden percibir un ritmo visual y anticipar cambios.	23
Las oscilaciones Gamma en SMA predicen cambios inminentes de la posición del estímulo objetivo.	25
Análisis de errores: Posible falla en la sincronía entre el ritmo generado internamente y el ritmo a estimar.	35
Percibiendo regularidad y anticipando cambios: Dinámica de oscilaciones Gamma asociada a la codificación de estímulos periódicos.	39
Coordinación de salidas neurales a través del ciclo oscilatorio gamma.	42
Discusión.	46
Bibliografía.	50

# **Dedicatoria**

A mis padres y maestros. Nada de esto seria posible sin su apoyo y guía

## **Agradecimientos.**

No encuentro palabras lo suficientemente precisas para expresar mi gratitud por mis maestros. Especialmente a Victor de Lafuente, quien tras estos años ha fungido no solo como mi tutor sino como mi mentor en la academia. Agradezco también todo el tiempo que invirtieron en mi Hugo Merchant Nanci, Fernando Peña Ortega, Gerardo Rojas Piloni y Robert Hampton en mi formación científica. Su intervención ha sido invaluable. Sin duda también agradezco a mis padres por su apoyo constante.

Asimismo se agradece al personal de la unidad de posgrado del Instituto de Neurobiología (UNAM), al personal del programa de posgrado en ciencias biomédicas (UNAM) a Edgar Bolaños Aquino, a Leonor Casanova Rico y a Aurea Orozco por su apoyo. Finalmente se agradece a CONACYT por la beca de doctorado con número 486768

## Introducción.

Vivimos en ambientes caracterizados por el constante cambio de eventos biológicamente relevantes. Para lidiar con el cambio, numerosos organismos tienen la capacidad de percibir la periodicidad de eventos regulares en el tiempo, lo cual permite *predecir* pautas regulares y reaccionar de forma efectiva ante fenómenos dinámicos. Esta capacidad de percibir regularidad temporal/*predecir* cambios inminentes es crucial para la sobrevivencia de los organismos ya que la realización exitosa de múltiples conductas depende de su correcta sincronización con tales eventos ambientales (piense en la importancia de cualquier depredador en estimar la velocidad media de su presa para poder interceptarla). Pese a la importancia que tiene esta capacidad para la subsistencia de los mamíferos, poco se sabe acerca de cómo el cerebro puede percibir patrones regulares en el tiempo de forma tal que esta información pueda ser usada para predecir eventos inminentes.

Sabemos que las cortezas motoras suplementarias son estructuras clave en la temporalización de conductas. Por ejemplo estudios electrofisiológicos en esta corteza muestran que la tasa de disparo de estas células se escala en función del intervalo de tiempo planeado para realizar un movimiento. Por tanto en este estudio se quiso responder si los circuitos de la SMA contiene una representación interna de eventos temporales regulares que permita al sistema motor usar esta información para realizar predicciones y así coordinar efectivamente acciones motoras. Para estudiar la dinámica de los circuitos en SMA usamos como proxy el potencial local de campo local mientras primates

no humanos realizaban una tarea donde debían atender un estímulo visual cambiando regularmente de posición para posteriormente predecir su posición y así obtener recompensa.

Como resultado observamos que la dinámica de los circuitos de la SMA representan las predicciones de primates mediante oscilaciones en el rango gamma (30-40 Hz). Esta actividad oscilatoria se compone de breves pulsos de oscilaciones gamma alrededor de los tiempos donde se espera observar un cambio cuya amplitud aumenta en función del tiempo total estimado. Esta misma forma de representación fue observada cuando los primates están infiriendo o codificando la periodicidad de los estímulos que posteriormente tratarán de predecir. Importantemente observamos que las neuronas registradas en esta corteza pese a ser funcionalmente heterogéneas, muestran una coordinación en el rango gamma, lo cual indica que la actividad oscilatoria gamma es importante para la comunicación entre elementos locales del circuito, permitiendo generar mantener una representación estable del fenómeno a predecir.

# **Antecedentes.**

## **Entendiendo el tiempo en diferentes escalas.**

Todo fenómeno cognoscible para un organismo invariablemente se desenvuelve en una dimensión temporal. Si bien realizar una definición de tiempo es una labor que ha consumido una buena cantidad de tiempo y esfuerzo en la comunidad científica, la definición operacional más completa consiste en entender al tiempo como una parametrización del cambio (Buonomano, 2017). Parametrizar el cambio en el medio resulta en una estrategia elemental para la sobrevivencia dado que numerosos factores ambientales ocurren cíclicamente en diferentes escalas, llámese cambios estacionales, ciclos luz-oscuridad, la presencia de presas disponibles en un momento dado (o posibles depredadores) hasta la cadencia y velocidad de las mismas.

Nuestra civilización ha construido instrumentos para poder parametrizar el cambio, donde la estrategia general es tomar un fenómeno regular (e.g. el número de transiciones energéticas en un átomo de cesio) y usarlo para cuantificar la duración de eventos (un segundo= 9.192.631.770 transiciones). Estos sistemas son tan precisos que el mismo instrumento (reloj atómico) es útil para poder medir intervalos en diferentes órdenes de magnitud (e.g. las tecnologías de geo localización actuales funcionan midiendo pequeñas diferencias el tiempo que tarda en llegar una señal en diferentes satélites). Sin embargo a diferencia de nuestros sistemas tecnológicos, los mamíferos han desarrollado diferentes mecanismos para diferentes escalas temporales, es



decir en vez de un reloj maestro, los cerebros de mamíferos cuentan con diferentes representaciones neurales para diferentes órdenes de magnitud. Por ejemplo la elección de una estrategia de forrajeo, la administración de recursos energéticos hasta la tasa metabólica basal depende considerablemente de sincronizar estos eventos con la exposición solar (Buhusi & Meck, 2005). La temporalización de eventos en esta escala depende particularmente de la actividad periódica del núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo el cual, análogamente a nuestros relojes, tiene la propiedad de generar endógenamente ritmos con un periodo cercano a las 24 horas, donde el fenómeno regular que confiere su escala son bucles de transcripción y degradación de proteínas (Colwell, 2011). La liberación de hormonas y la sincronización de múltiples sistemas vitales dependen del NSQ el cual adicionalmente tiene la propiedad de reajustarse o sincronizarse a eventos ambientales como es la actividad solar (Ueyama et al., 1999; Welsh, Takahashi, & Kay, 2010).

Si bien procesos como el metabolismo y los ciclos sueño/vigilia dependen del NSQ, es poco lo que sabemos sobre el proceso análogo en escalas de tiempo más breves (segundos/milisegundos) donde se desenvuelven procesos como son interceptar objetos en movimiento, la comprensión y ejecución de lenguaje y la coordinación de conductas motoras complejas (Church, 2002; Jazayeri & Shadlen, 2010; Laje, Cheng, & Buonomano, 2011; Lewis & Miall, 2009). Sin embargo las primeras aproximaciones a entender la representación temporal en segundos/ milisegundos tienen como resultado que para representar fenómenos en esta escala es necesario el reclutamiento no de una única zona sino de toda una red parcialmente distribuida de estructuras corticales y

subcorticales (Buhusi & Meck, 2005; Coull, Nazarian, & Vidal, 2008) Siendo la representación temporal en milisegundos cualitativamente diferente de su contraparte en el NSQ es necesario entender qué clase de reglas definen la parametrización de eventos en milisegundos y como las distintas poblaciones neurales usan esta información para coordinar eficientemente un comando motor.

## **Observando el cambios en milisegundos.**

Múltiples estudios se han realizado para encontrar que estructuras confieren la capacidad de representar duraciones en la escala de milisegundos, obteniendo como resultado que tanto para estimar como producir intervalos en el orden de milisegundos, se reclutan múltiples estructuras como son V4, cortezas parietales posteriores, premotoras, motoras, área motora suplementaria, prefrontales, putamen y cerebelo (Bartolo, Prado, & Merchant, 2014; Genovesio, Tsujimoto, Wise, & Neu-, 2006; Jazayeri & Shadlen, 2015; Jin, Fujii, & Graybiel, 2009; Lebedev, O'Doherty, & Nicolelis, 2008; Leon & Shadlen, 2003; Lucchetti & Bon, 2001; Mita, Mushiake, Shima, Matsuzaka, & Tanji, 2009; Perrett, 1998). En estos experimentos típicamente se entrena a primates no humanos a reproducir un intervalo de tiempo<sup>1</sup> o juzgar la duración de un evento con respecto a otro<sup>2</sup>. A la par que los participantes responden

---

<sup>1</sup> Por ejemplo se presentan 2 tonos puros de 50 ms con una separación entre tono y tono de 800 ms. Posteriormente el primate debe tocar 2 veces un botón dejando entre un pulso y otro la misma duración

<sup>2</sup> Ejemplificando estos protocolos, en experimentos de categorización se presenta un primer estímulo, por ejemplo un tono por 750 ms. Después de un intervalo de tiempo se presenta un segundo estímulo (duración 900 ms) y al final el primate debe responder si el segundo estímulo tuvo mayor o menos duración que el primero

estos paradigmas o tareas experimentales, se realizan registros electrofisiológicos unitarios en diferentes estructuras cerebrales. Entre los principales resultados se ha observado la presencia de sub poblaciones neuronales cuya tasa de disparo se escala proporcionalmente a la duración del estímulo atendido o la duración pretendida de un movimiento (Leon & Shadlen, 2003; Merchant, Harrington, & Meck, 2013; Merchant, Zarco, Pérez, Prado, & Bartolo, 2011).

La modulación de la tasa de disparo en estas estructuras sugiere que la codificación de la duración de un evento a temporalizar podría estarse representando mediante la tasa de disparo de subpoblaciones celulares, distribuidas en múltiples estructuras. Esto conlleva a plantear si el reclutamiento de todas estas estructuras es necesario para poder representar duraciones en milisegundos o si el reclutamiento de estas estructuras es resultado del comando de un subconjunto de estructuras cerebrales. En complemento a estas observaciones, estudios de resonancia magnética en los que se les solicita a participantes humanos reproducir un intervalo de tiempo mediante una conducta simple (e.g. reproducir la duración de un estímulo mediante la presión de una tecla) se observa que si bien se reclutan las estructuras mencionadas previamente, de forma consistente se encuentran activaciones de las cortezas motoras suplementarias y el putamen sin importar el diseño específico de la tarea o la modalidad sensorial de los estímulos que demarcan los intervalos temporales (Harrington et al., 2004; Harrington, Zimelman, Hinton, & Rao, 2010; Rao, Mayer, & Harrington, 2001). Puede concluirse que las estructuras reclutadas durante la representación de eventos en milisegundos pueden separarse en 2 conjuntos: estructuras dependientes

de contexto o la modalidad del estímulo a medir y estructuras centrales que son reclutadas consistentemente en situaciones o contextos temporalmente relevantes.

Integrando la información presentada al momento si bien la representación temporal en milisegundos no está localizada en una estructura particular, es evidente que este proceso depende de la acción conjunta de múltiples estructuras, siendo las cortezas motoras suplementarias y los ganglios basales, regiones que consistentemente se reclutan en este proceso. Si bien los estudios citados previamente señalan que estructuras están contribuyendo con la temporalización en milisegundos, no sabemos qué es lo que a nivel poblacional está siendo representado por estas estructuras.

## **Sobre la corteza motora suplementaria.**

En los primates no humanos, la corteza motora suplementaria (CMS) se encuentra en la porción medial del giro superior frontal, anterior a la corteza motora (M1), correspondiendo con área 6 de Brodmann (Nachev, Kennard, & Husain, 2008) o área F3 de acuerdo con la clasificación de Rizzolatti (Rizzolatti, Luppino, & Umata, 2001). La CMS se encuentra conectada bidireccionalmente con M1, y pre motoras suplementarias (F6); asimismo forma bucles con ganglios basales (Inase, Tokuno, Nambu, Akazawa, & Takada, 1999; Lu, Preston, & Strick, 1994; Luppino, Matelli, Camarda, & Rizzolatti, 1993; Nachev et al., 2008).

Funcionalmente la actividad de esta estructura se ha visto relacionada con múltiples procesos como son la realización de secuencias motoras, la iniciación de movimientos y como se discutirá más adelante, en la temporalización de comandos motores. Estudios de estimulación eléctrica en humanos muestran que en SMA se requiere una mayor cantidad de corriente eléctrica para elicitar un movimiento en comparación con cortezas motoras (M1). Al aplicarse pulsos de corriente sub umbrales, los participantes reportan sensaciones de querer iniciar un movimiento; Con pulsos supra umbrales realizan movimientos complejos compuestos por múltiples conjuntos musculares (Fried et al., 1991; Nachev et al., 2008). En primates no humanos se ha observado tanto por registros extracelulares unitarios como actividad poblacional, evaluada por medio del potencial de campo local (PCL) que la CMS mantiene una representación tanto de la generación como ejecución de planes motores. Por ejemplo tanto la actividad unitaria y PCL predicen el inicio de movimientos de alcance o movimientos dirigidos a un objetivo (Kurata & Tanji, 1985; Yokoyama, Nakayama, & Hoshi, 2016); donde a nivel poblacional se observa sincronización de actividad oscilatoria gamma (30-50 Hz) entre diferentes sitios de registro dentro de la CMS cuando se comienza a realizar la planeación de movimiento, es decir varios segundos antes de inicio del mismo (Lee, 2003). Además los circuitos de la CMS no solo representan información del inicio de un comando motor sino las condiciones y reglas del mismo, por ejemplo las células de CMS indican cuando en una secuencia de movimientos los primates cambian la regla del estímulo a responder; asimismo cuando los monos deben aumentar el control que tienen sobre un movimiento, e.g. para inhibir un movimiento en curso cuando este no es apropiado, las oscilaciones gamma

predicen cuando un primate logrará inhibir exitosamente una respuesta en curso (Chen, Scangos, & Stuphorn, 2010; Isoda & Hikosaka, 2007).

Entre las neuronas que conforman a la corteza motora suplementaria, se han encontrado células cuya tasa de disparo se incrementa proporcionalmente a la duración pretendida de uno o varios movimientos. En tareas de reproducción de intervalos temporales (ver pie de página de la sección anterior) existen conjuntos de neuronas cuya tasa de disparo es modulada en función del intervalo temporal a reproducir, ya sea que incrementen o disminuyan proporcionalmente la tasa en función de la duración, independientemente del estímulo sensorial o el tipo de respuesta (Mita et al., 2009). Esto se ha replicado en experimentos posteriores en los que primates deben de sincronizar su conducta con un metrónomo (tocando repetidamente un botón) y continuar realizando la conducta, manteniendo el mismo tempo (Merchant et al., 2011).

Como se ha mencionado previamente en este trabajo, las estructuras relacionadas con la percepción temporal en orden de milisegundos tienen como característica la presencia de células que escalan su tasa de disparo proporcionalmente a la magnitud temporal a estimar. Sin embargo en las CMS se han observado propiedades que no son compartidas con otras estructuras. Adicional a lo mencionado en el párrafo anterior, en CMS se encuentra la presencia de células con sintonía a duraciones específicas en el rango de milisegundos. Esta propiedad de sintonía significa que hay células cuya tasa de disparo es mayor al realizar movimientos con una duración dada, menor a movimientos con duración similar (o sea con mayor o menor duración), de forma tal que a mayor distancia de la duración preferida, menor tasa de

disparo. La distribución de intervalos preferentes a lo largo de la población de neuronas en esta corteza cubre completamente la escala de milisegundos (450 a 1000 ms) sin importar si la clave sensorial del estímulo a reproducir fue visual o auditiva. Por tanto cortezas motoras suplementarias tienen la capacidad de mantener una representación temporal sin importar la modalidad sensorial del estímulo a estimar. Utilizando la información de estas células es posible predecir la duración con la que un mono realizará un movimiento así como el número de movimiento en una secuencia dada (Crowe, Zarco, Bartolo, & Merchant, 2014; Merchant, Pérez, Zarco, & Gámez, 2013). En conjunto puede observarse que poblaciones celulares de la CMS son capaces de mantener una representación de la duración de un movimiento a ejecutar. Esto ha sido verificado en estudios donde estudiando la dinámica de poblacional <sup>3</sup>de células registradas en CMS sin importar su sintonía o perfil funcional, escalan sus trayectorias de fase en función de la duración de un movimiento ejecutado. Esta representación de duración es suficientemente robusta al grado que inactivaciones temporales en CMS por medio de muscimol afectan el desempeño de los primates, no así si esta inactivación es efectuada en sus estructuras objetivo (caudado y tálamo ventral) (Wang, Narain, Hosseini, & Jazayeri, 2017).

---

<sup>3</sup> En este tipo de mediciones se realizan matrices donde se conjunta la tasa de disparo en el tiempo de varias neuronas, no necesariamente registradas simultáneamente, donde cada columna corresponde a una célula. Después se realiza reducción por medio de análisis de componentes principales, obteniendo así componentes o variables que describen la dinámica general del circuito en función del tiempo.

## **Planteamiento.**

Recapitulando los estudios mostrados hasta el momento sugiere que las cortezas motoras suplementarias son clave para la planeación, ejecución y corrección de un movimiento en curso. Además se ha observado que esta estructura tiene la capacidad de representar la escala de milisegundos, esto en experimentos donde primates no humanos tienen que reproducir un intervalo dado; sin embargo una incógnita con respecto a las propiedades mencionadas es si la corteza motora suplementaria es capaz de mantener una representación temporal de eventos ambientales incluso en la ausencia de movimientos explícito. En los reportes revisados al día de hoy, no hay evidencia clara de que la corteza motora suplementaria es necesaria para representar duraciones de milisegundos no solo para coordinar comandos motores sino en general para representar esta escala temporal. Por tanto la pregunta de este estudio es si las cortezas motoras suplementarias modulan su actividad en función de un proceso de estimación temporal aún en ausencia de ejecución motora. Para ello se entrenaron a 2 monos Rhesus en una tarea que para ser ejecutada correctamente se tenía que observar un estímulo periódico y posteriormente predecir las futuras posiciones del mismo; en el proceso los monos se mantuvieron inmóviles hasta que se les solicitó ejecutar una respuesta. Mientras los monos respondían la tarea se realizaron registros de potencial local de campo en la corteza motora suplementaria.



## **Métodos.**

### ***Participantes.***

Dos monos Rhesus machos adultos (*Macaca Mulatta*) participaron en el estudio (peso: 5-7 kg, edad: 5, 7 años). Todos los procedimientos fueron aprobados por la Universidad Nacional Autónoma de México, Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales. Los monos fueron entrenados intensamente en una tarea de ritmo viso-espacial (6 días a la semana, 2-6 series, 130 ensayos por serie aproximadamente) como se informó en un estudio previo (García-Garibay, Cadena-Valencia, Merchant, & de Lafuente, 2016).

### ***Tarea de conductual.***

Los participantes fueron sentados frente a un monitor LCD con sensores táctiles, en una silla de primates. La mirada fue monitoreada con una cámara infrarroja (200 Hz, laboratorios Applied Science). Todos los estímulos se generaron con el software EXPO (<https://sites.google.com/a/nyu.edu/expo/>).

La tarea de ritmo viso-espacial consistió en tres fases: en una ***fase de fijación o línea base***, el mono tenía que fijar su mirada en un punto rojo en la pantalla (1.5 ° alrededor del punto de fijación) durante al menos 500 ms. Posteriormente se solicita poner la mano derecha en un círculo en medio de la pantalla táctil durante 500 ms. Si el participante retirara la mano o la mirada del punto de fijación, el ensayo comenzaba de nuevo. Mientras estaba quieto, el mono tenía que atender a un disco mostrado en la periferia (estímulo objetivo) que periódicamente cambiaba de ubicación, ya sea derecha o izquierda (***fase de presentación***). Después de la presentación de 3 estímulos objetivo, no se muestra nada más en la pantalla, sin embargo el mono debe continuar

estimando la posición del objetivo en función del tiempo transcurrido (**fase de estimación**). Después de uno a cuatro posibles intervalos estimados (distribución uniforme aleatoria) el círculo de la mano y el punto de fijación desaparecen (señal go) y los monos tuvieron que realizar un movimiento de alcance hacia la posición de la pantalla en la que estaría el objetivo, ya sea a la parte derecha o izquierda de la pantalla (Ver figura 1).

### ***Variables independientes.***

Las variables relevantes de la tarea (condiciones experimentales, variables independientes) fueron la **duración** con la cual el objetivo cambió de posición (Duración: 500, 750 o 1000 ms), la posición inicial (izquierda o derecha) y el **número de intervalos estimados** (Intervalo: desde 1 a 4). La clave go se presentó siempre a la mitad del último intervalo estimado (ver tiempos de presentación de señal go en figura 1). El desempeño de los monos fue evaluado por medio de la proporción de respuestas correctas en función del número de intervalos estimados y la duración del intervalo por sesión.

### ***Localización del sitio de registro.***

Una vez que los monos alcanzaron al menos un desempeño del 80% global de respuestas correctas por sesión experimental, se procedió a implantar una cámara de registro. La cámara de registro es un cilindro introducido a través del cráneo que descansa sobre la duramadre. Este cilindro permite la introducción de cánulas con electrodos que pueden atravesar las meninges, asimismo contiene una tapa que permite cerrar el cilindro una vez terminada la sesión experimental y abrirlo de nuevo para realizar un nuevo registro, minimizando el

riesgo de infección por contacto con el ambiente. La cámara de registro fue colocada mediante cirugía estereotáxica y el empleo de imágenes por resonancia magnética estructural. Todas las zonas de registradas fueron en el hemisferio izquierdo (contralateral al miembro con el que los monos respondieron la tarea).

### ***Registros Electrofisiológicos.***

Los registros neuronales se realizaron con una matriz de siete micro electrodos móviles independientes (2-3 M $\Omega$ , Thomas Recordings). Los electrodos se avanzaron hasta que se obtuvo actividad unitaria. En cada sitio de registro, las espigas fueron aisladas online (Blackrock Microsystems) muestreadas a 30 KHz; El PCL fue obtenido por medio de un filtro pasa bandas (Blackrock Microsystems, corte .5, 500 Hz), sub muestreado offline a 1 KHz y nuevamente filtrado digitalmente por medio de un filtro pasa bandas con frecuencias de corte de 2 y 50 Hz.

### ***Análisis de datos.***

Todos los análisis realizados fueron implementados en MATLAB 2013b (mathworks) por medio de subrutinas programadas específicamente para cada tipo de análisis y las rutinas de procesamiento y análisis de señales.

Para realizar las transformaciones a dominio de frecuencia (espectrogramas), se empleó la técnica de multitapers (Cohen, 2014; P.P. Mitra & Pesaran, 1999; Partha P Mitra & Bokil, 2007; Pesaran, Pezaris, Sahani, Mitra, & Andersen, 2002) la cual consiste en multiplicar los datos de la señal (potencial de campo local) en el dominio del tiempo por una serie de ventanas o tapers previo a

estimar la transformada de Fourier para mejorar la estimación del espectro de potencia y evitar fenómenos de leaking (disminución o contaminación del espectro estimado por la actividad en bandas aledañas). La elección del número de tapers fue en función de la siguiente función

$$n_t = 2 * T * W - 1 \text{ Eq 1}$$

Donde  $n_t$  es el número de tapers a utilizar,  $T$  la longitud de la ventana analizada y  $W$  el ancho de banda. Entonces las construcciones de representaciones tiempo frecuencia fueron realizadas empleando la transformada corta de Fourier, tomando ventanas de 200 ms. Para todas las condiciones se empleó un avance de ventana de 5 ms. y un ancho de banda de 5 Hz, teniendo como resultado que la señal fue multiplicada por un solo taper. Todas las aplicaciones espectrales realizadas a lo largo de este trabajo fueron implementadas por medio de Chronux (Dean, Hagan, & Pesaran, 2012; P.P. Mitra & Pesaran, 1999; Partha P Mitra & Bokil, 2007; Pesaran et al., 2002) que es una librería de funciones compatibles con MATLAB para la composición de espectros de potencia.

Se realizó la transformada corta de Fourier por cada ensayo como fue descrito en los párrafos anteriores y se promediaron las matrices resultantes entre los ensayos de las mismas condiciones, teniendo así la representación tiempo-frecuencia media de cada sesión experimental. Para normalizar los mapas de tiempo-frecuencia se dividió cada punto de tiempo por la estimación espectral promedio en línea base (desde 500 ms antes del comienzo de la fase de presentación hasta la presentación del primer estímulo objetivo (Pesaran et al., 2002). Particularmente se eligió esta línea base dado que las

condiciones conductuales de los monos son idénticas en el resto de las fases lo cual permite descartar que los efectos observados sean producto o de estimulación sensorial pasiva o efectos de expectativa.

### ***Análisis de ensayos individuales.***

Con el fin de estudiar los cambios en la banda gamma a lo largo del tiempo a través de cada ensayo, se promediaron las matrices normalizadas en el rango gamma (30-40 Hz) para cada ensayo. Tanto el uso de filtros pasa-bandas/uso de envoltura analítica como la convolución de wavelets complejos de Morlet produjo resultados similares. Para cuantificar la actividad de ráfagas de oscilaciones gamma, definimos una ráfaga como eventos en que la amplitud excedió el percentil 90 de la actividad general para una condición experimental dada durante al menos 100 ms (es decir, al menos 4 ciclos del ritmo gamma). Para cada ráfaga de gamma, se cuantificó el tiempo de inicio, la amplitud promedio y la duración.

### ***Sincronía espiga-campo (Spike Field Coherence).***

Para medir la sincronización entre los potenciales de acción de neuronas individuales y el potencial de campo local estimamos el *Spike Trigger Average* (Denker et al., 2011; P Fries, Reynolds, Rorie, & Desimone, 2001) en tres períodos diferentes: línea base (500 ms antes de la fase de presentación), fase de presentación y fase de estimación. Se usó una ventana de 200 ms alrededor del tiempo en que ocurrió la espiga. Una vez que se calculó el promedio de trazos para un periodo dado, los datos se normalizaron con respecto a la distancia pico-valle antes de aplicar la descomposición espectral.

Este enfoque permite estudiar la estructura oscilatoria de los trazos manteniendo para todas las condiciones la misma amplitud máxima. La descomposición espectral fue realizada por medio de multitaper (ver descripción previa), manteniendo los mismos parámetros descritos previamente.

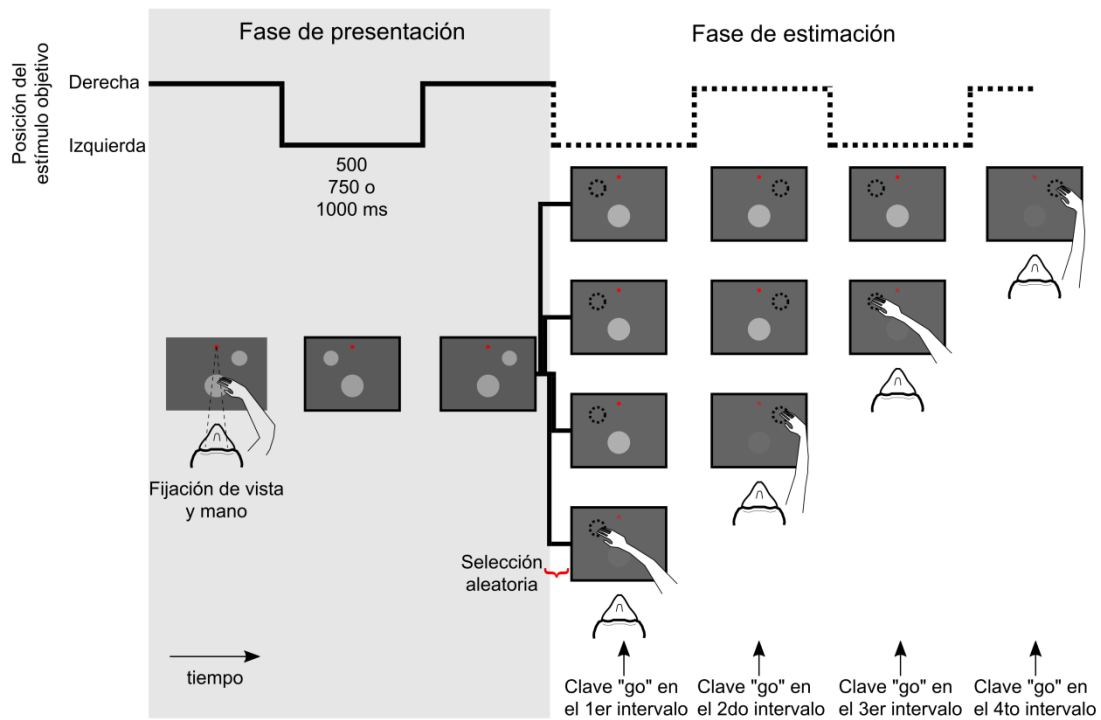


Figura 1: Diseño de la tarea.

Los sujetos de prueba fueron entrenados en una tarea de ritmo viso-espacial que consistió en tres fases. Primero, en la fase de espera (línea base) los monos tuvieron que fijar la mirada y la mano derecha en un punto de fijación (punto rojo y círculo gris). Luego, en la fase de presentación, se mostró un estímulo objetivo (target). Este objetivo cambió periódicamente entre izquierda derecha con una duración constante (500, 750 o 1000 ms). Después de presentar tres estímulos, los monos tuvieron que continuar estimando cómo cambiaría el objetivo en función del tiempo transcurrido hasta que se presentara una señal "go" pseudo-aleatoria. Una vez que se presenta la señal de "go", los monos respondieron ya sea a la izquierda o a la derecha para señalar la ubicación del objetivo hasta el tiempo señalado por la clave.

## **Resultados.**

### **Primates no humanos pueden percibir un ritmo visual y anticipar cambios.**

Los sujetos fueron entrenados extensamente en la tarea descrita en métodos (ver figura 1) obteniendo una proporción media de respuestas correctas del 80% a lo largo de todas las condiciones. Se realizaron 131 sesiones experimentales (84 y 47 para el mono M e I respectivamente). De forma general, el comportamiento observado fue compatible con la intención de predecir cambios en la posición del objetivo durante la fase de estimación. La Figura 2A muestra la proporción media de respuestas correctas en todos los experimentos para ambos monos; A medida que aumenta el número de intervalos estimados, el desempeño para cada duración disminuye (sin embargo en todas las condiciones el desempeño es superior al azar). El comportamiento observado es esperado debido a que la dificultad en la tarea reside en que a mayor número de intervalos a estimar, el error temporal de estimación aumenta, es decir la variabilidad de un juicio temporal se incrementa proporcionalmente al tiempo de estimación en curso (García-Garibay et al., 2016; Jazayeri & Shadlen, 2010; Laje et al., 2011; Leon & Shadlen, 2003). Previamente hemos caracterizado la psicofísica de estos datos encontrando ajustes significativos entre el desempeño observado y modelos compatibles con la estimación interna de los primates. En el anexo 1 se detallan los procedimientos. Asimismo se encontró que a medida que transcurre el ensayo, los tiempos de reacción (tiempo entre la presentación de la clave “go” y el inicio del movimiento de la mano) se incrementan, (ver figura



2B). Esta tendencia fue validada por análisis de regresión lineal entre los tiempos de reacción medios y el tiempo transcurrido en la fase de estimación (varianza explicada: 72%) lo cual sugiere que efectivamente entre más tiempo transcurre, la dificultad de la tarea aumenta y esta dificultad se refleja en los tiempo que toma a los primates en tomar una decisión.

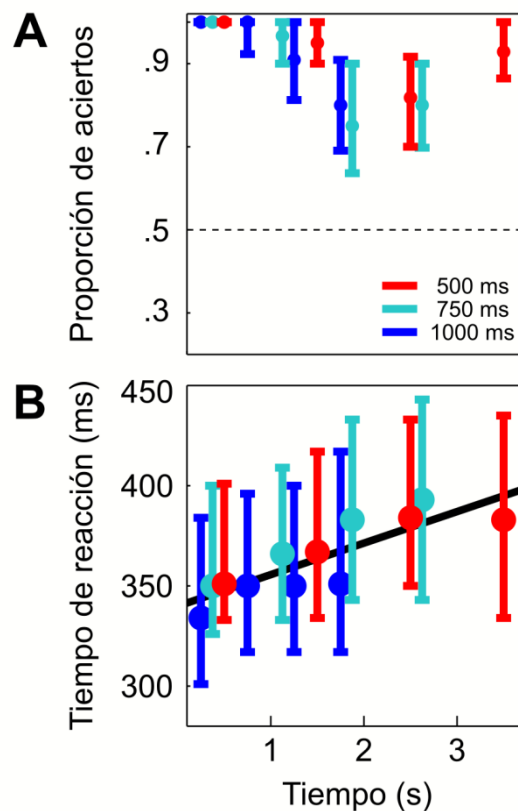


Figura 2: Desempeño conductual.

A: Desempeño medio (mediana y rango intercuartil) para todas las sesiones experimentales de ambos monos en función del tiempo total transcurrido durante la fase de estimación. El desempeño por sesión fue evaluado como la proporción de respuestas correctas para cada condición (número de intervalos a estimar y duración del intervalo).

B: Tiempo de reacción medio (mismas convención que panel A). Entre más tiempo pasa, la tarea se vuelve más difícil de resolver, lo cual se refleja tanto en el desempeño medio como en el tiempo de reacción. Línea negra: regresión lineal entre  $T_r$  y tiempo transcurrido.

## **Las oscilaciones Gamma en SMA predicen cambios inminentes de la posición del estímulo objetivo.**

Mientras los monos resolvieron la tarea se realizaron registros electrofisiológicos en 518 sitios de registro (449 y 69 del mono M e I, respectivamente). Para cada ensayo se construyó su respectivo espectrograma acorde a la descripción proporcionada en los métodos. En la figura 3 se muestra un espectrograma promedio de un solo experimento, una condición experimental (Duración: 1000 ms, 4 intervalos estimados, 5 ensayos). En general observamos modulaciones de amplitud en las diferentes fases de la tarea, principalmente en frecuencias gamma. En la fase de presentación obtuvimos incrementos en la amplitud en el rango de frecuencias entre 30 y 40 Hz. Estos cambios no dependían de la actividad visual evocada

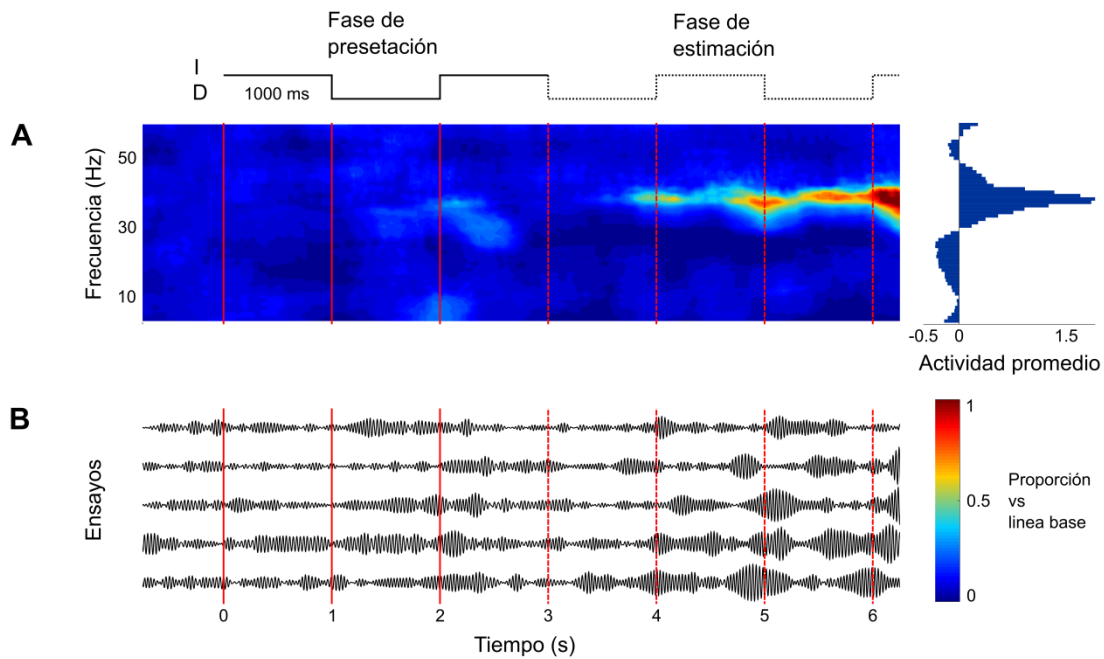


Figura 3: Espectrograma medio para un sitio de registro.

En A se muestra el espectrograma promedio de 5 ensayos. Líneas continuas indican el tiempo donde se presentó el estímulo objetivo. Líneas discontinuas señalan el tiempo en el que el objetivo cambiaría de posición. El panel derecho muestra el promedio de la matriz, colapsando la dimensión temporal. Panel B muestra los ensayos que componen al espectro promedio, filtrados para la banda Gamma (30-40 Hz).

dada la morfología de los trazos, sino del tiempo transcurrido desde el primer estímulo. Curiosamente, una vez que se presentó el último estímulo (fase de estimación), observamos incrementos en el rango de la banda gamma con picos alrededor de los tiempos en que el estímulo cambiaría de una posición a la siguiente. Estos cambios en la amplitud de gamma tendieron a aumentar hacia el final del ensayo. Aunque el espectrograma de la figura 3 es el promedio de una sola sesión, estos incrementos de la actividad Gamma se pueden observar en la dinámica de cada ensayo. En el panel inferior de la Figura 3 se muestra el PCL del mismo experimento, filtrado con paso banda

(corte: 30, 40 Hz), mostrando tendencias similares al espectrograma promedio: ráfagas de oscilaciones gamma alrededor de los tiempos de cambio estimado con incrementos en su amplitud en función del tiempo transcurrido.

Perfiles espectrales similares se obtuvieron a lo largo de las diferentes condiciones y sitios de registro. La Figura 4 muestra espectrogramas promedio para ambos monos en diferentes sitios de registro, encontrando diferencias significativas en la banda gamma, comprendida en 30 y 40 Hz ( $p > .05$ , 2 colas, test de permutación, 10000 iteraciones). En la fase de presentación, observamos incrementos de la amplitud en función del tiempo transcurrido desde el inicio del primer estímulo (ver análisis posterior).

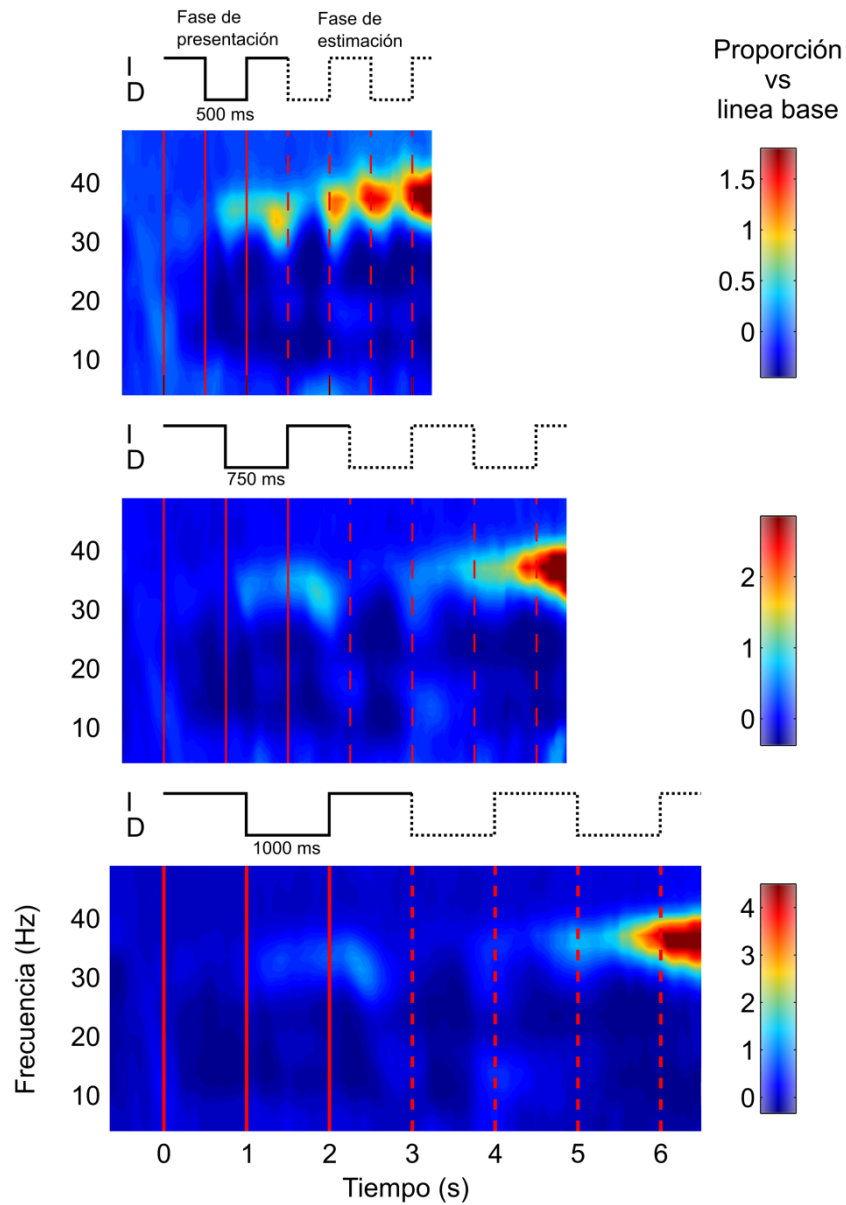


Figura 4: Espectrograma medio general para todas las duraciones.

Cada fila muestra el espectro promedio para cada duración (500, 750 o 1000 ms en orden descendente) utilizando los datos de todos los sitios de registro para ambos monos. Mismas convenciones que figura 3.

En la fase de estimación se obtuvieron perfiles similares: independientemente de la duración presentada, la amplitud de la banda gamma aumenta cuando el objetivo cambia de posición (líneas discontinuas, figura 4).

Si bien los espectrogramas promedio muestran incrementos graduales de amplitud en el rango gamma hacia el cambio estimado de la posición del objetivo, no es claro si estos perfiles se deben a una acumulación gradual de actividad oscilatoria o a ráfagas repentinas de oscilaciones gamma alrededor del tiempo estimado de cambio.

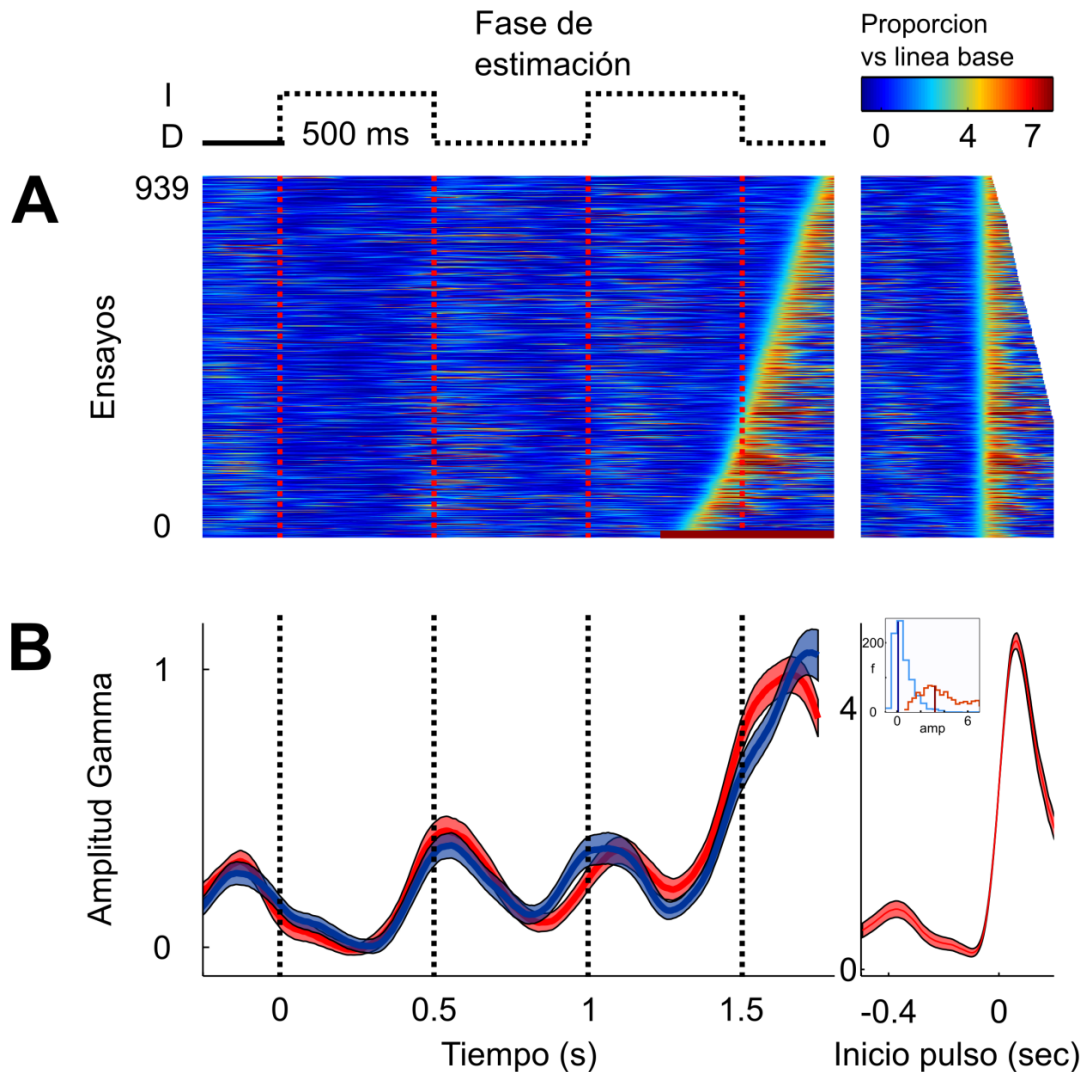


Figura 5: Análisis ensayo por ensayo de dinámica Gamma.

A: Amplitud gamma en todos los ensayos de una condición (939 ensayos, intervalo de 500 ms). Cada fila representa un ensayo, la amplitud de la oscilación Gamma está codificada en color. Los ensayos se ordenaron según el tiempo de inicio del pulso Gamma dentro de la ventana marcada con la línea roja (ver ordenada) en la parte inferior. El panel de la derecha muestra los mismos datos, alineados al tiempo de inicio del pulso gamma (ver texto).

B: Amplitud gamma media en función del tiempo transcurrido. Nótese cómo los aumentos periódicos en gamma están sincronizados con el ritmo interno izquierda-derecha. El panel de la derecha muestra el perfil medio de los pulsos Gamma en el último intervalo. Inset: distribución de la amplitud gamma durante el pulso gamma (distribución roja) y antes del mismo (distribución azul). Líneas solidas representan la mediana.

Para resolver el punto anterior, analizamos los cambios de amplitud en el rango Gamma ensayo por ensayo, obteniendo que los cambios espectrales en gamma están compuestos por pulsos discretos o ráfagas de actividad distribuidas alrededor del tiempo estimado de cambio. En la figura 5A se muestran la amplitud gamma de todos los ensayos de una condición (intervalo: 500 ms, intervalos estimados: 4, posición inicial: izquierda). Para observar la distribución de los tiempos donde inician los pulsos Gamma en los datos crudos, se reordenaron los ensayos de acuerdo con el tiempo detectado de inicio (ver métodos) en una ventana de tiempo que comprende un intervalo estimado antes de la señal “go” (línea roja en el eje x de la figura 5). Como se puede observar, los cambios promedio en la amplitud gamma están compuestos por pulsos discretos de actividad, que de acuerdo con la amplitud gamma promedio (Fig. 5 B), se originan alrededor del tiempo en el que el objetivo cambiaría de ubicación. Confirmando la naturaleza discreta de los pulsos observados, justo antes del aumento de la actividad, los valores de amplitud son similares a los observados en la línea base; esto fue corroborado comparando la amplitud de gamma por ensayo 150 ms antes y 150 ms después del instante donde se detectó el inicio de la ráfaga (prueba Wilcoxon para muestras pareadas,  $Z=24.94$ ,  $p<.005$ , ver distribuciones de la figura 4). En la figura 5 5C y D se muestran los mismos datos realineados al inicio de la ráfaga y su respectivo promedio. Como se indicó anteriormente, antes del inicio de la ráfaga, la amplitud está en el rango de actividad de la línea de base y en menos de 100 ms. la amplitud es 4 veces mayor que la línea de base.

La Figura 6 muestra el mismo análisis para todas las condiciones. Conforme los monos predicen el siguiente cambio de posición, la CMS oscila en pulsos



discretos de actividad gamma; estos pulsos lejos de distribuirse homogéneamente en la ventana observada, se distribuyen alrededor del tiempo estimado en que ocurrirá un cambio de posición como puede observarse tanto en los pulsos individuales como en los promedios y las distribuciones por condición, siendo estas últimas estadísticamente significativas (prueba ji-cuadrado,  $p < .005$ ).

La cuantificación de oscilaciones Gamma tuvo como resultado que la amplitud los pulsos gamma aumentan su amplitud exponencialmente a medida que el ensayo se acerca su final (Fig. 6D, varianza explicada<sup>4</sup>=86%). Una interpretación de este resultado es que a medida que transcurre el tiempo en la fase de estimación, la probabilidad de la señal “go” aumenta, entonces la actividad oscilatoria de SMA podría ser sensible a la verosimilitud de esta probabilidad, asemejando su dinámica al comportamiento a una función de tasa de riesgo (hazard rate function) (Janssen & Shadlen, 2005). Para probar esto, los monos realizaron una tarea “center out” (Confais, Kilavik, Ponce-Alvarez, & Riehle, 2012) donde los monos tenían que atender a una clave espacial (izquierda o derecha) y esperar un intervalo de tiempo aleatorio hasta que una señal “go” indicara hacer un movimiento de alcance hacia la posición señalada (Hwang & Andersen, 2011). Si bien en esta tarea los monos no tienen que estimar activamente el tiempo total transcurrido, la probabilidad de observar la señal “go” (o dicho de otra forma su verosimilitud) aumenta a medida que transcurre el tiempo.

---

<sup>4</sup> Adicionalmente dada la forma  $Y=A*\exp(x*B)+C$ , se obtuvo significancia para los parámetros B y C con un alfa menor a .05

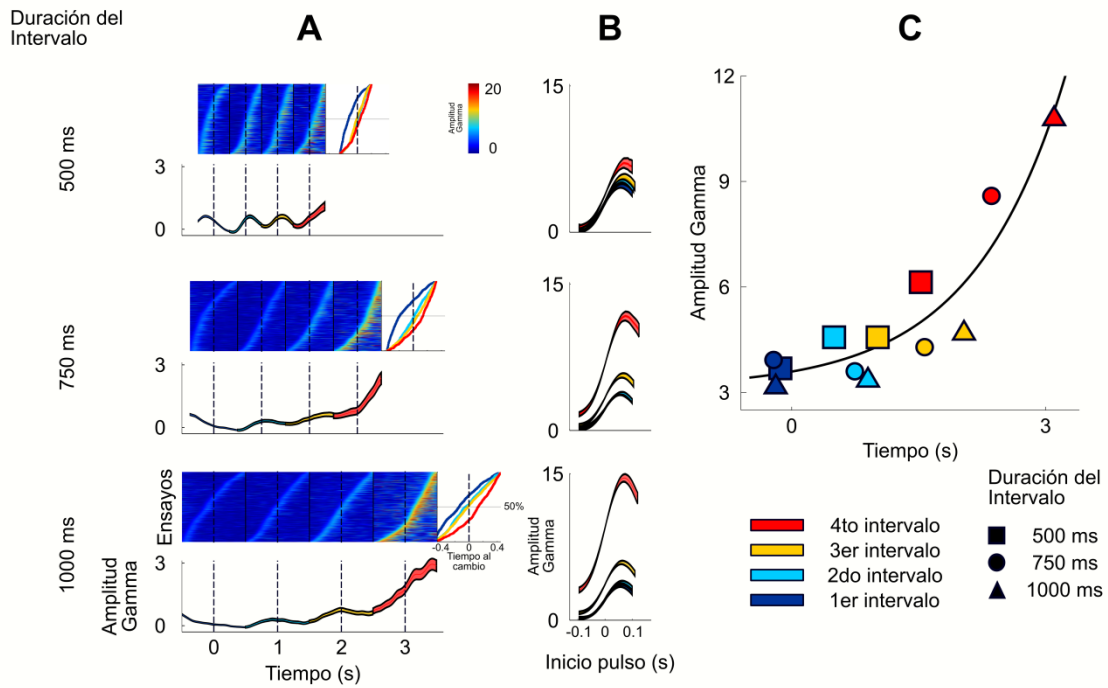


Figura 6: Análisis ensayo por ensayo de dinámica Gamma (todas las condiciones).

A: Amplitud gamma ensayo por ensayo para todas las condiciones (mismas convenciones que figura 5)

B: El medio estimado para cada condición. En todas las condiciones se observa un perfil estereotipado que varía en amplitud.

C: La amplitud media de los pulsos Gamma en función del tiempo transcurrido para las tres duraciones (500, 750 y 1000 ms).

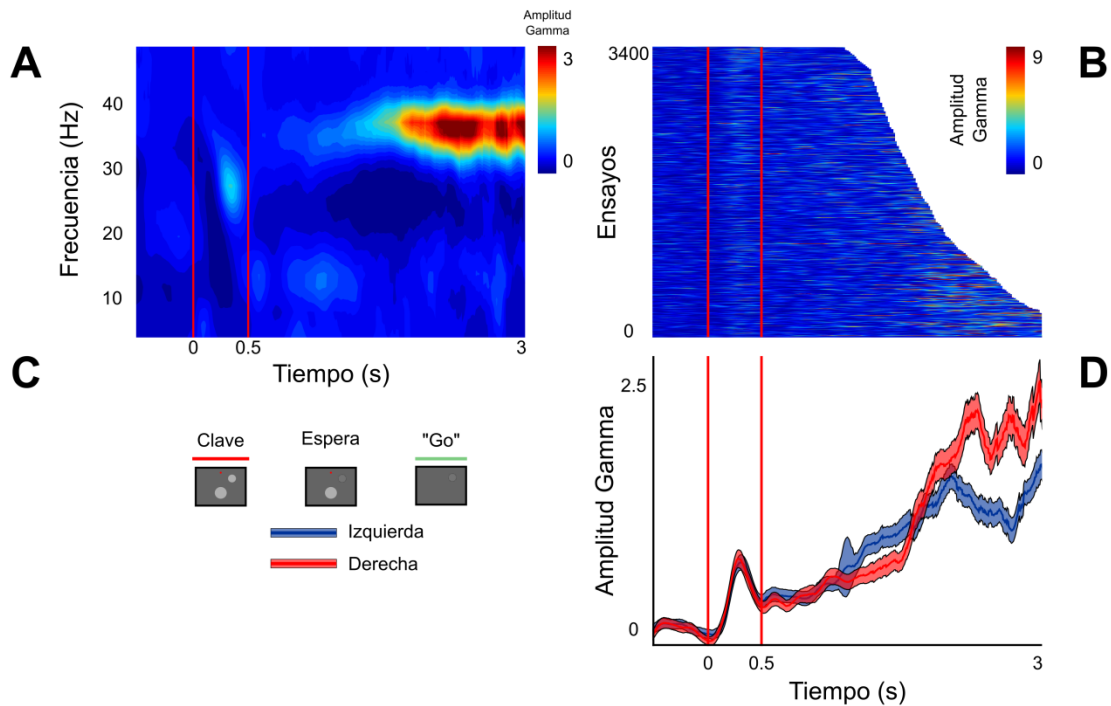


Figura 7: Actividad Gamma en la tarea “center out”.

A: Espectrograma medio de durante la tarea de alcance retardado (se muestran los movimiento al lado derecho de la pantalla). La presentación del estímulo está indicada por las líneas rojas a 0-0.5 s. Después de la señal clave, se presenta un retraso variable (1.2-3 s, distribución exponencial). Se puede observar incrementos sobresalientes en la banda gamma durante el período de retardo.

B: Amplitud gamma en ensayos individuales.

C: Esquema representativo de la tarea “center out”.

D: La amplitud gamma media en función del tiempo transcurrido. Después de una breve respuesta sensorial, la actividad gamma aumenta a medida que transcurre el tiempo. Las líneas rojas y azules indican movimientos a la derecha y a la izquierda, respectivamente.

El espectrograma promedio de la tarea mencionada (figura 7) confirma que los cambios principales en la frecuencia se centran en el rango gamma (prueba de permutaciones, 10000 iteraciones) y que en el período de espera (ver diagrama de la misma figura) la amplitud de gamma aumenta a medida en función del tiempo, lo cual también se observa en los ensayos individuales.

En conjunto la dinámica de las oscilaciones gamma sugiere reflejar la integración de un juicio de magnitud temporal, es decir de la estimación/predicción de cambios durante la tarea. Si esta señal efectivamente está reflejando el comportamiento poblacional al generar una predicción, sería de esperar que estos patrones pudieran predecir hasta cierto punto la conducta de los participantes.

### **Análisis de errores: Posible falla en la sincronía entre el ritmo generado internamente y el ritmo a estimar.**

La ejecución correcta de la tarea bajo estudio depende considerablemente de poder representar un ritmo internamente y usar esta información para poder predecir los futuros cambios de posición, en consecuencia un ritmo interno con mayor o menor frecuencia que la frecuencia real conllevará a un error. La dinámica ensayo a ensayo de la potencia en gamma puede dar una idea del ritmo que internamente están generando los primates. En el panel A de la figura 8 se muestra la dinámica promedio entre los ensayos correctos e incorrectos donde se observa que en promedio para el intervalo de 500 ms la serie temporal tiende a ocurrir con mayor retraso para los errores que para los aciertos (nótese que la curva de errores se ve desplazada hacia la derecha, en comparación con los aciertos), asimismo para los intervalos más lentos (1000 ms) la dinámica en gamma está más “adelantada” para los errores (la curva de errores está desplazada a la izquierda, además la potencia se incrementa antes de tiempo en comparación con los aciertos).

Para poder cuantificar y corroborar estas observaciones, se estimó la periodicidad de la amplitud de gamma ensayo a ensayo, aplicando la

transformada de Fourier a la dinámica gamma de cada ensayo para todas las condiciones (ver métodos). Se esperó encontrar picos en los periodogramas alrededor del intervalo interno a estimar: En los intervalos de 500, 750 y 1000 ms se esperó observar picos alrededor de 2, 1.33 y 1 Hz respectivamente; asimismo se esperó encontrar distribuciones diferentes a las observadas para los errores. En los sub paneles del panel A figura 8 se observa el periodograma promedio de todos los ensayos para esa condición, confirmando que el ritmo interno representado en los aciertos es cercano al intervalo predicho (ANOVA factorial, interacción duración de intervalo x frecuencia  $F=41.18$   $p<.05$ ). En las 3 duraciones se obtuvo significancia para cada pico observado (Bonferroni contra frecuencias aledañas:  $p<.05$ ), asimismo estas distribuciones no fueron significativas para los errores (ANOVA factorial, interacción duración intervalo x frecuencia  $F=2.01$   $p=.08$ ). Interesantemente para los errores se observó que para las duraciones de 500 ms los periodogramas son más lentos, en las duraciones de 1000 ms la potencia tiende hacia frecuencias más rápidas y para los intervalos de 750 ms se observa una mezcla intermedia de frecuencias siendo predominantemente más lentas.

Dado que la dinámica de gamma es informativa del ritmo interno que están llevando a cabo los primates, se quiso responder si es posible predecir momento a momento si el mono cometerá un error o un acierto. Para ello se dividió a la muestra retirando 100 ensayos por condición (Set de prueba 50 aciertos y 50 errores) y usando el resto de los ensayos para entrenar a un clasificador binario (regresión logística, función de enlace descrita en métodos).

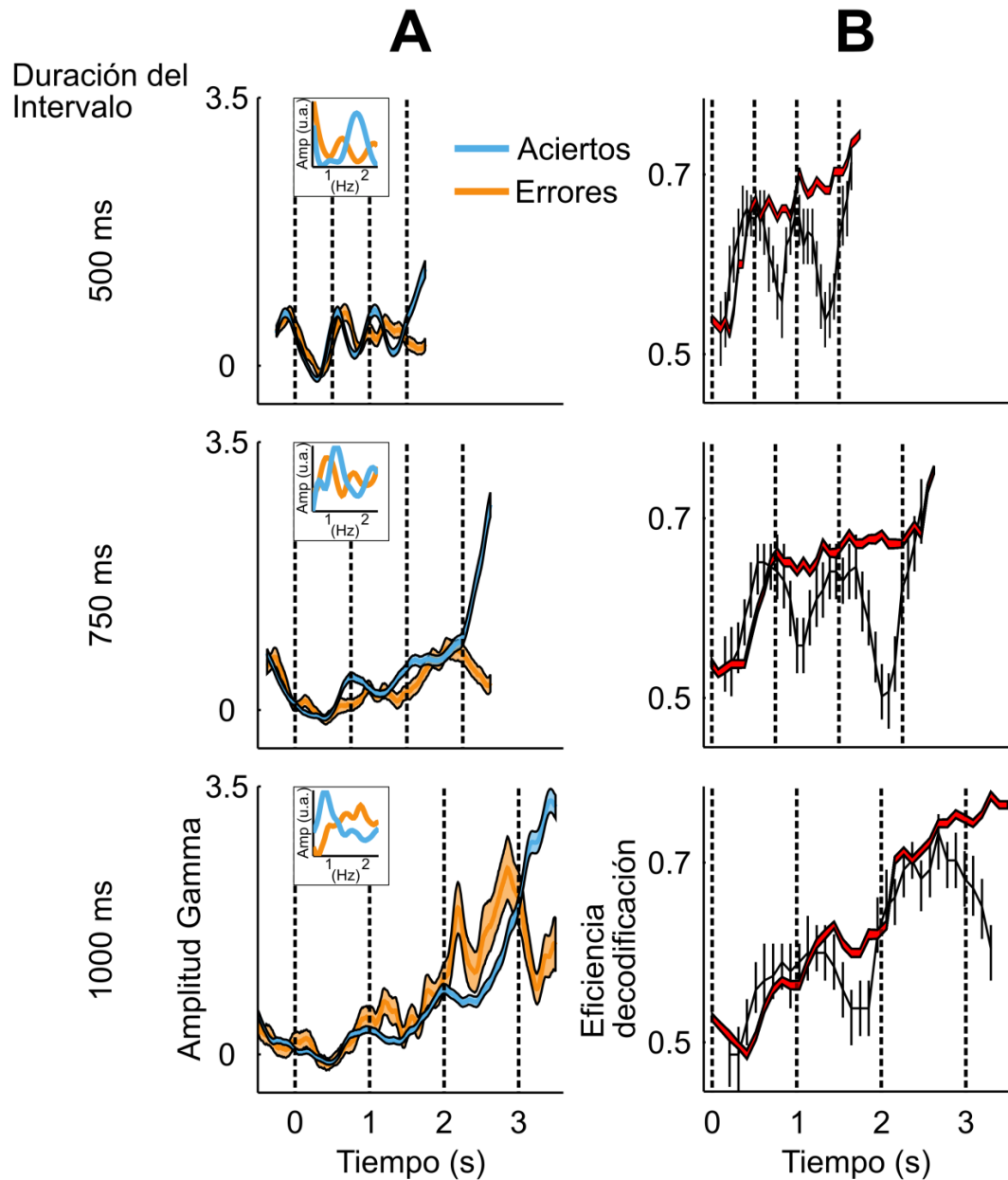


Figura 8: Amplitud media gamma entre aciertos y errores.

A: Amplitud gamma media durante intervalos estimación, para aciertos (azules) y errores (naranja).

Subpáneos muestran el periodograma (densidad espectral de potencia) de ensayos correctos y errores (Promedio de ensayos individuales).

B: Desempeño de clasificador logístico (acierto/error) usando la dinámica Gamma. Se usaron dos clasificadores logísticos para diferenciar entre aciertos y errores (validación cruzada en 50 aciertos y 50 errores,  $n = 100$  iteraciones). Line roja: el clasificador iba agregando información en función del tiempo transcurrido.

Líneas negras: El clasificador solo podía observar la dinámica gamma alrededor de ese instante de tiempo (ver texto).

Tras estimar los coeficientes de regresión se procedió a predecir el set de datos de prueba. Este procedimiento se iteró 100 veces.

En el panel B de la figura 8 se muestra en rojo el desempeño del clasificador (proporción de ensayos predichos correctamente) conforme se usa solo la primer observación, las primeras 2 observaciones y así sucesivamente. Como es de esperarse conforme se agregan más observaciones, la eficiencia del clasificador se incrementa, sin embargo es notorio que tan solo con la información del primer intervalo (primeras 10 observaciones) la eficiencia del decodificador se aproxima al 60%. Usando la dinámica completa (última observación de la serie de tiempo roja) la eficiencia del clasificador es cercana al 75%. Este resultado sugiere que efectivamente la dinámica de Gamma contiene información relevante para la respuesta de los primates. A continuación quisimos saber que instantes de tiempo son los más informativos para predecir la conducta de los monos. Se realizó el mismo procedimiento descrito previamente, sin embargo en vez de incorporar observaciones en función del tiempo, se usó una ventana móvil la cual consideró solo 5 observaciones alrededor del instante de tiempo considerado (+- 2 observaciones alrededor del instante de tiempo central). Nuevamente este análisis se repitió 100 veces para cada instante de tiempo. En concordancia con los resultados mostrados previamente se obtuvo que los instantes de tiempo más informativos fueron los tiempos donde el estímulo objetivo cambiaría de una posición, lo cual soporta que la actividad oscilatoria gamma está manteniendo información del ritmo interno que están generando los monos y que un cambios en el ritmo interno conllevan a predecir erróneamente un evento rítmico.

## **Percibiendo regularidad y anticipando cambios: Dinámica de oscilaciones Gamma asociada a la codificación de estímulos periódicos.**

La predicción de cambios regulares en el tiempo implica estimar la periodicidad de un estímulo, en el caso de este experimento, el estímulo objetivo y utilizar esta información para realizar estimaciones precisas. De acuerdo a los resultados del experimento control mencionado, las ráfagas de oscilaciones gamma podrían estar reflejando la estimación interna del estímulo objetivo particularmente tanto el tiempo cuando ocurriría un cambio como el tiempo total transcurrido. El paradigma conductual está diseñado para que en la fase de muestra no se requiera ninguna respuesta motora, por lo tanto para observar si las señales observadas son el resultado de un plan motor o corresponden a una estimación interna se estudió la actividad de gamma durante la presentación de los estímulos viso espaciales, los cuales definen posteriormente los tres ritmos diferentes de la tarea.

Tanto los ensayos individuales como la amplitud media gamma muestran que la actividad oscila y aumenta progresivamente con la presentación de cada uno de los estímulos visuales de cada condición (Figura 9 A). Asimismo se observa que estas respuestas no son resultado de actividad visual evocada ( $p < .05$  prueba ji contra distribución homogénea) dada la variabilidad de las latencias de los pulsos gamma; de ser actividad evocada se observarían latencias constantes independientemente de la condición. Esto señala que la ocurrencia de pulsos gamma puede estar señalando la temporalización de los estímulos



visuales, lo cual observamos en la amplitud de los pulsos individuales. Medimos la amplitud de los pulsos gamma en función del tiempo total transcurrido y encontramos una relación lineal entre ambas variables (varianza explicada: 94%, panel B y C, figura 9). En conclusión la actividad observada en la banda gamma para la fase de presentación permite observar la representación de características relevantes para la codificación temporal como la ocurrencia de un estímulo que demarcará el ritmo a estimar así como el tiempo en el que ocurre en una secuencia.

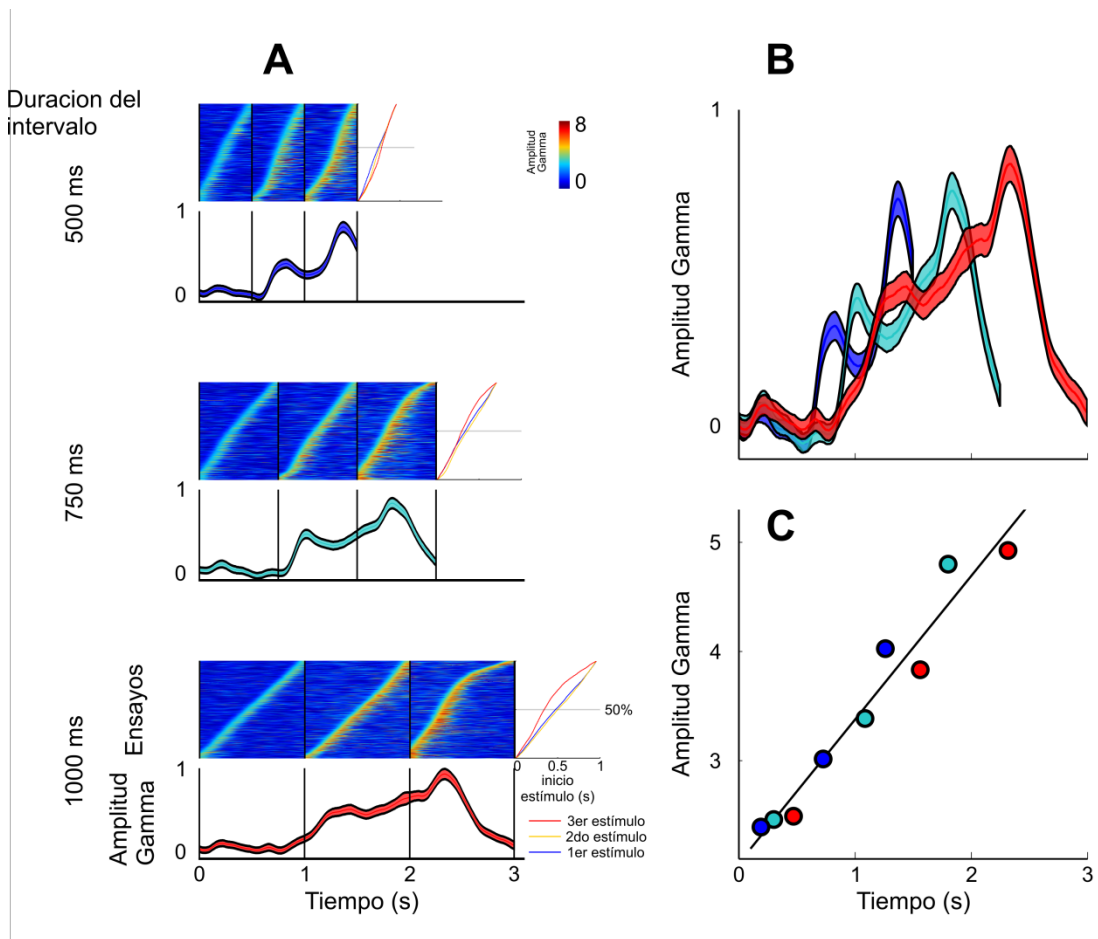


Figura 9: Actividad gamma durante la codificación de duración.

A: Ensayos individuales para cada condición, ordenados en función del tiempo de inicio del pulsos Gamma. Panel inferior muestra la amplitud gamma promedio del panel superior. Panel Lateral: distribución acumulada de los tiempos de inicio de actividad Gamma.

B Dinámica gamma promedio para las 3 duraciones (mismos trazos que en A, graficados simultáneamente) nótese cómo la amplitud gamma media aumenta con cada intervalo de muestra.

C: Amplitud Gamma en función del tiempo transcurrido en la fase de muestra, para las tres duraciones.

## **Coordinación de salidas neurales a través del ciclo oscilatorio gamma.**

Mientras que los monos están anticipando eventos o realizando secuencias complejas de movimientos, la tasa de disparo de células de CMS se modula o ajusta a las características específicas de la tarea en curso, como la temporización de un plan motor o el orden en una secuencia de movimientos. En nuestros experimentos, se aislaron 201 células individuales (71 y 130 de mono I y M, respectivamente) obteniendo una gran diversidad de perfiles funcionales. En la figura 10 se representan ejemplos de células individuales con diferentes perfiles: Las células en los paneles A y B muestran rampas hacia el tiempo donde se esperaría observar un cambio en diferentes campos receptivos, en el panel C la tasa de disparo aumenta alrededor de los tiempo donde se presenta la señal “go”, independientemente de la posición del objetivo y las celdas C y D se modulan en la fase de presentación y estimación respectivamente. En conjunto, las neuronas CMS representan más de un atributo a través de sus salidas.

Dada la diversidad de características representadas a lo largo de la CMS, quisimos saber si la actividad de las células individuales esta sincronizada con la actividad del potencial de campo local. Para ello calculamos el promedio desencadenado por disparo (“spike triggered average”, STA) para cada neurona registrada en 3 fases de la tarea (presentación, estimación y línea base). El STA se estima promediando la actividad de campo alrededor del tiempo donde ocurrió una espiga en una condición dada. De existir alguna relación entre la neurona registrada y el campo, se esperaría obtener un trazo periódico similar a un wavelet (actividad oscilatoria transitoria); de no existir

relación alguna, el trazo promedio debería ser aproximadamente plano. Una vez obtenido el trazo medio se estimó su respectivo perfil espectral con las mismas técnicas descritas en análisis previos (ver métodos). Para descartar que los cambios observados en la sincronización se deban a cambios en la amplitud de las oscilaciones en curso y no a la estructura oscilatoria del STA, normalizamos cada trazo antes de la descomposición espectral.

En el panel A de la figura 11 se muestra el STA de una neurona para las 3 condiciones descritas. Como puede observarse el STA revela sincronización con diferentes frecuencias canónicas; en el periodo de línea base (cuando los monos están esperando que la tarea comience) se observa sincronización principalmente en frecuencias theta (6-10 Hz trazos verdes), sin embargo en los periodos de presentación y estimación (azul y rojo respectivamente) el pico de sincronización es desplazado principalmente a frecuencias gamma. En el panel B se muestra el trazo medio para todas las células registradas, encontrando diferencias significativas entre la distribución de potencia en 3 bandas: Alfa (6-10 Hz), Beta (15-23 Hz) y Gamma (30-40 Hz) (ANOVA mixto,  $F=10.565$ ,  $p<.05$ ) así como interacción entre la actividad en una banda dada y las 3 condiciones experimentales descritas (ANOVA mixto,  $F=12.112$ ,  $p<.05$ ) encontrando que la sincronización en gamma es mayor para la fase de presentación y estimación en comparación con línea base<sup>5</sup> así como una mayor sincronización en alfa en la condición de línea base en comparación con la fase de estimación, pero no para la fase de presentación<sup>6</sup>. Finalmente

---

<sup>5</sup> Test de Bonferroni  $p<.005$ , amplitud promedio comprendida entre 30 y 40 Hz

<sup>6</sup> Amplitud media entre 6 y 10 Hz. En ambas comparaciones se usó el test de Bonferroni obteniendo una  $p<.05$  para línea base contra fase de estimación y  $p=1$  comparando contra fase de presentación

pese a observar sincronización en la banda beta, no se observaron diferencias significativas entre condiciones para esta banda<sup>7</sup>.

Aunque si bien la actividad de células individuales transmite información sobre diferentes características del proceso de estimación anticipación, esto resultados sugieren que estas células sincronizan sus salidas a través de la actividad oscilatoria gamma, característica que puede asegurar que las salidas de información estén transmitidas en una escala temporal homogénea.

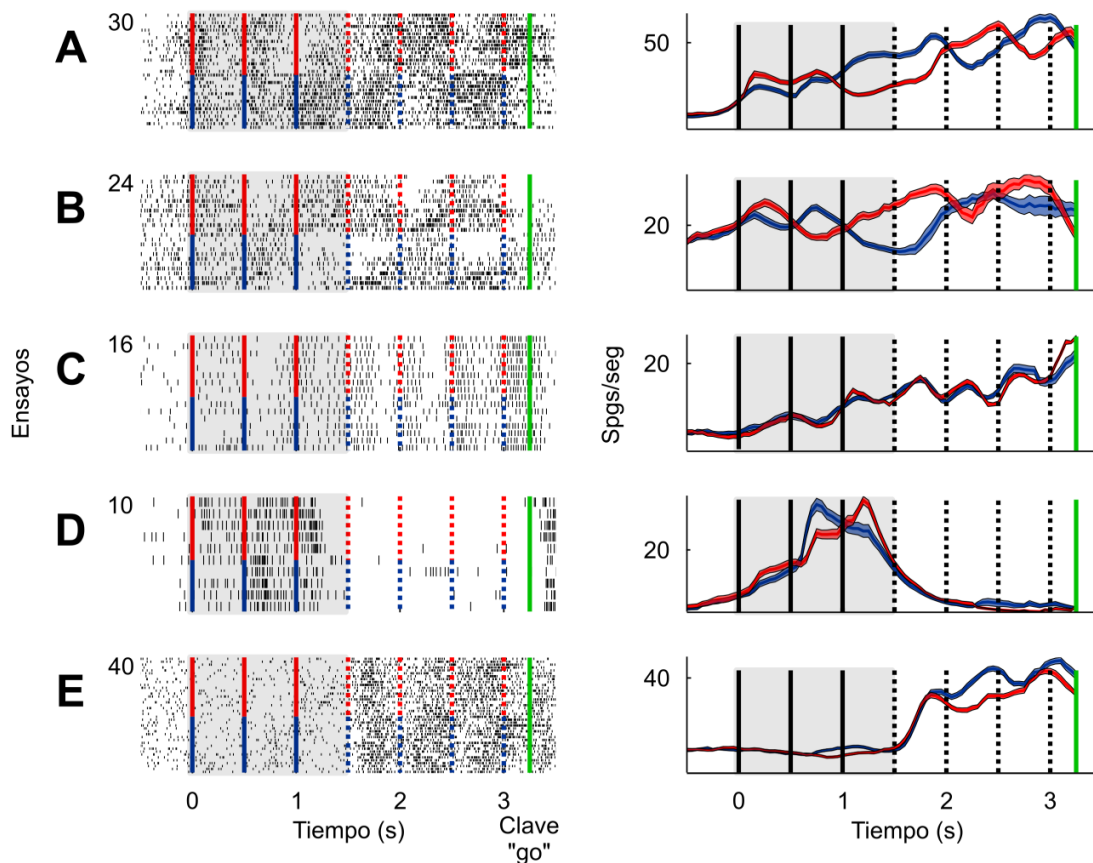


Figura 10: Perfiles funcionales observados durante la ejecución de los monos (neuronas individuales).

Los paneles en la columna izquierda muestran los rasters de cinco neuronas representativas durante la ejecución de la tarea. Las líneas verdes indican la señal “go” del último intervalo a estimar. Los marcadores rojos indican que los

<sup>7</sup> Test Bonferroni  $p > .05$  entre las diferentes condiciones

ensayos iniciaron con el estímulo del lado derecho, marcadores azules cuando el estímulo se inició a la izquierda. Los paneles de la derecha muestran la tasa de disparo promedio de cada neurona.

Las neuronas A y B tienen preferencia por un lado de la pantalla. La neurona C oscila en sincronización con el tempo interno, pero no muestra lateralidad. La neurona D está principalmente activa durante la fase de presentación. La neurona D está principalmente activa durante la fase de estimación.

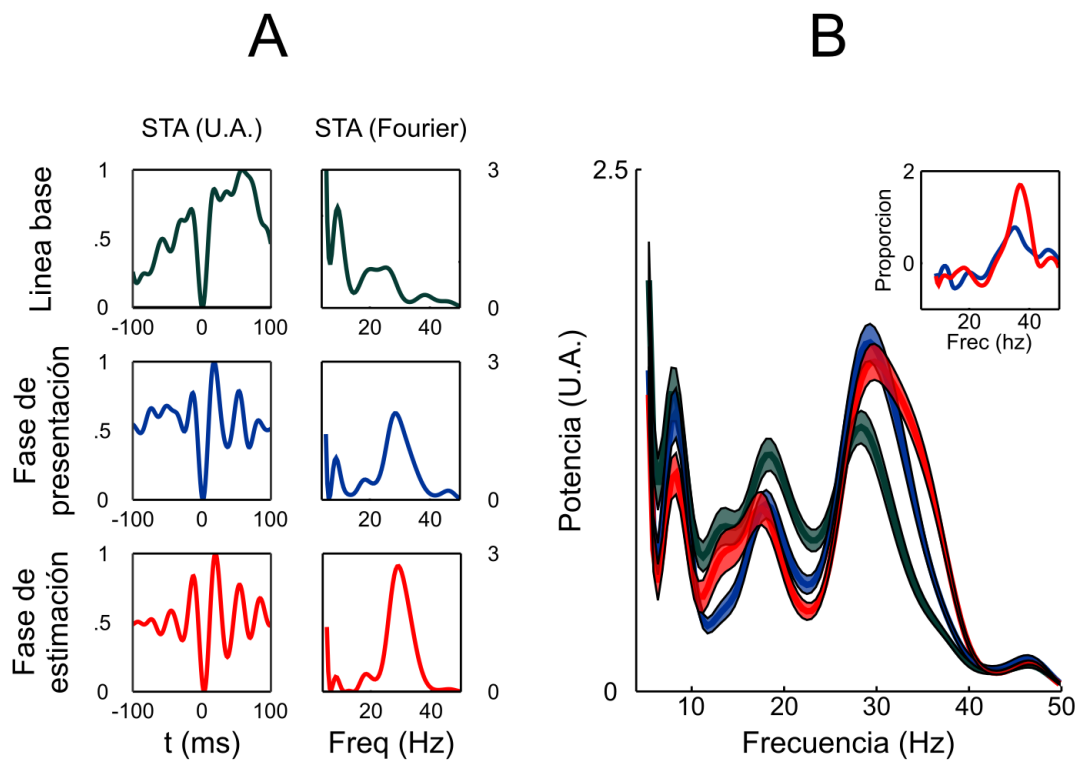


Figura 11: Relación espigas campo durante la ejecución.

A: STA para una sola neurona. Los tres paneles de la izquierda muestran el STA en 3 etapas; línea base (verde), presentación (azul) y estimación (rojo). Los paneles de la derecha muestran el espectro de potencia del STA en cada fase.

B: Potencia promedio del STA para todas las neuronas. Mismas convenciones que A. Subpanel: proporción entre potencia promedio de la fase de presentación y estimación contra línea base.

## Discusión.

Predecir y anticipar cambios inminentes en el medio requiere que el cerebro represente variables conductuales y ambientales relevantes que pueden usarse para generar comandos motores anticipatorios que pueden anticiparse a eventos biológicamente relevantes. Estudios previos de registro unicelular en CMS de primates no humanos apuntan que existen subpoblaciones de células que pueden mantener una representación del tiempo de espera para realizar un movimiento dirigido a objetivo o una secuencia completa de comandos motores (Crowe et al., 2014; Merchant & Averbeck, 2017; Mita et al., 2009).

Además, los hallazgos anteriores en conjunto con estudios de comportamiento sugieren que los monos tienen la capacidad de estimar la periodicidad de un evento regular y mantener internamente un ritmo (García-Garibay et al., 2016; Suzuki, Kunimatsu, & Tanaka, 2016; Takeya, Kameda, Patel, & Tanaka, 2017)asimismo estos cambios pueden representarse a lo largo de la dinámica poblacional de CMS, lo que significa que una representación de variables clave en el entorno o dicho en otros términos, la predicción inmediata de eventos en el medio, se genera mediante transiciones de estado en el circuito más que la activación singular de algún elemento particular del mismo representando uno o más atributos. Si bien se han realizado estudios poblacionales durante la ejecución de movimientos (Wang et al., 2017), hasta el momento de este escrito no hay evidencia directa de la dinámica poblacional en CMS durante el mantenimiento ritmo interno ni de su codificación. En este trabajo se estudió el potencial de campo local como un proxy para estudiar el cómputo local y la

dinámica poblacional de CMS (Engel, Fries, & Singer, 2001; Haegens et al., 2011; Haegens, Vergara, Rossi-Pool, Lemus, & Romo, 2017; Hagan, Dean, & Pesaran, 2012; Pesaran et al., 2002) preguntando si esta estructura puede contener una representación interna de las predicciones de primates no humanos con respecto a su entorno inmediato y con base a su estimación de regularidades en el medio.

Nuestras observaciones confirman que conforme los monos intentaron predecir transiciones del estímulo objetivo, el potencial de campo local de CMS osciló prominentemente en el rango gamma. Previamente las oscilaciones gamma de CMS han relacionado previamente con la planificación y ejecución motora (Chen et al., 2010; Ohara et al., 2001; Yokoyama et al., 2016). Interesantemente en los experimentos mostrados se observó que los máximos locales de actividad oscilatoria gamma en la fase de estimación se centran en el tiempo donde se esperaría observar un cambio de posición y no alrededor del tiempo donde sería probable observar la clave “go”, solicitando realizar una respuesta. Esto significa que en lugar obtener una señal acumulativa representando la preparación de un comando motor, las oscilaciones de gamma pueden estar reflejando cómo la actividad poblacional de CMS representa tanto la predicción de qué ocurrirá y que tan probable es que ocurra dado el tiempo transcurrido. La sincronización gamma se ha relacionado con la formación de ensambles locales al aumentar la coordinación temporal de potenciales de acción pre sinápticos en corrientes sub umbrales post sinápticas, permitiendo ventanas breves de comunicación efectiva (Buzsáki, 2015; Cardin et al., 2009; P. Fries, 2001; Pascal Fries, 2015; Siegle, Pritchett, & Moore, 2014; Veit, Hakim, Jadi, Sejnowski, & Adesnik, 2017; Womelsdorf et al.,



2007; Wong, Fabiszak, Novikov, Daw, & Pesaran, 2016). En este proyecto, los cambios espectrales del PCL se explicaron por la acción de ráfagas o pulsos discretos de oscilaciones gamma distribuidas alrededor de los tiempos donde esperó la ocurrencia de cambios, la amplitud de tales pulsos alcanza una mayor amplitud a medida que se percibe que más tiempo transcurrido. Aunque si bien se encontraron distintos perfiles funcionales en los registros unitarios, se observó sincronización en el ciclo Gamma, particularmente cuando los monos se dedicaban a estimar el cambio del objetivo. Estos resultados están son congruentes con experimentos en corteza motora donde la sincronización de espigas en células registradas simultáneamente se relaciona con incrementos transitorio en coherencia del PCL (Denker et al., 2011; Riehle, Gru, Diesmann, & Aertsen, 1997). En conjunto, esto puede indicar que se reclutan más células para representar mayor magnitud del tiempo transcurrido, por tanto la sincronía entre el PCL y las espigas pueden indicar cómo los diferentes elementos del circuito están integrando información para estimar cambios en el tiempo.

Lo anterior concuerda con experimentos realizados en cortezas prefrontales donde mientras monos realizan tareas de memoria de trabajo, pulsos gamma se asociaban con la codificación de eventos sensoriales y también con la presencia de neuronas cuya actividad que reflejaba propiedades de codificación de información (Lundqvist et al., 2016). En resumen, la actividad temporalmente coherente entre la actividad de campo y las espigas puede ser un mecanismo para coordinar la actividad de neuronas que integran simultáneamente diferentes atributos de un evento (en este caso la expectativa del mismo) como son la posición estimada, el tiempo esperado o su probabilidad (Janssen & Shadlen, 2005; Wong et al., 2016).

Del presente se concluye que la actividad de oscilatoria gamma de CMS refleja la integración de información de múltiples poblaciones celulares para representar la estimación de cambios inmediatos en el ambiente con base a la integración de información regular percibida en el medio.

## Bibliografía.

- Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(11), 3910–23. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014>
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 755–765. <http://doi.org/10.1038/nrn1764>
- Buonomano, D. V. (2017). *Your Brain is a Time Machine: The neuroscience and physics of time*. New York.
- Buzsáki, G. (2015). What does gamma coherence tell us about inter-regional neural communication? *Nature Neuroscience*, 18(4), 1–6. <http://doi.org/10.1038/nn.3952>
- Cardin, J. a, Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., ... Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(June), 663–7. <http://doi.org/10.1038/nature08002>
- Chen, X., Scangos, K. W., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(44), 14657–14675. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2669-10.2010>

- Church, R. M. (2002). A tribute to John Gibbon. *Behavioural Processes*, 57, 261–274. [http://doi.org/10.1016/S0376-6357\(02\)00018-9](http://doi.org/10.1016/S0376-6357(02)00018-9)
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data*.
- Colwell, C. S. (2011). Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 553–569. <http://doi.org/10.1038/nrn3086>
- Confais, J., Kilavik, B. E., Ponce-Alvarez, A., & Riehle, A. (2012). On the Anticipatory Precue Activity in Motor Cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15359–15368. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1768-12.2012>
- Coull, J. T., Nazarian, B., & Vidal, F. (2008). Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 2185–2197. <http://doi.org/10.1162/jocn.2008.20153>
- Crowe, D. a., Zarco, W., Bartolo, R., & Merchant, H. (2014). Dynamic Representation of the Temporal and Sequential Structure of Rhythmic Movements in the Primate Medial Premotor Cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(36), 11972–11983. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-14.2014>
- Dean, H. L., Hagan, M. a., & Pesaran, B. (2012). Only Coherent Spiking in Posterior Parietal Cortex Coordinates Looking and Reaching. *Neuron*, 73(4), 829–841. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.035>
- Denker, M., Roux, S., Lindén, H., Diesmann, M., Riehle, A., & Grün, S. (2011). The local field potential reflects surplus spike synchrony. *Cerebral Cortex*,

21(12), 2681–2695. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhr040>

Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(October), 704–16. <http://doi.org/10.1038/35094565>

Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 11(11), 3656–66. [http://doi.org/fmri\\_Mary M-Converted #104; Used to be #2206](http://doi.org/fmri_Mary M-Converted #104; Used to be #2206)

Fries, P. (2001). Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention. *Science*, 291(5508), 1560–1563. <http://doi.org/10.1126/science.1055465>

Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220–235. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, a E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5508), 1560–1563. <http://doi.org/10.1126/science.1055465>

García-Garibay, O., Cadena-Valencia, J., Merchant, H., & de Lafuente, V. (2016). Monkeys Share the Human Ability to Internally Maintain a Temporal Rhythm. *Frontiers in Psychology*, 7(December), 1–12. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01971>

Genovesio, A., Tsujimoto, S., Wise, S. P., & Neu-, S. P. W. (2006). Neuronal

Activity Related to Elapsed Time in Prefrontal Cortex Neuronal Activity Related to Elapsed Time in Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 132, 3281–3285. <http://doi.org/10.1152/jn.01011.2005>

Haegens, S., Nácher, V., Hernández, A., Luna, R., Jensen, O., & Romo, R. (2011). Beta oscillations in the monkey sensorimotor network reflect somatosensory decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1–6. <http://doi.org/10.1073/pnas.1107297108/-/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1107297108>

Haegens, S., Vergara, J., Rossi-Pool, R., Lemus, L., & Romo, R. (2017). Beta oscillations reflect supramodal information during perceptual judgment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201714633. <http://doi.org/10.1073/pnas.1714633115>

Hagan, M. a, Dean, H. L., & Pesaran, B. (2012). Spike-field activity in parietal area LIP during coordinated reach and saccade movements. *Journal of Neurophysiology*, 107(5), 1275–90. <http://doi.org/10.1152/jn.00867.2011>

Harrington, D. L., Boyd, L. a., Mayer, A. R., Sheltraw, D. M., Lee, R. R., Huang, M., & Rao, S. M. (2004). Neural representation of interval encoding and decision making. *Cognitive Brain Research*, 21, 193–205. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.01.010>

Harrington, D. L., Zimelman, J. L., Hinton, S. C., & Rao, S. M. (2010). Neural modulation of temporal encoding, maintenance, and decision processes. *Cerebral Cortex*, 20(June), 1274–1285. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp194>

- Hwang, E. J., & Andersen, R. a. (2011). Effects of visual stimulation on LFPs, spikes, and LFP-spike relations in PRR. *Journal of Neurophysiology*, *105*(4), 1850–60. <http://doi.org/10.1152/jn.00802.2010>
- Inase, M., Tokuno, H., Nambu, A., Akazawa, T., & Takada, M. (1999). Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: Comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Research*, *833*(2), 191–201. [http://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01531-0](http://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01531-0)
- Isoda, M., & Hikosaka, O. (2007). Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience*, *10*(2), 240–8. <http://doi.org/10.1038/nn1830>
- Janssen, P., & Shadlen, M. N. (2005). A representation of the hazard rate of elapsed time in macaque area LIP. *Nature Neuroscience*, *8*(2), 234–241. <http://doi.org/10.1038/nn1386>
- Jazayeri, M., & Shadlen, M. N. (2010). Temporal context calibrates interval timing. *Nature Neuroscience*, *13*(8), 1020–6. <http://doi.org/10.1038/nn.2590>
- Jazayeri, M., & Shadlen, M. N. (2015). A Neural Mechanism for Sensing and Reproducing a Time Interval. *Current Biology*, *25*(20), 2599–2609. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2015.08.038>
- Jin, D. Z., Fujii, N., & Graybiel, A. M. (2009). Neural representation of time in cortico-basal ganglia circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*, 19156–19161. <http://doi.org/10.1073/pnas.0909881106>

- Kurata, K., & Tanji, J. (1985). Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. II. Responses to movement triggering vs. nontriggering sensory signals. *Journal of Neurophysiology*, 53(1), 142–152. <http://doi.org/10.1152/jn.1985.53.1.142>
- Laje, R., Cheng, K., & Buonomano, D. V. (2011). Learning of Temporal Motor Patterns: An Analysis of Continuous Versus Reset Timing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 5(October), 1–11. <http://doi.org/10.3389/fnint.2011.00061>
- Lebedev, M. a, O'Doherty, J. E., & Nicolelis, M. a L. (2008). Decoding of temporal intervals from cortical ensemble activity. *Journal of Neurophysiology*, 99, 166–186. <http://doi.org/10.1152/jn.00734.2007>
- Lee, D. (2003). Coherent oscillations in neuronal activity of the supplementary motor area during a visuomotor task. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(17), 6798–6809. <http://doi.org/23/17/6798> [pii]
- Leon, M., & Shadlen, M. (2003). Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron*, 38(2), 317–27.
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2009). The precision of temporal judgement: milliseconds, many minutes, and beyond. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1525), 1897–1905. <http://doi.org/10.1098/rstb.2009.0020>
- Lu, M. -T, Preston, J. B., & Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *Journal of*



*Comparative Neurology*, 341(3), 375–392. <http://doi.org/10.1002/cne.903410308>

Lucchetti, C., & Bon, L. (2001). Time-modulated neuronal activity in the premotor cortex of macaque monkeys. *Experimental Brain Research*, 141, 254–260. <http://doi.org/10.1007/s002210100818>

Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S. L. L., Buschman, T. J. J., & Miller, E. K. K. (2016). Gamma and Beta Bursts Underlie Working Memory. *Neuron*, 90(1), 152–164. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.028>

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1993). Corticocortical Connections of Area F3 in the Macaque Monkey. *Area*, 338(1), 114–140. <http://doi.org/10.1002/cne.903380109>

Merchant, H., & Averbeck, B. B. (2017). *The Computational and Neural Basis of Rhythmic Timing in Medial Premotor Cortex*. *The Journal of Neuroscience* (Vol. 37). <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0367-17.2017>

Merchant, H., Harrington, D. L., & Meck, W. H. (2013). Neural Basis of the Perception and Estimation of Time. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 313–336. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170349>

Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 33(21), 9082–96. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013>

Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L., & Bartolo, R. (2011). Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-

- continuation task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(49), 19784–9. <http://doi.org/10.1073/pnas.1112933108>
- Mita, A., Mushiake, H., Shima, K., Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (2009). Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nature Neuroscience*, 12(4), 502–7. <http://doi.org/10.1038/nn.2272>
- Mitra, P. P., & Bokil, H. (2007). *Observed Brain Dynamics*.
- Mitra, P. P., & Pesaran, B. (1999). Analysis of Dynamic Brain Imaging Data. *Biophysical Journal*, 76(2), 691–708. [http://doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77236-X](http://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77236-X)
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(11), 856–69. <http://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Ohara, S., Mima, T., Baba, K., Ikeda, a, Kunieda, T., Matsumoto, R., ... Shibasaki, H. (2001). Increased synchronization of cortical oscillatory activities between human supplementary motor and primary sensorimotor areas during voluntary movements. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(23), 9377–9386. <http://doi.org/21/23/9377> [pii]
- Perrett, S. P. (1998). Temporal discrimination in the cerebellar cortex during conditioned eyelid responses. *Experimental Brain Research*, 121, 115–124.
- Pesaran, B., Pezaris, J. S., Sahani, M., Mitra, P. P., & Andersen, R. a. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque

- parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 5(8), 805–811. <http://doi.org/10.1038/nn890>
- Rao, S. M., Mayer, a R., & Harrington, D. L. (2001). The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 4, 317–23. <http://doi.org/10.1038/85191>
- Riehle, A., Gru, S., Diesmann, M., & Aertsen, A. (1997). Spike Synchronization and Rate Modulation Differentially Involved in Motor Cortical Function, 278(December).
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Umata, F. (2001). Review, 31, 889–901.
- Siegle, J. H., Pritchett, D. L., & Moore, C. I. (2014). Gamma-range synchronization of fast-spiking interneurons can enhance detection of tactile stimuli. *Nature Neuroscience*, 17(10), 1371–1379. <http://doi.org/10.1038/nn.3797>
- Suzuki, T. W., Kunimatsu, J., & Tanaka, M. (2016). Correlation between Pupil Size and Subjective Passage of Time in Non-Human Primates. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(44), 11331–11337. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2533-16.2016>
- Takeya, R., Kameda, M., Patel, A. D., & Tanaka, M. (2017). Predictive and tempo-flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Scientific Reports*, 7(1), 6127. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-06417-3>
- Ueyama, T., Krout, K. E., Nguyen, X. Van, Karpitskiy, V., Kollert, A., Thomas, C., & Loewy, A. D. (1999). scientific correspondence Suprachiasmatic nucleus : a central autonomic clock, (experiment 1), 1051–1053.

- Veit, J., Hakim, R., Jadi, M. P., Sejnowski, T. J., & Adesnik, H. (2017). Cortical gamma band synchronization through somatostatin interneurons. *Nature Neuroscience*, (April). <http://doi.org/10.1038/nn.4562>
- Wang, J., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2017). Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nature Neuroscience*. <http://doi.org/10.1038/s41593-017-0028-6>
- Welsh, D. K., Takahashi, J. S., & Kay, S. A. (2010). Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties. *Annual Review of Physiology*, 72(1), 551–577. <http://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135919>
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., & Fries, P. (2007). Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science*, 316(5831), 1609–1612. <http://doi.org/10.1126/science.1139597>
- Wong, Y. T., Fabiszak, M. M., Novikov, Y., Daw, N. D., & Pesaran, B. (2016). Coherent neuronal ensembles are rapidly recruited when making a look-reach decision. *Nature Neuroscience*, 19(2), 327–334. <http://doi.org/10.1038/nn.4210>
- Yokoyama, O., Nakayama, Y., & Hoshi, E. (2016). Area- and band-specific representations of hand movements by local field potentials in caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 115, 1556–76. <http://doi.org/10.1152/jn.00882.2015>