



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CODIFICACIÓN BIMODAL EN UNA POBLACIÓN  
NEURONAL DE LA CORTEZA PREMOTORA  
DORSAL DURANTE LA MEMORIA DE TRABAJO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN NEUROCIENCIAS**

**P R E S E N T A:**

**ANDREA FERNANDA CAMPOS PÉREZ**

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ROMÁN ROSSI-POOL**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.





Codificación Bimodal en una Población  
Neuronal de la Corteza Premotora Dorsal  
durante la Memoria de Trabajo

---

Andrea Fernanda Campos Pérez

*Noviembre, 2022*



Universidad Nacional Autónoma de México

**Facultad de Medicina**



Facultad de Medicina

Tesis de licenciatura en neurociencias

**Codificación Bimodal en una Población Neuronal  
de la Corteza Premotora Dorsal durante la Memoria  
de Trabajo**

Andrea Fernanda Campos Pérez

*Tutor* Dr. Román Rossi-Pool

Noviembre, 2022.





**Andrea Fernanda Campos Pérez**

*Codificación Bimodal en una Población Neuronal de la  
Corteza Premotora Dorsal durante la Memoria de Trabajo*

Tesis de licenciatura en neurociencias, Noviembre, 2022.

Tutor: Dr. Román Rossi-Pool

**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

Av. Universidad 3000, Circuito Exterior S/N Delegación Coyoacán, Ciudad Universitaria  
C.P. 04510 Ciudad de México

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM. Proyecto IN205022. Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida.



A mis padres, Maria José y Sinhue, por su apoyo incondicional a lo largo de mi trayectoria académica y por su esfuerzo al soportar mis sueños.

A mis abuelos, Amelia y Luis Enrique, por acompañarme todos los días y fortalecerme.

A mis hermanos, Miranda y David, por siempre creer en mí.

A mis familiares y amigos, que nunca me dejaron rendirme.

A mis profesores, por guiarme en el camino de la ciencia.



# Índice

<b>Resumen</b>	<b>xv</b>
<b>Abstract</b>	<b>xvi</b>
<b>Capítulo I. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Antecedentes	5
1.1.1. El estudio de la memoria de trabajo en el campo de la neurociencia cognitiva	5
1.1.2. La actividad neuronal persistente como correlato de la memoria de trabajo en primates	9
1.1.3. La Corteza Premotora Dorsal (CPD) en procesos motores y cognitivos	14
1.1.4. El papel de la CPD en la memoria de trabajo de primates	16
1.2. Planteamiento del problema	21
1.3. Hipótesis	22
1.4. Objetivos	22
1.4.1. Objetivo general	22
1.4.2. Objetivos específicos	23
<b>Capítulo II. Diseño experimental</b>	<b>24</b>
2.1. Tarea de Discriminación Bimodal de Frecuencias	25
2.1.1. Entrenamiento	28
2.1.2. Desempeño conductual del animal	29
2.2. Registros electrofisiológicos	32
2.3. Clasificación de espigas	35
2.3.1. Filtrado de datos	37
2.3.2. Detección de espigas y alineamiento al mínimo global	37
2.3.3. Extracción y selección de características	38
2.3.4. Agrupamiento	39
2.4. Análisis computacional de los registros electrofisiológicos	40
2.4.1. Tasa de disparo y gráficos raster	40
2.4.2. Ajuste lineal de la tasa de disparo	41

2.4.3. Varianza poblacional instantánea	43
2.4.4. Análisis de Componentes Principales (PCA) sobre la actividad poblacional	46
2.4.4.1. PCA sobre tiempos particulares	46
2.4.4.2. PCA, computado en intervalos temporales	48
2.4.4.3. Varianza explicada	48
<b>Capítulo III. Análisis de la clasificación de espigas</b>	<b>49</b>
3.1. Aproximación lineal de la clasificación de espigas	51
3.1.1. Reducción de dimensión: PCA	52
3.1.2. Agrupamiento: K-medias	53
3.2. Aproximación no lineal de la clasificación de espigas	54
3.2.1. Reducción de dimensión: UMAP	54
3.2.2. Agrupamiento: HDBSCAN	55
3.3. Comparación de las aproximaciones de clasificación	57
3.4. Discusión y conclusión	62
<b>Capítulo IV. Análisis de las dinámicas de codificación emergentes durante la memoria de trabajo en la Corteza Premotora Dorsal</b>	<b>67</b>
4.1. Decodificación de señales de memoria de trabajo táctiles y acústicas de neuronas individuales en CPD	69
4.2. Dinámicas de codificación de la memoria de trabajo bimodal en neuronas individuales de la CPD	77
4.3. Varianza poblacional y de neurona individual durante la tarea de discriminación bimodal	79
4.4. Reducción de la dimensionalidad de las respuestas poblacionales	85
4.5. Discusión y conclusión	90
<b>Capítulo V. Conclusión y futuras direcciones</b>	<b>98</b>
<b>Anexo A. Figuras Suplementarias</b>	<b>104</b>
<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>113</b>
<b>Agradecimientos</b>	



# Resumen

---

Históricamente, las investigaciones clásicas en primates no humanos consideraban que la Corteza Premotora Dorsal (CPD) participa únicamente en el control motor. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que esta área también participa en un amplio rango de procesos cognitivos, como la memoria de trabajo. Esta concepción de la CPD es contemporánea, por lo que aún quedan ciertas interrogantes, en particular cómo las neuronas de esta corteza codifican la información de estímulos de distintas modalidades sensoriales durante la ejecución de tareas cognitivas de memoria de trabajo. En este proyecto de investigación nos planteamos si la CPD es capaz de integrar y retener en memoria de trabajo la información de estímulos vibrotáctiles y acústicos durante una tarea de discriminación de frecuencias. Para esto, se registró la actividad de la CPD del hemisferio derecho de un mono Rhesus entrenado, mientras este ejecutaba una tarea de discriminación de frecuencias. La misma consistía en la comparación de dos estímulos consecutivos de frecuencia variable y que ambos podían ser de la misma modalidad (táctil - táctil o acústico - acústico) o de modalidad cruzada (táctil - acústico o viceversa). Se descubrió que la mayoría de las neuronas de la CPD (382 de 389 neuronas, 98.2%) son capaces de retener la información de la frecuencia de los estímulos durante el periodo de memoria de trabajo sin importar su modalidad sensorial, es decir, que estas neuronas muestran una codificación bimodal. Asimismo, se encontró que la principal dinámica de codificación poblacional evoluciona dentro de un subespacio mnemónico idéntico para ambas modalidades sensoriales, apoyando el carácter bimodal de codificación encontrado a nivel de neurona individual. Estos resultados apoyan el rol cognitivo de la CPD en procesos de memoria de trabajo donde se requiere del manejo de múltiples modalidades sensoriales, demostrando que esta corteza no sólo cumple una función motora sino que efectúa procesos con un alto grado de especialización.



# Abstract

---

Historically, classical investigations in non-human primates considered that the Dorsal Premotor Cortex (DPC) participates only in motor control. However, recent studies have shown that this area is also involved in a wide range of cognitive processes, such as working memory. This conception of the CPD is contemporary, so certain questions still remain, in particular how the neurons of this cortex encode information from stimuli from different sensory modalities during the execution of working memory tasks. In this research project we consider whether the CPD is capable of integrating and retaining information from vibrotactile and acoustic stimuli in working memory during a frequency discrimination task. For this, the activity of the CPD of the right hemisphere of a trained *Rhesus* monkey was recorded, while it executed a frequency discrimination task. This task consisted of the comparison of two consecutive stimuli of variable frequency that could be of the same modality (tactile - tactile or acoustic - acoustic) or of cross modality (tactile - acoustic or vice versa). It was found that the majority of CPD (382 of 389 neurons, 98.2%) neurons are capable of retaining information on the frequency of stimuli during the working memory period regardless of their sensory modality, that is, these neurons show bimodal encoding. Likewise, it was found that the main dynamics of population encoding evolves within an identical mnemonic subspace for both sensory modalities, supporting the bimodal character of encoding found at the individual neuron level. These results support the cognitive role of the CPD in working memory processes where the handling of multiple sensory modalities is required, demonstrating that this cortex not only fulfills a motor function but also carries out processes with a high degree of specialization.

# Capítulo I. Introducción

---



*Perhaps most excitingly, we are uncovering the brain basis of our behaviors - normal, abnormal and in-between. We are mapping a neurobiology of what makes us us.*

— Robert M. Sapolsky

Los humanos hemos evolucionado para poder desenvolvernos en un mundo que nos bombardea de información de múltiples modalidades sensoriales todo el tiempo. Nuestros cerebros han adquirido la capacidad de combinar las entradas de diferentes sentidos (Stein & Stanford, 2008), pero también de transformar la información entre modalidades sensoriales sin esfuerzo. Una persona invidente puede leer un texto en lenguaje Braille a través del tacto y después discutir con alguien lo que leyó. Una persona puede escuchar un número de teléfono y después teclearlo en su celular. Podemos leer los labios de una persona, entender lo que dice aún sin escucharla, y después repetir lo que nos dijo. En todos estos ejemplos, se percibe información a través de un sentido, esta es almacenada en la memoria de trabajo, y luego es comparada con información de otro sentido para, finalmente, realizar una acción. ¿Dónde en el cerebro es que se almacena la información de múltiples modalidades sensoriales para luego ser utilizada? ¿Cuál es la naturaleza del código neuronal que subyace al almacenamiento a corto plazo de esta información?

Estudios de imagenología cerebral en primates humanos, y de registros electrofisiológicos en primates no humanos, han revelado que varias regiones corticales y subcorticales pueden representar la información de estímulos por periodos cortos de tiempo durante tareas cognitivas en las que se deben comparar estímulos de una misma modalidad sensorial (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017; Rottschy et al., 2012). Sorprendentemente, se ha encontrado que una de las regiones involucradas en la retención a corto plazo de estos ítems en memoria de trabajo es la Corteza Premotora Dorsal o CPD (Bastos et al., 2018; Curtis & Sprague, 2021; Marvel et al., 2019; Ohbayashi et al., 2003; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rottschy et al., 2012), un área que clásicamente se consideraba que solo cumplía con procesos motrices (Hoshi & Tanji, 2004; Wise et al., 1986). Hasta la fecha, la memoria de trabajo es uno de los pocos procesos cognitivos de alta jerarquía en los que hemos tenido un progreso sustancial hacia la comprensión de su implementación neural (Curtis & Sprague, 2021). Sin embargo, aún no conocemos los correlatos neuronales de la memoria de trabajo de modalidad cruzada, y tampoco sabemos si las regiones que han mostrado tener actividad mnemónica unimodal, como la CPD, tienen la capacidad de representar información durante tareas en las que se requiere de la integración multisensorial y la abstracción supramodal<sup>1</sup> de las características de los estímulos para su realización.

Entender dichas propiedades de la memoria de trabajo es de vital importancia, pues, este proceso cognitivo es una de las bases para la mayoría de nuestras funciones cognitivas de orden superior, y su disfunción está en el corazón de una gran variedad de desórdenes psiquiátricos y neurológicos, como el trastorno por déficit de atención con

---

<sup>1</sup> La abstracción supramodal se refiere al proceso en el que se aísla conceptualmente una propiedad relevante de un estímulo, independientemente de su modalidad sensorial de entrada. En otras palabras, se refiere a un área del cerebro que implementa una funcionalidad común a más de una fuente de datos sensoriales. Por ejemplo, las regiones cerebrales que procesan el lenguaje pueden integrar datos de las áreas corticales visuales, auditivas y táctiles.

hiperactividad y el deterioro cognitivo observado en enfermedades neurodegenerativas (Curtis & Sprague, 2021; Rottschy et al., 2012). Debido a esto, el objetivo principal de este trabajo es determinar la existencia de un procesamiento supramodal en la población neuronal de la CPD durante el periodo de memoria de trabajo de una tarea cognitiva en la que se requiere del manejo de estímulos de dos modalidades sensoriales distintas (táctil y acústica). Los resultados de este trabajo de investigación buscan establecer un mecanismo neuronal en la CPD para el mantenimiento de información supramodal durante la memoria de trabajo, un abordaje nunca antes investigado debido a que los estudios previos han tenido un diseño experimental reduccionista y simplificado, alejado de lo que sucede en el mundo natural.

Para cumplir con el objetivo de interés de este proyecto, se examinó cómo la frecuencia de estímulos táctiles y acústicos es retenida en memoria de trabajo por una población neuronal de la CPD. Se entrenaron monos *Rhesus* para que ejecutaran una tarea de discriminación de frecuencias de modalidad cruzada o bimodal (Vergara et al., 2016). Durante esta tarea, al mono se le presentó un primer estímulo que podía ser acústico o táctil con igual probabilidad, de pulsos entre 6 y 34 Hz. El mono tenía que mantener en memoria de trabajo la frecuencia de los pulsos de este estímulo. Después de un periodo de retraso, se presentaba un segundo estímulo que podía ser de la misma modalidad del primero, o diferente. Así, la tarea del mono era comparar entre las dos frecuencias presentadas e indicar, por medio de la presión de un botón, si la segunda fue mayor que la primera, independientemente de su modalidad. La actividad de las neuronas de la CPD fue registrada mientras el mono ejecutaba la tarea, por medio de arreglos de electrodos implantados transduralmente (Mountcastle et al. 1990). Dichos registros contenían actividad multiunitaria, que después fue clasificada en actividad de neuronas

individuales. La actividad obtenida de neuronas individuales fue analizada mediante métodos computacionales para caracterizar los patrones de sintonización de cada neurona a los estímulos durante la memoria de trabajo. Asimismo, se realizaron análisis poblacionales de la actividad registrada en CPD para develar dinámicas de codificación subyacentes a la memoria de trabajo y su dependencia (o no) a la modalidad sensorial de los estímulos.

El presente trabajo de investigación está compuesto por cinco capítulos. En este primer capítulo, establecemos los antecedentes que sustentan el interés y la importancia de la investigación. Asimismo, abordamos el planteamiento del problema de investigación, la hipótesis y los objetivos del proyecto. En el segundo capítulo, describiremos a detalle el diseño experimental que nos permitió cumplir los objetivos planteados en este proyecto de investigación. En el tercer capítulo, abordaremos los resultados de un proyecto complementario al aquí presente, en el que se desarrollaron dos algoritmos de clasificación de actividad multiunitaria en actividad de neurona individual. Consideramos pertinente presentar estos resultados porque fueron vitales para poder realizar el análisis posterior de la sintonización de las neuronas individuales, parte central de los objetivos de esta tesis. En el capítulo cuatro, discutiremos los resultados principales de este proyecto. Ahondaremos en lo encontrado a nivel de neurona individual en CPD durante la memoria de trabajo de la tarea de discriminación bimodal, expondremos los hallazgos a nivel poblacional sobre las dinámicas de codificación emergentes en CPD durante la memoria de trabajo, y discutiremos lo aquí encontrado con la literatura pertinente. Finalmente, en el capítulo cinco, presentaremos una conclusión general de los resultados de este proyecto y discutiremos las futuras direcciones de investigaciones subsecuentes.

## 1.1. Antecedentes

### 1.1.1. El estudio de la memoria de trabajo en el campo de la neurociencia cognitiva

La memoria de trabajo se define como la representación temporal a corto plazo (de segundos a minutos) de información proveniente de la percepción de una experiencia, que un sujeto acaba de experimentar dentro de su propio hábitat o ambiente. Esta memoria también puede ser evocada desde la memoria de largo-plazo, sin tener que estar en presencia constante del estímulo que debemos recordar. Estas representaciones activas, deben estar sujetas a operaciones que manipulan la información de una forma útil para generar conductas congruentes con las metas del sujeto, como por ejemplo las decisiones motoras, tales como: presionar botones, tomar palancas o realizar movimientos oculares sacádicos, entre otras (Baddeley, 2010; Baddeley & Hitch, 1974; Curtis & D'Esposito, 2003).

En el campo de las neurociencias cognitivas, el paradigma canónico para el estudio de las respuestas neuronales que involucran a la memoria de trabajo se basa en correlacionar la señales cerebrales que se manifiestan en el periodo de una tarea cognitiva donde se debe retener la información de un estímulo para luego tomar una decisión y/o generar una respuesta (Curtis & D'Esposito, 2003). Este periodo, llamado de retraso (o *delay period* en inglés) se considera de memoria de trabajo. Por ende, las tareas que tienen este diseño son llamadas de respuesta retardada (o tareas DR por *Delayed Response task*, en inglés) y son el estándar para el estudio de la memoria de trabajo (Curtis & D'Esposito, 2003; Leavitt et al., 2017). En los próximos párrafos

ampliaremos sobre cómo se miden y qué son las señales cerebrales que integran el mecanismo neural de la memoria de trabajo. Además, explicaremos más a fondo cómo son las tareas DR con las que se estudia este proceso cognitivo.

El desarrollo tecnológico para la medición de señales neuronales en sujetos despiertos (animales y humanos) mientras generan conductas, ha permitido relacionar las variaciones en esas señales con comportamientos específicos para proveer perspectivas acerca de las bases neuronales de procesos cognitivos, tales como la memoria de trabajo (Leavitt et al., 2017). Estas técnicas pueden medir la actividad a nivel de neurona individual (en inglés, *Single Unit Activity* o SUA), la cual contempla los potenciales de acción o disparos neuronales individuales; a nivel de actividad multiunitaria (*Multiunit Activity* o MUA) la cual considera la actividad conjunta de neuronas; los potenciales locales de campo<sup>2</sup> (*Local Field Potentials* o LFP); y, señales secundarias de actividad neuronal, como la medición de los cambios de oxigenación en sangre (señales BOLD por *Blood Oxygen Level Dependent* en inglés) que sugiere, indirectamente, que las neuronas de una región cerebral se activaron, aumentando el requerimiento energético y por ende, el flujo de oxígeno sanguíneo (Leavitt et al., 2017). En este proyecto nos enfocaremos en las señales SUA (Figura 1B), dado que el registro de este tipo de actividad permite identificar y aislar las propiedades de sintonización (o *tuning* en inglés) de las unidades de una región cortical específica y correlacionarlas con el periodo de retraso de una tarea DR (Figura 1C).

---

<sup>2</sup> El potencial local de campo (LFP en inglés) se refiere al potencial eléctrico en el espacio extracelular que rodea a las neuronas. El LFP es una señal disponible en muchas configuraciones de registro, desde técnicas de un solo electrodo hasta registros de multi-electrodo. El LFP tiene una frecuencia menor a los 300 Hz, por lo que es fácil diferenciar esta señal de los potenciales de acción.

Las señales a nivel de neurona individual se obtienen a través del empleo de electrodos que registran el potencial eléctrico extracelular<sup>3</sup> generado por las neuronas cercanas al electrodo. De esta forma, la colocación de un electrodo, o microarreglo de electrodos, en un tejido cerebral permite registrar los cambios en el potencial eléctrico extracelular, los cuales reflejan los potenciales de acción o los disparos de las neuronas circundantes. Estos registros constituyen el estándar de oro de los estudios electrofisiológicos en animales mientras desempeñan tareas cognitivas, dado que: 1) tienen la resolución espacial (al menos 0.14 mm) y temporal (hasta 70 kHz), más alta, siempre dependiendo de las capacidades del sistema de registro; y 2) miden potenciales de acción o “espigas”, las cuales se consideran como una de las unidades fundamentales de transmisión de información en el sistema nervioso (Leavitt et al., 2017).

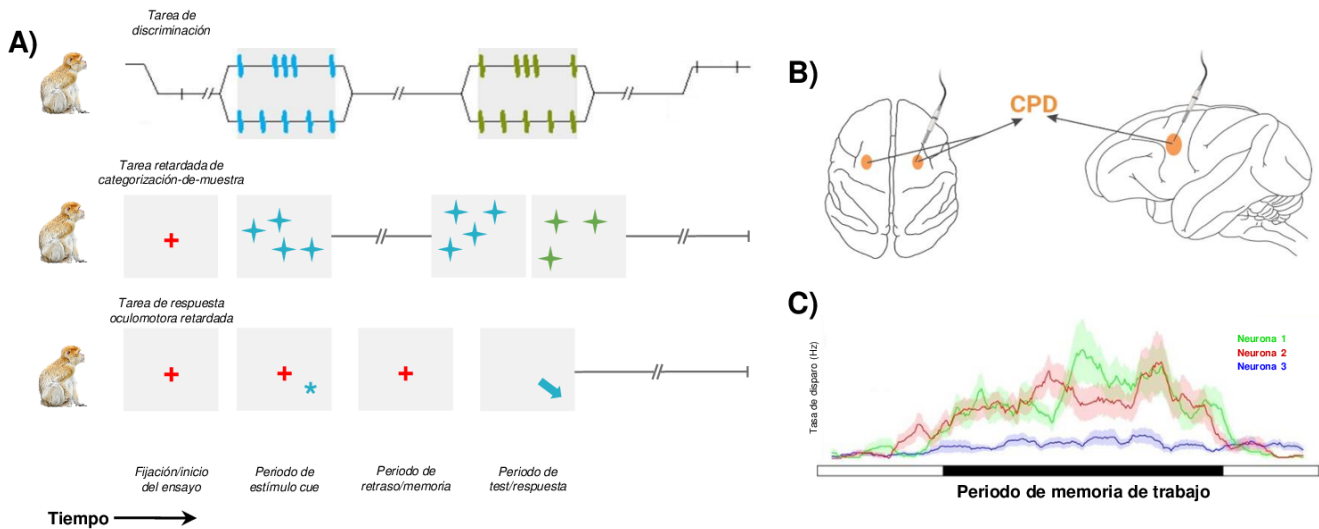
El registro de la actividad neuronal se realiza mientras el animal ejecuta una tarea cognitiva. Como mencionamos anteriormente, en nuestro caso particular esta sería una tarea DR dado que nuestro interés radica en dilucidar el mecanismo neuronal que emerge de la corteza registrada durante la memoria de trabajo. Las tareas DR se componen de tres épocas o periodos importantes (Figura 1A). En primer lugar, se presenta un primer estímulo (o *cue*, en inglés) al sujeto por un periodo de pocos segundos. Luego de que este estímulo desaparece, el sujeto debe recordar la localización o atributo físico (frecuencia, intensidad, duración, categoría, etc.), de este estímulo y mantenerlo en memoria durante el período de retraso. El lector ahora se dará cuenta que por esta razón a este periodo se lo considera de memoria de trabajo, ya que la información relevante del estímulo *cue* debe mantenerse de manera activa durante toda la duración de este. En

---

<sup>3</sup> Los registros extracelulares son registros de potenciales eléctricos producidos por una célula, ya sea en líquido extracelular circundante o de forma no invasiva. Este tipo de registros se pueden dividir en tres grupos: registros SUA o MUA, registros de nervios completos y potenciales de campo. En este proyecto nos centramos en los registros SUA.



seguida de este período, se presenta el segundo estímulo. Aquí, con la información de este segundo estímulo, es donde el sujeto debe realizar la comparación correspondiente con la información guardada del primero, para poder tomar una decisión. Finalmente, en el período de respuesta, el sujeto puede (o no) efectuar una respuesta con base en la decisión tomada durante la comparación de estímulos. Si decide hacerlo, en primates no humanos, esta se manifiesta con una ejecución motora, tales como un movimiento ocular sacádico hacia la localización recordada (tarea de respuesta oculomotora retardada), un juicio de categorización (tarea retardada de categorización-de-muestra) o un movimiento manual (la presión de un botón), para poder indicar cuál de los dos estímulos varió en su atributo respecto del otro (Curtis & Sprague, 2021; Vergara et al., 2016).



**Figura 1.** Esquema de tareas de memoria de trabajo y ejemplos de registros de actividad a nivel de neurona individual (SUA). (A) Diseño de tareas DR canónicas: tarea de discriminación de patrones temporales con respuesta retardada (superior), tarea retardada de categorización-de-muestra (medio), y tarea de respuesta oculomotora retardada (inferior). Notar que todas se componen de tres periodos: el de llegada del estímulo, el de retraso o de memoria de trabajo y el de respuesta. (B) Esquema representando una zona de registro electrofisiológico en la corteza premotora dorsal

de macaco. (C) Respuestas representativas de tres neuronas individuales. Notar que en negro se resalta el período de memoria de trabajo.

Este paradigma de trabajo, basado en estudios de primates, ha permitido el establecimiento de las propiedades fisiológicas y de los mecanismos neuronales subyacentes a la memoria de trabajo. Además, ha permitido descubrir regiones cerebrales involucradas en la generación, el mantenimiento y el control de este proceso cognitivo. Dado que la memoria de trabajo es la base de muchos otros procesos cognitivos complejos, como la toma de decisiones, el razonamiento y la comprensión del lenguaje, entre otros (Baddeley, 2010; Baddeley & Hitch, 1974), debemos continuar estudiando su distribución anatómica-funcional en el cerebro y sus mecanismos computacionales a profundidad, ya que esto permitirá entender una faceta de la cognición que se encuentra alterada en casi todas las enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Curtis & Sprague, 2021; Rotschy 2011).

### 1.1.2. La actividad neuronal persistente como correlato de la memoria de trabajo en primates

En la década del '70 se reportaron los primeros correlatos SUA de la memoria de trabajo en macacos. Aquí, se encontró que la tasa de disparo de neuronas de la corteza prefrontal lateral (LPFC por sus siglas en inglés) incrementaba de manera persistente y sostenida durante el periodo de mantenimiento de memoria en una tarea DR (Fuster & Alexander, 1971; Kubota & Niki, 1971). Desde este estudio seminal se ha reportado extensamente la existencia de patrones de actividad persistente de las neuronas de la LPFC, en específico en su región dorsal (dLPFC), durante la memoria de trabajo (Curtis &

Sprague, 2021; Kubota & Niki, 1971; Leavitt et al., 2017). Estos resultados, además apoyan reportes clínicos de primates no-humanos que muestran un deterioro en la memoria de trabajo después de lesiones experimentales en la corteza prefrontal (PFC por sus siglas en inglés). Estas evidencias anatómicas-funcionales demostraron que las áreas frontales se encuentran íntimamente relacionadas con la memoria de trabajo (Curtis & D'Esposito, 2003; Jacobsen & Nissen, 1937).

Las observaciones en PFC con respecto a la actividad persistente han arrojado ciertas evidencias que apuntan a que esta actividad representa el correlato neuronal de la memoria de trabajo. ¿Cómo nos damos cuenta de esto? Primeramente, la actividad persistente es selectiva a la memoria del estímulo, es decir, es sensible a las propiedades del estímulo que debe mantenerse representado en la memoria. En segundo lugar, esta misma actividad persiste por toda la duración del periodo de retención de memoria sin importar la duración del retraso, lo cual es consistente con un mecanismo que funge como un puente entre un evento sensorial pasado y un comportamiento en respuesta. Finalmente, la amplitud de la actividad persistente se reduce en los ensayos en los que los sujetos experimentales cometen errores. Estas tres directrices concuerdan con las nociones teóricas de lo que se define como memoria de trabajo, lo cual nos permite establecer fielmente que la actividad neuronal persistente que se presenta en periodos de retención de información, es la base computacional de la memoria de trabajo (Curtis & D'Esposito, 2003; Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017).

La actividad neuronal persistente se cree que provee un puente entre un estímulo señal (sonido, vibración o flash de luz) y la respuesta contingente (presionar un botón o hacer un movimiento sacádico, por ejemplo). Se ha establecido que esta actividad puede reflejar la representación activa de un ítem del pasado, un plan motor futuro, una regla

abstracta que se debe recordar de forma activa, un proceso de selección de la respuesta adecuada, una forma de mantenimiento de la atención, el ensayo de un estímulo relevante o un mecanismo de control *top-down*<sup>4</sup>. De esta forma, la actividad persistente cumple un papel que depende de la región cerebral que la exhibe, siendo las áreas de mayor jerarquía, tales como las cortezas del lóbulo frontal (por ejemplo, la PFC), las que controlan a las áreas río abajo. Por ejemplo, modelos actuales proponen que la actividad sostenida observada en la dLPFC, considerando sus características morfofisiológicas y su alta jerarquía (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017; Mejías & Wang, 2022), representa un mecanismo de control *top-down* que puede facilitar y potenciar las representaciones internas de estímulos relevantes en cortezas extraestriadas, planes motores orientados a metas en la corteza premotora, así como también el control de cómo y qué representaciones deben mantenerse en el foco de atención del circuito involucrado (Abe & Hanakawa, 2009; Curtis & D'Esposito, 2003; Mejías & Wang, 2022; Miller & Cohen, 2001).

Si bien, durante aproximadamente 40 años se consideró a la dLPFC como el centro canónico del mecanismo neuronal que subyace a la memoria de trabajo (Curtis & D'Esposito, 2003; Curtis & Sprague, 2021; Goldman-Rakic, 1995), en la última década se ha resaltado que la actividad neuronal persistente de memoria de trabajo persiste más allá de la corteza prefrontal (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017; Rottschy et al., 2012).

Actualmente, tiene sentido pensar que la memoria de trabajo no es un proceso cognitivo llevado a cabo en una sola región del cerebro, sino que, como muchas otras

---

<sup>4</sup> En este contexto, el control *top-down* (o control de arriba-a-abajo) se refiere a la modulación ejercida por áreas cerebrales de orden de procesamiento superior sobre áreas río abajo en la jerarquía. Este control tiene como objetivo regular computaciones cerebrales de circuitos locales que son esenciales para la ejecución de comportamientos.

funciones cognitivas, es un proceso distribuido a lo largo de varias regiones cerebrales. Esta idea se fundamenta en varios puntos: 1) no es óptimo que una sola área, en este caso la dLPFC, soporte una función cognitiva base de muchas otras funciones cerebrales, dado que sería una vulnerabilidad del sistema ante posibles lesiones; 2) no es probable que las neuronas de la dLPFC por sí solas tengan la capacidad computacional de llevar a cabo todas las transformaciones sensoriomotoras de los ítems en memoria de trabajo para llegar a una acción consecuente, esta acción debe estar compartida con otras áreas, por ejemplo, se ha propuesto que las cortezas premotoras pueden procesar información de estímulos táctiles, visuales y acústicos durante la memoria de trabajo (Ohbayashi et al., 2003; Romo et al., 2004; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Vergara et al., 2016; Lemus et al., 2009b); y 3) existen estudios de señales SUA en primates no-humanos (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017), y BOLD en humanos (Marvel et al., 2019; Rottschy et al., 2012), que resaltan la existencia de patrones de actividad persistente que se distribuyen a lo largo de la corteza, y no en una región específica del cerebro.

La actividad neuronal persistente, durante los intervalos de retención de memoria, ha sido observada y aislada en estudios en primates, en los que se realizaron registros de neurona individual en diversas regiones corticales y subcorticales del cerebro de alta jerarquía de procesamiento. Esto se ha observado notablemente en la PFC (áreas orbitofrontales 11-14, corteza cingulada anterior 24 a-d, áreas 8, 9, 9/46 y 45 de la LPFC), así como también en la corteza parietal (corteza lateral intraparietal o LIP y 7a), en neuronas de la corteza inferotemporal (IT), e incluso en el hipocampo y cerca de la corteza entorrinal y perirrinal (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017).

Por otro lado, en las cortezas sensoriales primarias, áreas que se consideran de menor jerarquía en el procesamiento de la información, ciertos estudios han reportado la existencia de actividad persistente, selectiva a los estímulos, en la corteza visual primaria (V1) (Curtis & Sprague, 2021). Sin embargo, otros estudios realizados en primates se contradicen respecto de la existencia de esta actividad en las cortezas sensoriales. Un trabajo en particular ha reportado en la corteza somatosensorial primaria (S1), la existencia de esta actividad (Zhou & Fuster, 1996), mientras que otros estudios, en el mismo modelo experimental, no han mostrado indicios de memoria de trabajo en S1 (Lemus et al., 2010; Rossi-Pool et al., 2016). Estos resultados son coherentes con lo encontrado en la corteza auditiva, donde tampoco se ha visto actividad persistente durante el periodo de retraso (Lemus et al., 2009a). Aunque las evidencias proponen a las áreas visuales primarias como una excepción a la regla, la hipótesis general es que la actividad persistente emerge principalmente en las cortezas de asociación.

En particular, también se ha reportado la existencia de actividad relacionada a la memoria de trabajo en áreas del lóbulo frontal, como la corteza del campo frontal del ojo (Sommer & Wurtz, 2001), las áreas suplementarias del campo del ojo (Fukushima et al., 2011), la corteza anterior cingulada (Kamiński et al., 2017) y cortezas premotoras (Hernández et al., 2010; Romo & Salinas, 2003; Rossi-Pool et al., 2016; Vergara et al., 2016). Respecto de estas últimas, varias investigaciones han mostrado que F2 y F7, que componen la región dorsal de la corteza premotora (o CPD), presentan patrones de actividad persistente durante el periodo de memoria de trabajo (Bastos 2018; Curtis & D'Esposito, 2003; Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017; Ohbayashi et al., 2003; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017). Esta actividad sostenida en la CPD, se considera un mecanismo que permite el mapeo de la información del pasado en eventos

del presente a lo largo de la cadena de transformaciones sensoriomotoras (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017). En los siguientes apartados ahondaremos en el papel de la CPD en procesos cognitivos, haciendo énfasis en la memoria de trabajo.

### 1.1.3. La Corteza Premotora Dorsal (CPD) en procesos motores y cognitivos

Trabajos publicados durante el siglo XX, colocaron a la CPD como una región puramente relacionada con procesos motores (Hoshi & Tanji, 2004). Esta asignación se basó en las observaciones de que las lesiones en la CPD deterioran severamente el aprendizaje y la ejecución de tareas sensoriomotoras en humanos (Petrides, 1985; Petrides, 1997) y en monos (Halsband & Passingham, 1982; Petrides, 1982). Esta perspectiva, además, reafirma la evidencia clásica de que estimular eléctricamente la CPD provoca el movimiento grueso de las partes proximales del cuerpo en humanos (Foerster, 1936) y en monos (Wu et al., 2000); también se ha visto que la estimulación magnética de esta región puede producir actividad muscular en pacientes después de la recuperación por infarto cerebral (Fridman et al., 2004). Por otra parte, estudios de imágenes cerebrales en humanos, han mostrado que la CPD también está activa durante una fase pre-movimiento (Toni et al., 1999). Estos resultados sugieren que esta área también cumple un rol en la planificación y selección de movimientos, así como en la ejecución de movimientos complejos y secuenciales (Catalan et al., 1998; Hanakawa et al., 2002; Hanakawa et al., 2003; Hanakawa et al., 2008; Toni et al., 1999).

Sin embargo, estudios neurofisiológicos de las últimas décadas, han acumulado evidencia de que la CPD también está involucrada en el procesamiento de información sensorial y cognitiva, tales como información visuoespacial, atencional o mnemónica

(Bastos et al., 2018; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Shen & Alexander, 1997). Hanakawa y colaboradores (Hanakawa et al., 2002) fueron los primeros en explorar el rol de la CPD en tareas cognitivas no motoras. Sus trabajos en humanos revelaron la existencia de actividad neuronal de la CPD durante tareas de operación mental que requieren del procesamiento de distintas representaciones mentales no motoras, como números, secuencias de palabras o localizaciones espaciales. A partir de estos trabajos, investigaciones subsiguientes en primates humanos y no humanos, han mostrado que la CPD está involucrada en diversos procesos cognitivos no motores. Por ejemplo, se ha observado que esta área es reclutada en tareas que demandan la realización de cálculos mentales visuoespaciales (Hanakawa et al., 2003), además de que participa en la memoria de trabajo espacial y no espacial (Bastos et al., 2018; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017), en el control del cambio de atención espacial (Simon et al., 2002) y en la imaginación mental visuoespacial (Hanakawa et al., 2002), entre otros (Abe & Hanakawa, 2009).

Investigaciones contemporáneas proponen que el papel de la CPD en la cognición, es la de encargarse de transformar ítems pre-procesados de memoria de trabajo en un programa de movimiento secuencial. Ohbayashi y colaboradores (Ohbayashi et al., 2003) diseñaron una tarea que consistió en que monos entrenados memorizan la dirección de dos movimientos sacádicos (por ejemplo, arriba - derecha) y esperan (primer período de retraso) a que el estímulo de instrucción les dicte si el movimiento sacádico debe efectuarse de manera directa (por ejemplo, arriba - derecha) o inversa (por ejemplo, derecha - arriba) respecto del orden original. Después de un segundo periodo de retraso, una señal de respuesta los instaba a realizar los movimientos sacádicos secuenciales para efectuar el reporte final. Al registrar la actividad neuronal en la CPD,



simultáneamente que los sujetos realizaban la tarea, los investigadores observaron que una población de neuronas de esta área exhibió actividad neuronal sostenida después de la señal de instrucción, momento en el que la información debía transformarse a una secuencia motora final. Se concluyó que esta actividad neuronal refleja la carga cognitiva de transformar ítems mantenidos en memoria de trabajo en un plan motor disponible para comportamientos cognitivos y motores subsecuentes.

Estas investigaciones implican que las funciones de la CPD van mucho más allá que solo el procesamiento motor que clásicamente se le confirió. Además, la actividad neuronal exhibida por esta corteza, permite sugerir que su posición en la jerarquía de procesamiento de información es más alta de la que se creía, ya que se ha encontrado que información motora y cognitiva converge en su circuito (Abe & Hanakawa, 2009; Marvel et al., 2019; Rossi-Pool et al., 2017; Rottschy et al., 2012). Sin embargo, aún quedan abiertas varias interrogantes acerca de la participación de la CPD en la cognición, como: ¿qué procesos cognitivos reclutan esta corteza?, ¿qué efecto tiene su actividad en la conducta?, ¿qué mecanismos computacionales lleva a cabo para el procesamiento de la información? y ¿cómo se comunica con otros circuitos durante la cognición? En este trabajo nos enfocamos en su participación durante la memoria de trabajo, un proceso que es base de otras funciones complejas de la cognición, por lo que en la siguiente sección describiremos lo que hasta ahora se sabe al respecto.

#### 1.1.4. El papel de la CPD en la memoria de trabajo de primates

Anteriormente hablamos de que la CPD es una corteza que participa en la planeación, selección y ejecución de procesos motrices, pero que también es reclutada durante diversos procesos cognitivos (Abe & Hanakawa, 2009). En esta sección nos

enfocaremos a relatar los hallazgos sobre su participación en la memoria de trabajo, ya que diversos estudios en primates han encontrado que la CPD muestra actividad persistente durante tareas que involucran este proceso cognitivo.

Primero, hablaremos de estudios en los que se realizaron registros electrofisiológicos de la CPD de primates no humanos durante diversas tareas DR. Como describimos en la sección anterior, el estudio de Ohbayashi y colaboradores (Ohbayashi et al., 2003), fue el primero en reportar la existencia de patrones de actividad sostenida en CPD durante una tarea DR oculomotora. Este estudio fue seminal en la perspectiva de que la CPD participa en la unión de ítems de memoria de trabajo en un plan motor orientado a una meta. Asimismo, en Bastos et al., 2018, donde se registraron áreas frontales y prefrontales del macaco (incluyendo la CPD), durante la realización de tareas DR que requerían la manipulación de información espacial y visual, se encontró que la CPD exhibía una actividad sostenida durante el periodo de retraso de la tarea. Se demostró que CPD participa en la retención de la información de la localización espacial de un estímulo *cue*, la cual después es utilizada por el circuito para realizar un movimiento sacádico. Estos hallazgos apoyan la perspectiva de que la CPD participa en la retención de información visual, como la localización espacial, para después transformar dicho ítem de memoria en un plan motor de decisión.

Por otro lado, estudios realizados en el laboratorio donde se desarrolló el presente proyecto, también han planteado que la CPD es un área que participa en la memoria de trabajo durante tareas DR de estímulos vibrotáctiles. Para llegar a esta conclusión, primeramente se analizó la actividad SUA registrada en la CPD del macaco mientras este ejecutaba una tarea de discriminación donde tuvo que decidir si dos patrones vibrotáctiles presentados de manera secuencial son iguales o distintos. En este mismo trabajo se

encontró que las neuronas individuales de CPD muestran una gran heterogeneidad de respuestas relacionadas a la memoria de trabajo y a la codificación de la decisión (Rossi-Pool et al., 2016). Un año después de la publicación de dichos resultados, se reportó que la actividad SUA altamente variable de CPD puede condensarse en dos componentes principales de codificación poblacional: uno que persistentemente representa en memoria de trabajo la identidad del primer estímulo y otro que codifica transitoriamente la información sensorial inicial y el resultado de la comparación entre ambos estímulos (Rossi-Pool et al., 2017). Adicionalmente, en un trabajo posterior se encontró que la población de CPD, además de exhibir un repertorio complejo de dinámicas de codificación asociadas con la memoria de trabajo, la comparación y la decisión durante la tarea, mostró complejas fluctuaciones asociadas con la codificación de la secuencia temporal de la toda la tarea (Rossi-Pool et al., 2019). Este conjunto de resultados nos plantean que la CPD es una región que es capaz de procesar y mantener en memoria la representación de estímulos táctiles, y que además codifica la comparación, decisión y secuencia de la tarea. Con base en estos hallazgos, en su último trabajo, los autores proponen que la CPD es un área asociativa de alta jerarquía, más allá de su papel puramente premotor, ya que subyace procesos cognitivos necesarios para la generación de decisiones motoras complejas, incluyendo a la memoria de trabajo.

Múltiples estudios en humanos también han planteado la participación de la CPD en la memoria de trabajo. Mediante estudios de imagen por resonancia magnética funcional<sup>5</sup> (o fMRI por *Functional Magnetic Resonance Imaging* en inglés) se ha encontrado que la CPD muestra actividad sostenida durante la memoria de trabajo en

---

<sup>5</sup> El fMRI es un procedimiento clínico y de investigación que permite mostrar en imágenes de resonancia magnética, las regiones cerebrales activas, por ejemplo, al ejecutar una tarea cognitiva determinada. Se basa en la detección de los cambios hemodinámicos en el tejido cerebral, es decir, registra la señal BOLD (ver sección 1.1.1. en antecedentes).

diversas tareas. Un estudio de meta-análisis examinó 189 experimentos de fMRI en sujetos sanos mientras realizaban diversas tareas cognitivas de memoria de trabajo que involucraban el manejo de información táctil, acústica y visual (Rottschy et al., 2012). Interesantemente, este análisis reveló la existencia de un núcleo de memoria de trabajo que se componía por la activación de una red bilateral frontoparietal de regiones, que incluye a la CPD. Los autores observaron que este núcleo de memoria se activa de manera sostenida en el periodo de memoria durante las diversas tareas, independientemente de la modalidad sensorial del estímulo, la carga cognitiva (es decir, la dificultad de la tarea) o el mismo diseño de la tarea. Asimismo, revelaron que la CPD, si bien se activa bilateralmente en todas las diversas tareas de memoria, está preferencialmente involucrada en la memoria de la localización de objetos. En concordancia con estos resultados, otro trabajo de revisión de estudios de fMRI en humanos (Marvel et al., 2019), propuso que las áreas premotoras, incluyendo a la CPD, forman parte de un grupo de regiones denominadas “motoras secundarias”, porque representan la intersección entre funciones motoras y cognitivas. Estas regiones motoras secundarias están típicamente involucradas en la planeación y preparación motora, pero además, están activas durante la memoria de trabajo, a diferencia de las regiones motoras primarias que solo participan en la motricidad. En conjunto, se propone que la CPD, y las demás áreas secundarias, podrían subyacer a la memoria de trabajo generando trazos internos que refuerzan la representación de la información mantenida en la mente.

De esta manera, los estudios en primates no humanos y primates humanos, son concluyentes en que la CPD no es simplemente un área encargada de procesos motores, sino que también está involucrada en procesos cognitivos, con especial participación en la

memoria de trabajo. Sin embargo, aún existen interrogantes acerca del mecanismo neuronal de la CPD subyacente a este proceso de memoria. Una de ellas es si las mismas neuronas de CPD pueden mantener representaciones en memoria de estímulos de distintas modalidades sensoriales de manera indistinta, o si existen subpoblaciones especializadas en el manejo de estímulos de cada modalidad sensorial. Aún más, falta explorar qué sucede computacionalmente, en la población de CPD, durante tareas cognitivas en las que se debe manejar más de una modalidad sensorial en un mismo ensayo, es decir, donde existen comparaciones de modalidad cruzada. Hasta el momento esto no ha sido descrito en la literatura. Para resolver estas interrogantes acerca del papel de la CPD en la memoria de trabajo, se deben realizar estudios en primates no-humanos en los que se registre la actividad SUA durante tareas DR multisensoriales. Este es uno de los abordajes que nos permitirá revelar el mecanismo computacional que llevan a cabo las neuronas de esta región, así como develar la dinámica poblacional subyacente de procesamiento en CPD, en situaciones donde se requiere el manejo de información de múltiples canales sensoriales. Arrojar luz sobre estas preguntas nos permitirá complementar el panorama que ahora tenemos acerca del papel de la CPD en la memoria de trabajo, un proceso que es base en la mayoría de funciones cognitivas complejas. Además, nos permite investigar, de manera controlada, qué rol cumple esta región en una situación cercana a la realidad, es decir, cuando nos exponemos a múltiples fuentes de información en el ambiente, y de acuerdo a esto efectuamos acciones en respuesta a dichos estímulos.

## 1.2. Planteamiento del problema

En los antecedentes se mencionó que la CPD es una región del lóbulo frontal que tiene una alta participación en diversos procesos cognitivos, tales como la memoria de trabajo, dejando de lado la noción clásica de que solo participaba en procesos motrices. Sin embargo, aún se desconoce si esta región cortical participa en procesos cognitivos en los que la información de más de una modalidad sensorial debe integrarse, retenerse en memoria y usarse para tomar una decisión. Respecto de esto, no está claro si una misma población neuronal de la CPD es capaz de procesar la información proveniente de dos o más modalidades sensoriales (acústica y táctil). Tampoco está confirmado si esta región cortical participa en la retención activa (memoria de trabajo) de la información sensorial de más de una modalidad, durante la ejecución correcta de tareas cognitivas de discriminación.

Con base en estos cuestionamientos, el presente proyecto plantea determinar si las neuronas de una población de la CPD participan en el procesamiento y retención en memoria de trabajo de estímulos de más de una modalidad sensorial y cómo es que esto se representa en su actividad eléctrica. Específicamente, se desea responder a la pregunta de si las neuronas de la CPD participan en la codificación de la memoria de trabajo necesaria para la toma de decisiones en la tarea de discriminación de estímulos táctiles y acústicos (o tarea de discriminación bimodal).

## 1.3. Hipótesis

El procesamiento y mantenimiento de la información proveniente de más de una modalidad sensorial está a cargo de las regiones corticales premotoras del lóbulo frontal, en específico de la CPD. Así, una misma población neuronal de la CPD es capaz de procesar información proveniente de estímulos vibrotáctiles y acústicos, específicamente su frecuencia, durante el periodo de retardo para la comparación de pares de estímulos de modalidad sensorial distinta. Además, esta población neuronal está implicada en la codificación de los procesos cognitivos subyacentes a la ejecución de dicha tarea, como la memoria de trabajo.

## 1.4. Objetivos

### 1.4.1. Objetivo general

Determinar la existencia de un procesamiento de más de una modalidad sensorial (táctil y acústica) en la población neuronal de la CPD mientras monos *Rhesus* entrenados realizan una tarea cognitiva de discriminación bimodal de frecuencias (TDBF). En el caso de observar dicho procesamiento, nos enfocaremos en estudiar las dinámicas neuronales emergentes durante el período de la memoria de trabajo.

### 1.4.2. Objetivos específicos

- ❖ Recolectar datos, a través de registros electrofisiológicos, de la actividad de la población neuronal de la CPD del macaco durante la ejecución de la tarea de discriminación bimodal de frecuencias.
- ❖ Clasificar la actividad multiunitaria de los registros electrofisiológicos en actividad unitaria correspondiente a neuronas individuales mediante algoritmos de *Spike Sorting* o clasificación de espigas desarrollados en el laboratorio.
- ❖ Caracterizar el tipo de codificación de las neuronas individuales durante la memoria de trabajo, mediante ajustes lineales de su tasa de disparo.
- ❖ Realizar una cuantificación aproximada de los tipos neuronales con codificación unimodal acústica, unimodal táctil, bimodal o con codificación indeterminada dentro de la población de la CPD.
- ❖ Analizar las tendencias en la actividad de la población de neuronas de la CPD mediante el cálculo de la varianza poblacional instantánea correspondiente a distintas características de la tarea, como la modalidad sensorial, la frecuencia del estímulo 1 y el tiempo, entre otras.
- ❖ Estudiar los espacios de codificación poblacional mediante métodos de reducción de dimensionalidad, para identificar las principales dinámicas emergentes de la CPD durante la memoria de trabajo en la TDBF.



## Capítulo II. Diseño experimental

---



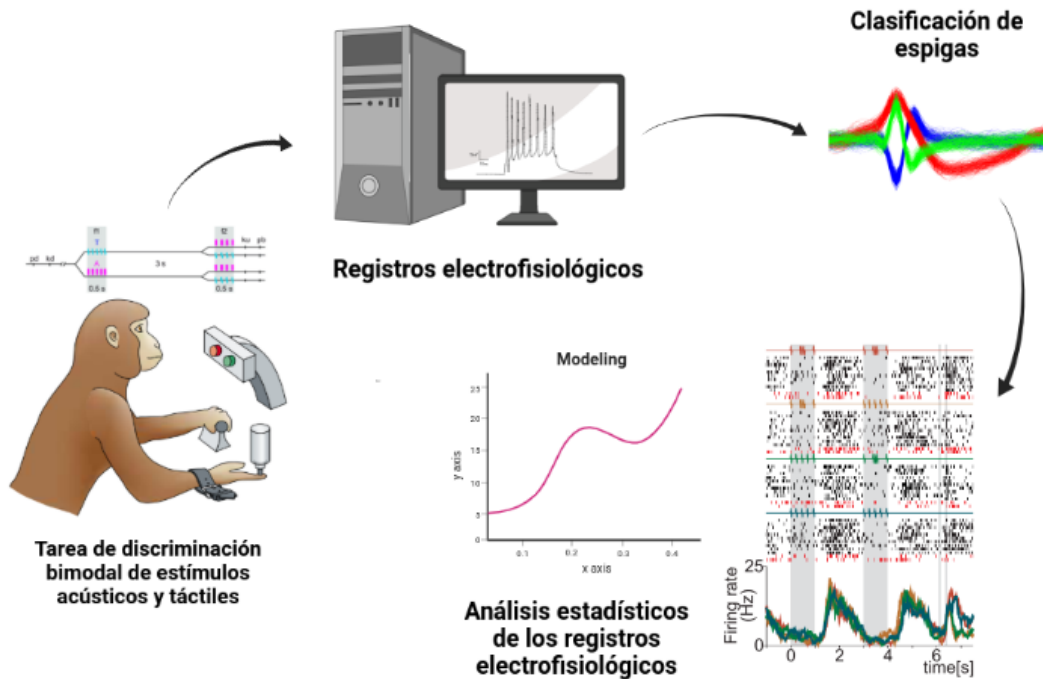
*Observation, reason, and experiment  
make up what we call the scientific  
method.*

— Richard P. Feynman

El objetivo de dilucidar cómo es que las neuronas de la CPD codifican los aspectos relevantes para la realización exitosa de tareas cognitivas, como la comparación de estímulos de distintas modalidades sensoriales, puede parecer una labor ardua. Sin embargo, para completar esta labor, es posible dividirla en pasos. En este capítulo se abordarán los pasos mediante los cuales conseguimos profundizar en el entendimiento de cómo la CPD realiza sus computaciones durante la tarea de discriminación bimodal de frecuencias, enfocándonos, en especial, en el periodo de memoria de trabajo.

Primeramente, describiremos la tarea cognitiva que llevaron a cabo los sujetos, así como el procedimiento de uno de los ensayos. Después, explicaremos cómo es que se llevaron a cabo los registros electrofisiológicos *in vivo* de la CPD durante la realización de la tarea. Enseguida hablaremos de la clasificación de la actividad multiunitaria de los registros electrofisiológicos en actividad de neuronas individuales mediante algoritmos de *Spike Sorting* desarrollados en el laboratorio. Finalmente, ahondaremos en los análisis estadísticos realizados para la determinación del tipo de codificación de las neuronas de la población de la CPD, entre los que se incluye: determinación de la tasa de disparo y

rasters de actividad, ajustes lineales de la tasa de disparo durante toda la duración de un ensayo de la tarea, pruebas de significancia mediante permutación, el análisis de distintos tipos de varianza poblacional instantánea y la reducción de dimensionalidad de la actividad poblacional mediante análisis de componentes principales (ver Figura 2 para un esquema general del diseño experimental).



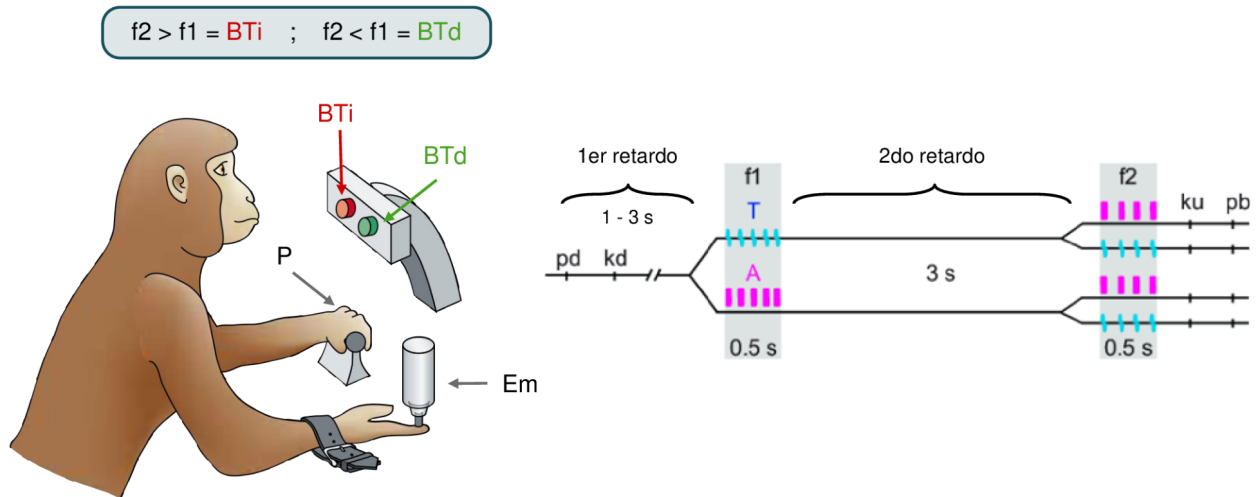
**Figura 2. Diseño experimental.** Esquema de los pasos generales del diseño experimental de este trabajo de investigación. Imagen creada con [BioRender.com](https://www.biorender.com)

## 2.1. Tarea de Discriminación Bimodal de Frecuencias

La TDBF consiste en que a un mono *Rhesus* entrenado se le presentan dos estímulos de manera consecutiva (Figura 3) cuya modalidad sensorial puede ser táctil o

acústica (Lemus et al., 2010). En esta tarea, el mono debe reportar mediante la presión de un botón si la frecuencia del segundo estímulo ( $f_2$ ) es mayor o menor que la frecuencia del primer estímulo ( $f_1$ ) sin importar su modalidad sensorial. La frecuencia de los estímulos puede ser de 6, 8, 12, 14, 18, 20, 24, 26, 30, 32 y 34 Hz. Esta tarea es denominada bimodal ya que, por su diseño, al animal se le pueden presentar estímulos de dos modalidades distintas, lo que le confiere una complejidad mayor en comparación a otras tareas de discriminación de frecuencias.

En esta tarea los monos prestan atención a la frecuencia del primer estímulo ( $f_1$ , táctil o acústico), almacenan la información de  $f_1$  durante el retraso entre la presentación de ambos estímulos, y comparan la información almacenada de la frecuencia de  $f_1$  a la del segundo estímulo ( $f_2$ , táctil o acústico). Debido a esto, esta es una tarea de memoria de trabajo, ya que requiere de la memorización activa de la frecuencia del primer estímulo durante el retraso entre estímulos, para la óptima comparación con  $f_2$  y la elección de si el segundo estímulo fue mayor o menor que el primero ( $f_2 > f_1$  o  $f_2 < f_1$ ) (Vergara et al., 2016).



**Figura 3.** *Esquema de la tarea de discriminación bimodal de frecuencias.* El ensayo inicia cuando la punta del estimulador mecánico (Em) genera una presión sostenida de 500 micras ( $\mu\text{m}$ ) sobre la piel de la falange distal de la mano derecha inmovilizada (probe down - pd) del mono y éste toma la palanca (P) con la mano izquierda libre indicando que está listo. Después de que baja la punta (pd), hay un primer periodo de retardo de duración entre 1 y 3 segundos (s). Luego, se presenta el primer estímulo ( $f_1$ ) con duración de 500 milisegundos (ms) que puede ser táctil, a través del Em, o acústico, a través de una bocina. Se presenta un segundo retardo de 3 s. (o periodo de memoria de trabajo) y en seguida se presenta el segundo estímulo ( $f_2$ ) con duración de 500 ms. Al finalizar  $f_2$ , el mono retira la mano izquierda de la palanca y reporta si la frecuencia de  $f_2$  fue mayor o menor que la de  $f_1$  oprimiendo uno de los botones frente a él. Si fue mayor ( $f_2 > f_1$ ), debe oprimir el botón izquierdo (BTi); si fue menor ( $f_2 < f_1$ ) debe oprimir el derecho (BTd). Al oprimir el botón, la punta del Em se levanta (probe up - pu) y el animal recibe (o no) una recompensa al acertar (o equivocarse) en su decisión.

En cada ensayo el animal puede recibir un par de estímulos de la misma modalidad sensorial (táctil - táctil [TT] o acústico - acústico [AA]); o de modalidad sensorial cruzada (táctil - acústico [TA] o acústico - táctil [AT]). Los ensayos de modalidad cruzada tienen el objetivo de forzar al animal a comparar la frecuencia de estímulos de dos modalidades sensoriales diferentes (bimodales). Es así, gracias a estas condiciones, que

podemos estudiar cómo computa el cerebro la memoria de trabajo de más de una modalidad sensorial, en específico la CPD.

### 2.1.1. Entrenamiento

A diario, el mono es sentado en una silla diseñada especialmente para primates y colocado en la ranura de una mesa metálica a prueba de vibraciones dentro de una habitación insonorizada en el laboratorio. Primero, el animal se entrena para colocar su mano sobre la palanca (P, Figura 3) para obtener jugo como recompensa. La primera aproximación a la recepción de un estímulo es a través de los contactos de la punta de prueba en la piel de la mano restringida a umbral perceptual (0.5 a 1.5 mm de profundidad) con el estimulador táctil. Así, posteriormente el mono es enseñado a asociar los eventos: colocar su mano sobre la palanca cuando el estimulador entra en contacto con la piel.

El siguiente paso en el entrenamiento es aplicar un estímulo con frecuencia de 30 Hz, duración de 2 segundos e intensidad de 100  $\mu\text{m}$  y pedirle al mono que retire su mano de la palanca al finalizar su presentación. Los animales aprenden la secuencia de: presión sobre la mano - tomar palanca - presentar estímulo - soltar palanca; al sincronizar el curso temporal de los eventos. Esta conducta es luego extinguida, y una fuerte conexión con el estímulo vibrotáctil es establecida, por medio de la presentación aleatoria de los eventos. El animal revelará su capacidad para detectar el estímulo vibrotáctil en ensayos consecutivos donde la frecuencia variará de ensayo en ensayo.

Posteriormente, se introduce una separación a la mitad del estímulo, aumentando hasta que ésta sea de 1 segundo. En esta situación el animal siente la presencia de dos

estímulos. Luego, el segundo estímulo varía de frecuencia con respecto al primero. Si el segundo estímulo es de mayor frecuencia que el primero, el animal debe indicar la detección del segundo y proyectar su mano a un interruptor colocado a la altura de sus ojos (lateral), si la frecuencia fue menor que el primero, el animal deberá proyectar su mano a un interruptor medial. La capacidad discriminativa de estos estímulos será evaluada por medio de funciones psicométricas (Hernández et al., 1997; Hernández et al., 2010; Vergara et al., 2016). La misma secuencia será utilizada con el entrenamiento de los estímulos acústicos. Una vez entrenados los monos en las dos tareas, los ensayos de las dos tareas serán presentados aleatoriamente. Luego, se utilizarán estímulos con modalidad sensorial cruzada (Vergara et al., 2016).

### 2.1.2. Desempeño conductual del animal

El mono fue entrenado para discriminar, en distintos ensayos aleatorios e intercalados, entre dos estímulos táctiles (Figura 4A), dos estímulos acústicos (Figura 4B) o estímulos de modalidad cruzada, es decir, táctil - acústico o viceversa (Figura 4 C y D). El porcentaje de correctos fue consistente y homogéneo entre todas las condiciones (números en las cajas de los paneles A-D, Figura 4). La probabilidad de que  $f_2$  fuera mayor o menor que  $f_1$  fue de 0.5 en todos los ensayos.

Los ensayos de modalidad cruzada fueron utilizados para cuantificar la capacidad de discriminación del mono, ya que en estos ensayos se promueve la comparación de frecuencias sin importar la modalidad sensorial. Para medir dicha capacidad de discriminación, es decir, el desempeño conductual del animal, se utilizó una función psicométrica que permite modelar la relación entre la frecuencia del estímulo y la elección del sujeto en la tarea. Se modelaron dos curvas psicométricas para cuantificar el

desempeño en esta tarea. La curva se construye calculando la probabilidad de que el mono indique  $f_2 > f_1$  en función de la frecuencia de  $f_1$  (táctil o acústico) que varía en pasos de 2 Hz dentro del rango de 12 a 28 Hz, mientras que  $f_2$  (táctil o acústico) permanece constante en 20 Hz (Figura 4E, panel izquierdo); y viceversa, es decir, cuando  $f_2$  varía y  $f_1$  se queda constante (Figura 4E, panel derecho).

La variación de frecuencias de  $f_1$  y  $f_2$  permite la construcción de las curvas psicométricas y el cálculo del umbral psicométrico o de discriminación<sup>6</sup> (PT por *Psychometric Threshold*, en inglés). Esto se hace ajustando los valores de probabilidad calculada para cada par de frecuencias mediante la función logística de Boltzmann (Ecuación 1):

$$P = \frac{A_1 - A_2}{1 - e^{-(x - x_0)/dx}} + A_2 \quad [1]$$

donde  $P$  es el porcentaje de ensayos en los que se indicó  $f_2 > f_1$ ,  $x$  es la frecuencia de comparación,  $A_1$  y  $A_2$  son los valores mínimos y máximos de  $P$ , respectivamente,  $x_0$  es la frecuencia del estímulo para la cual  $P = (A_1 + A_2) / 2$ , y  $dx$  determina el dominio de la función.

A partir del ajuste de los datos con la función logística, puede calcularse el PT restando el inverso de la probabilidad de que  $f_2 > f_1$  en el 25% de los ensayos, al inverso de la probabilidad de que  $f_2 > f_1$  en el 75% de los ensayos y dividiendo el resultado entre dos. La importancia del cálculo del PT es que nos indica la diferencia mínima requerida en Hz para discriminar dos estímulos correctamente por encima del 75%. En este caso

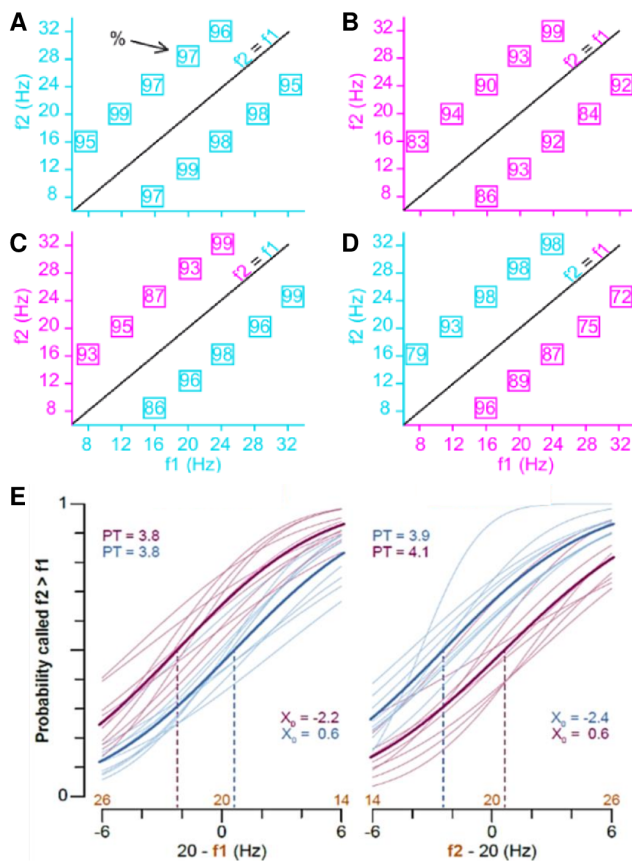
---

<sup>6</sup> Es la frecuencia del estímulo que produce un nivel de desempeño particular (por ejemplo, 75% correcto). Este nivel de estímulo se denomina umbral psicométrico.

tenemos cuatro PT debido a las condiciones de la tarea: 1) cuando la memoria de  $f_1$  táctil se compara contra un  $f_2$  acústico fijo en 20 Hz (Figura 4E, panel izquierdo, trazo azul); 2) cuando la memoria de  $f_1$  acústico se compara con un  $f_2$  táctil fijo (Figura 4E, panel izquierdo, trazo rosa); 3) cuando  $f_2$  táctil se compara con el trazo de la memoria de un estímulo  $f_1$  acústico fijo en 20 Hz (Figura 4E, panel derecho, trazo azul); y 4) cuando  $f_2$  acústico se compara contra el trazo de la memoria de  $f_1$  táctil fijo (Figura 4E, panel derecho, trazo rojo).

Del análisis psicométrico efectuado por Vergara y colaboradores (2016) de los datos conductuales del mono que se analizó en este proyecto, se encontró que el umbral de discriminación en las cuatro condiciones es en promedio de 4 Hz. Esto significa que para que el mono pueda discriminar con un 75% de eficacia que  $f_2 > f_1$  ó  $f_2 < f_1$  debe haber al menos 4 Hz de diferencia entre ambas frecuencias. Asimismo, cabe recalcar que la modalidad sensorial de los distintos estímulos no afecta de manera significativa el umbral de discriminación (Kruskal-Wallis,  $p < 0.05$ ), sugiriéndonos que los sujetos son capaces de abstraer el valor de frecuencia independientemente de si la modalidad sensorial del estímulo fue táctil o acústica.





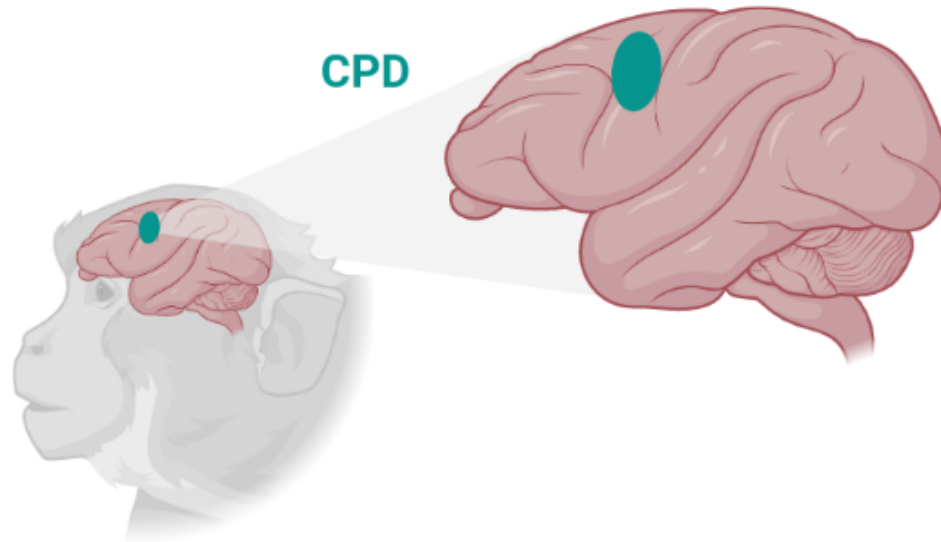
**Figura 4.** *Desempeño conductual durante la TDBF.* (A-D) Desempeño de discriminación en las cuatro condiciones ( $f_1$ ,  $f_2$ ) de la tarea (A: táctil -táctil; B: acústico - acústico; C: táctil - acústico; y D: acústico - táctil). Cada caja indica un par de frecuencias, y el número dentro de la caja indica el porcentaje general de ensayos correctos para ese par de frecuencias ( $f_1$ ,  $f_2$ ). (E) Curvas psicométricas obtenidas a partir del conjunto de frecuencias de ensayos de modalidad cruzada. En el panel izquierdo se muestra la condición cuando  $f_1$  varía en pasos de 2 Hz entre 12 y 28 Hz mientras que  $f_2$  está fijo en 20 Hz. El panel derecho ilustra la condición cuando  $f_2$  varía y  $f_1$  es fijo. Las curvas azules corresponden a las ocasiones cuando  $f_1$  o  $f_2$  variable fue táctil, las curvas rojas corresponden a estímulos

acústicos. PT: Umbral Psicométrico;  $X_0$ : Valor de frecuencia ( $f_1$  o  $f_2$ ) con probabilidad de decidir  $f_2 > f_1$  del 50%. Tomada y adaptada de Vergara et al., 2016.

## 2.2. Registros electrofisiológicos

Una vez que los animales han sido entrenados en la TDBF y su desempeño tiene un porcentaje óptimo de precisión (80% de aciertos), se procede a los registros electrofisiológicos de la actividad neuronal de la corteza premotora dorsal. Para esto, primeramente los animales son sometidos a un proceso quirúrgico para la implantación

del sistema de multielectrodos para el registro de la población neuronal de la CPD (Figura 5).



**Figura 5.** Ubicación de la Corteza Premotora Dorsal en el cerebro del mono Rhesus. Esquema de la vista lateral del cerebro del mono Rhesus con la localización de la CPD marcada en verde. Imagen creada con [BioRender.com](https://www.bio-render.com/)

Bajo anestesia general y en completa asepsia, se les implanta sobre la superficie del cráneo un contenedor cefálico y una cámara de acero inoxidable por donde, previa craneotomía, se hacen penetraciones transdurales con un sistema de multielectrodos en la CPD del hemisferio derecho, localizadas mediante un atlas del cerebro del mono Rhesus (Romo et al. 1999; Hernández et al., 2010). Todos los componentes metálicos son fijados al cráneo con cemento dental. Luego de la recuperación postoperatoria, la cabeza del animal es sujeta en intervalos de tiempo progresivos hasta completar un periodo de 6 a 7 horas. El entrenamiento final comprende la adaptación al contenedor cefálico, y el trabajo en la TDBF en tiempos irregulares, simulando un experimento de psicofísica y de

neurofisiología. Durante esta fase final, se pone atención en los tiempos de reacción, los cuales son de aproximadamente 300 milisegundos.

Ya que el animal se habituó al contenedor cefálico y se completó el entrenamiento final, se realizan los registros electrofisiológicos extracelulares de la CPD. Estos consisten en colocar la punta de los electrodos en continuidad con el espacio extracelular, permitiendo el registro de los potenciales de acción de varias neuronas simultáneamente (registro multiunitario).

La actividad de las neuronas de una población de la CPD es registrada con microelectrodos de una aleación de tungsteno/platino recubiertos de cuarzo con un diámetro total de 80  $\mu\text{m}$  y una punta de registro de 2 a 3  $\mu\text{m}$  de diámetro, cuya impedancia es de 1 a 2  $\text{m}\Omega$ . Los microelectrodos son introducidos al cerebro transduralmente por medio de una técnica que permite el movimiento individual de cada uno (Mountcastle et al. 1990). Este sistema implementado permite introducir hasta 7 microelectrodos en arreglos con separación de 100  $\mu\text{m}$  a 1 mm, permitiendo el estudio de los microcircuitos corticales. Las descargas neuronales son observadas en osciloscopios y transformadas en pulsos por medio de un discriminador de voltaje. Dichos pulsos son monitoreados en el osciloscopio junto con la forma original de la descarga neuronal.

Los sitios de registro cambiaron de día a día, sin embargo, el lugar de registro fue corroborado posteriormente con estudios morfológicos del cerebro del primate. Por cada grupo de neuronas seleccionadas se registraron entre 5 y 10 ensayos por cada par de frecuencias que se probaron en la tarea.

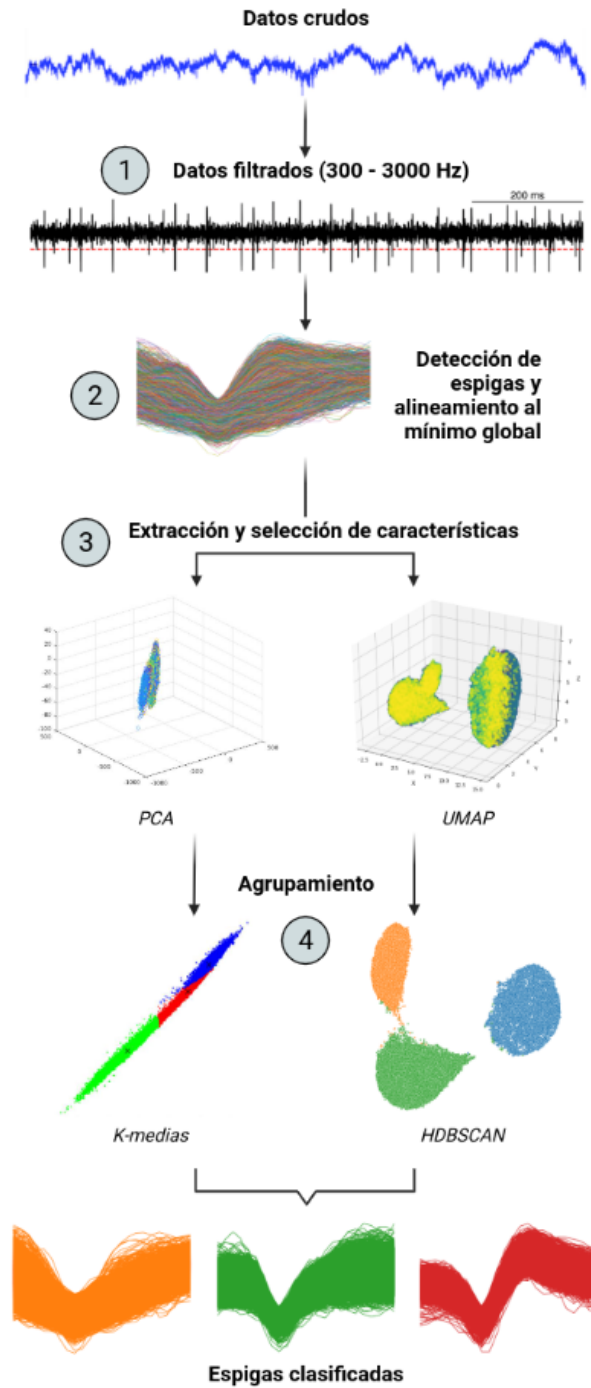
Finalmente, a través de rutinas escritas en C y en MATLAB ©, los registros de la actividad neuronal son guardados como los intervalos entre los impulsos sucesivos para

cada neurona, junto con los tiempos de los eventos conductuales y de los estímulos. Este procedimiento permite una reconstrucción del registro completo de cada ensayo.

## 2.3. Clasificación de espigas

Los registros extracelulares se realizan mediante electrodos implantados en el cerebro que captan los potenciales de acción de las neuronas cercanas, y también la actividad indistinguible de neuronas lejanas. La identificación de qué actividad corresponde a qué neurona se realiza mediante una técnica de procesamiento de la señal conocida como clasificación de espigas o *Spike Sorting* (Lewicki, 1998; Quiroga, 2007). Dicha identificación se basa en la forma de las espigas y su agrupamiento, que depende de la morfología de la neurona y de su distancia relativa al electrodo, principalmente. Implementar algoritmos de clasificación de espigas es imperativo cuando queremos estudiar las dinámicas individuales de respuesta y codificación neuronal, como se plantea en este proyecto de investigación (Quiroga, 2007; Quiroga, 2012).

El proceso de clasificación de espigas consta de cuatro etapas principales (Lewicki, 1998; Quiroga, 2012; Figura 6), las cuales son: 1) el filtrado de datos, 2) la detección de espigas y el alineamiento al mínimo global, 3) la extracción y selección de características, y 4) el agrupamiento de las espigas con propiedades similares. La Figura 6 representa las etapas del proceso de clasificación de espigas realizado en este proyecto.



**Figura 6.** Esquema de las etapas del proceso de clasificación de espigas. La clasificación de espigas consta de cuatro etapas: (1) el filtrado de datos, (2) la detección de espigas y el alineamiento al mínimo global, (3) la extracción y selección de características, y (4) el agrupamiento de las espigas con propiedades similares.

### 2.3.1. Filtrado de datos

A los datos crudos de actividad neuronal registrados mediante electrodos se les aplica un filtro pasa banda para eliminar la actividad de baja frecuencia y quedarnos únicamente con los potenciales de acción de las neuronas que se encuentran en las frecuencias de 300 a 3000 Hz (Rossi-Pool et al., 2017; Thura & Cisek, 2014).

### 2.3.2. Detección de espigas y alineamiento al mínimo global

De los datos filtrados, se detectan las espigas usando un umbral de amplitud. El umbral puede establecerse automáticamente como un múltiplo de la desviación estándar de la señal, siguiendo la siguiente ecuación (Quiroga et al., 2004):

$$Thr = p \sigma_n \quad \sigma_n = \text{mediana} \left\{ \frac{|x|}{0.6745} \right\} \quad [2]$$

donde  $|x|$  es la señal filtrada,  $\sigma_n$  es un estimado de la desviación estándar del ruido de la señal y  $p$  es el valor de ajuste del umbral para hacerlo más o menos estricto (en este caso es 4). Cabe recalcar que los coeficientes en la ecuación anterior no son universales, ya que se modifican según el valor que el experimentador establece.

Aplicando este umbral, eliminamos el ruido base de la señal y obtenemos las espigas. Éstas deben alinearse al pico mínimo global conforme a su forma. Para la alineación al mínimo, las formas de las espigas se interpolaron mediante splines cúbicos, técnica mediante la cual se estima el mínimo al cual realizar la alineación.

### 2.3.3. Extracción y selección de características

Este paso consiste en extraer las características de las formas de las espigas, a través de métodos de reducción de dimensionalidad, como Análisis de Componentes Principales (PCA por *Principal Component Analysis*, en inglés), transformada Wavelet (WT por *Wavelet Transform*, en inglés) y UMAP (*Uniform Manifold Approximation and Projection* en inglés) (Kurita, 2020; McInnes et al., 2020; Quiroga, 2012; Quiroga et al., 2004). Las características que se desean extraer son las que separen mejor los clústeres de espigas.

El PCA (Kurita, 2020; Quiroga, 2012; Quiroga et al., 2004) consiste en encontrar un set ordenado de vectores de base ortogonales que capturen la mayor varianza de los datos. Estos vectores se obtienen al computar los eigenvectores de la matriz de covarianza de los datos. Para representar cualquier espiga, los componentes principales se escalan y se suman. El factor de escala de cada componente se denomina *PCA score*, y es lo que guardamos como *feature* de la forma de onda.

Por otro lado, la WT (Quiroga, 2012; Quiroga et al., 2004) es una representación de tiempo-frecuencia de la señal con resolución óptima, y se define como la convolución entre la señal ( $x(t)$ ) y la función wavelet  $\psi_{a,b}(t)$ . En este caso la transformada es de 4 niveles (multinivel), lo que nos permite obtener detalles de la señal a diferentes escalas, y se usa la wavelet de Haar. Como resultado obtenemos los coeficientes Wavelet que caracterizan la forma de cada onda de manera más discriminativa.

Finalmente, UMAP (McInnes et al., 2020) es una novedosa técnica de aprendizaje de variedades o *manifolds* para la reducción de dimensiones. El método se basa en la geometría Riemanniana y en topología algebraica. UMAP no tiene restricciones

computacionales en la dimensión de incrustación (*embedding dimension*), lo que la hace una técnica de reducción de dimensión general para el aprendizaje de máquinas. En UMAP se elige la dimensión de los encajamientos (*k-embeddings*) en los que se colapsa la información de muchas dimensiones a una de menor dimensionalidad, lo que nos permite una óptima separación de las formas de espiga de las distintas neuronas putativas.

#### 2.3.4. Agrupamiento

Esta etapa consiste en agrupar las espigas con características similares, ya que estas corresponden a neuronas individuales putativas. Para realizar esto se ha propuesto el uso de clasificación Bayesiana y procedimientos de Maximización de Expectativas (Lewicki, 1998; Quiroga et al., 2004). Sin embargo, en este proyecto nos centramos en dos algoritmos de agrupamiento. Primeramente, en el algoritmo de K-medias (Lloyd, 1982) que pretende particionar  $n$  observaciones en  $k$  clústeres, en los que cada observación pertenece al cluster con la media más cercana (centroide del cluster).

Por otro lado, se implementó el algoritmo de agrupamiento HDBSCAN (*Hierarchical Density-Based Spatial Clustering of Applications with Noise* en inglés) que es un método basado en densidad porque encuentra un número de clústeres comenzando con la estimación de la distribución de densidad de los nodos correspondientes. Además, extiende el método DBSCAN porque lo convierte a un algoritmo de agrupamiento jerárquico extrayendo un agrupamiento plano basado en la estabilidad de los clústeres (Campello et al., 2013).



## 2.4. Análisis computacional de los registros electrofisiológicos

En esta última etapa del proyecto se analizó la actividad de las neuronas individuales de la CPD registradas durante varias sesiones en las que el mono realizó la TDBF. Este análisis estadístico tiene como objetivo determinar la dinámica de codificación de las neuronas individuales y su relación con procesos cognitivos subyacentes a la tarea, específicamente a la memoria de trabajo. Asimismo, plantea develar la dinámica poblacional neuronal relacionada a los distintos periodos de la tarea. Primeramente, se calculó la tasa de disparo de cada neurona registrada de la población de la CPD y se graficaron los tiempos de disparo de cada neurona en los distintos ensayos de la tarea en gráficos raster. Posteriormente, se hicieron ajustes lineales de la tasa de disparo con respecto a la frecuencia de  $f_1$  de los distintos ensayos de la tarea y se analizaron los periodos de ajuste significativo mediante pruebas de permutación. Subsecuentemente, se realizaron distintos análisis de varianza poblacional instantánea para observar las variaciones de actividad poblacional de la CPD en relación a distintos aspectos de la tarea, tales como la temporalidad o la modalidad de los estímulos. Finalmente, se realizó el análisis de componentes principales de la actividad poblacional, para develar las dinámicas de codificación de la CPD en un subespacio de menor dimensionalidad, lo que permite generar conclusiones más comprensibles.

### 2.4.1. Tasa de disparo y gráficos raster

Después del proceso de clasificación de espigas obtenemos aislada la actividad de neuronas individuales, la cual consiste en los tiempos de disparo de la neurona en cada

ensayo. Estos tiempos de disparo se utilizan como base de todo el análisis de codificación. Se calcula la tasa de disparo de la neurona con respecto a la modalidad sensorial del estímulo  $f_1$  (acústica o táctil) y en función de su frecuencia (6, 8, 12, 14, 18, 20, 24, 26, 30, 32 y 34 Hz) mediante una convolución de kernel Gaussiano centrado ( $\sigma = 50$  ms) desplazado en pasos de 10 ms (Lehky, 2010).

Asimismo, se calcula la tasa de disparo en función de la frecuencia de  $f_1$  en ventanas de 200 ms desplazadas en pasos de 20 ms, separando en ensayos donde  $f_1$  es táctil o acústico (Vergara et al., 2016). Los valores de tasa de disparo calculados mediante ventanas deterministas se usan posteriormente para los ajustes lineales de la tasa de disparo en función a la frecuencia de  $f_1$ , para el cálculo de la varianza instantánea, y para el PCA de la actividad poblacional.

En este primer análisis de la actividad registrada, también se grafican los rasters de actividad neuronal. Un raster es un gráfico que muestra, mediante líneas, los tiempos de disparo de la neurona y está acomodado de forma que cada fila del gráfico corresponde a los trenes de disparo de cada ensayo de la tarea y los pares de frecuencias de comparación [ $f_1$ ,  $f_2$ ] de manera descendente. Estos gráficos son la primera aproximación para la determinación cualitativa de las características de codificación de las neuronas.

#### 2.4.2. Ajuste lineal de la tasa de disparo

En el paso anterior se calculó la tasa de disparo de las neuronas en cada ventana temporal ( $t$ ) de todos los ensayos de la tarea mediante una ventana cuadrada determinista. Utilizando estos valores de tasa se realiza un análisis de regresión lineal

simple o ajuste lineal (Ecuación 3) de la tasa de disparo ( $r$  por “rate en inglés) en función de la frecuencia del primer estímulo ( $f_1$ ), separando ensayos táctiles de acústicos:

$$r(t) = a_0(t) + a_1(t) * f_1 \quad [3]$$

En el ajuste lineal (Ecuación 3),  $a_0$  es el regresor que indica la ordenada al origen y el coeficiente  $a_1$  corresponde a la pendiente de la recta y sirve como una medida directa de qué tan fuerte es la relación lineal de la tasa de disparo con la frecuencia de  $f_1$ . Para determinar si la dependencia lineal de la actividad neuronal a  $f_1$  es estadísticamente significativa, realizamos pruebas de permutación con una  $p < 0.05$ . Esta prueba permuta (o aleatoriza) 1000 veces la posición de las ventanas temporales en los arreglos con las tasas de disparo de cada neurona en sus distintos ensayos, y en cada ciclo de aleatorización de la actividad se realiza el ajuste lineal de la tasa de disparo permutada como anteriormente se describió. De este modo, solo las ventanas temporales cuyos valores de ajuste (considerando cuatro decimales) aparezcan en su misma posición en menos de 50 ciclos de permutación, son consideradas como significativas con una  $p < 0.05$ . Las ventanas de tiempo donde la actividad mostró una pendiente lineal ( $a_1$ ) con ajuste significativo ( $p < 0.05$ ) son clasificadas como “monotónicas”. Asimismo, dependiendo de la cantidad de ventanas significativas en el tiempo, la relación de estas con los periodos de la tarea y a la clase de ensayos a los que pertenece la actividad neuronal, se determina si la neurona presenta distintos tipos de codificación.

En particular, nos interesa determinar si las neuronas presentan codificación dependiente de modalidad (unimodal táctil o acústica) o independiente de modalidad (bimodal o supramodal). Además, podemos determinar los patrones de codificación de las

neuronas con respecto a los periodos de la tarea, por ejemplo, neuronas con codificación temprana, persistente o tardía durante el periodo de memoria de trabajo de la tarea (o segundo retardo). De este modo, este análisis nos permite obtener el patrón de codificación neuronal poblacional de la CPD durante la TDBF.

### 2.4.3. Varianza poblacional instantánea

Este análisis permite observar las variaciones de la actividad poblacional de CPD ante distintos aspectos de la tarea a través del tiempo (respecto a la tasa promedio a cada instante). Estas variaciones provendrán de cualquier cambio en la actividad poblacional relacionado con distintos aspectos de la tarea, pero también podrían ser ruido interno de la red.

Primeramente, la varianza poblacional temporal (Ecuación 4) permite observar cuánto varía la actividad a lo largo de la tarea, con respecto a la actividad basal (es decir, actividad previa a la presentación de f1).

$$Var_{temp}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\bar{r}_i(t) - \bar{r}_{basal})^2 \quad [4]$$

donde  $N$  es la cantidad total de neuronas,  $\bar{r}_i(t)$  es la actividad promedio de la neurona  $i$  en todos sus ensayos en la ventana temporal  $t$  y  $\bar{r}_{basal}$  es la tasa de disparo basal promediada entre ensayos y ventanas temporales.

La varianza de codificación (Ecuación 5) permite determinar la variación de la actividad poblacional ante las distintas clases de la tarea (AA, TT, AT, TA) a través del tiempo.

$$Var_c(t) = \frac{1}{c} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{c=1}^C (r_i^c(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [5]$$

donde  $C$  es la cantidad de clases, en este caso cuatro, y  $r_i^c(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  en la clase  $c$ , en la ventana temporal  $t$ .

La varianza de  $f1$  (Ecuación 6) determina la variación de la actividad poblacional ante los distintos valores de  $f1$  a través del tiempo de la tarea.

$$Var_{f1}(t) = \frac{1}{f1} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{f1=1}^{F1} (r_i^{f1}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [6]$$

donde  $F1$  es la cantidad de valores de  $f1$  y  $r_i^{f1}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  para la frecuencia  $f1$  en la ventana temporal  $t$ .

La varianza de  $f2$  (Ecuación 7) es equivalente a la varianza de  $f1$ , solo que en este caso los ensayos se separan con respecto a los valores de frecuencia de  $f2$ .

$$Var_{f2}(t) = \frac{1}{f2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{f2=1}^{F2} (r_i^{f2}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [7]$$

donde  $F2$  es la cantidad de valores de  $f2$  y  $r_i^{f2}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  para la frecuencia  $f2$  en la ventana temporal  $t$ .

La varianza de modalidad (Ecuación 8) consiste en evaluar la variación de la tasa de disparo poblacional con respecto a las dos modalidades sensoriales de la tarea (acústica o táctil) a través del tiempo.

$$Var_{Mod}(t) = \frac{1}{2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{Mod=1}^2 (r_i^{Mod}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [8]$$

donde  $r_i^{Mod}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  en los ensayos de modalidad  $Mod$  en la ventana temporal  $t$ .

La varianza de decisión (Ecuación 9) permite analizar la variación de la actividad poblacional a través del tiempo con respecto a si el mono respondió que  $f1 > f2$  o  $f1 < f2$ .

$$Var_{Dec}(t) = \frac{1}{2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{Dec=1}^2 (r_i^{Dec}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [9]$$

donde  $r_i^{Dec}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  en los ensayos donde el mono tomó la decisión  $Dec$  en la ventana temporal  $t$ .

La varianza de  $f1$  táctil (Ecuación 10) permite analizar la variación de la actividad ante distintos valores de  $f1$  en ensayos donde su modalidad fuera táctil a través del tiempo.

$$Var_{f1T}(t) = \frac{1}{f1T} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{f1T=1}^{F1T} (r_i^{f1T}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [10]$$

donde  $F1T$  es la cantidad de valores  $f1$  de modalidad táctil y  $r_i^{f1T}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  para la frecuencia táctil  $f1$  durante la ventana temporal  $t$ .

Finalmente, se calcula la varianza de  $f1$  acústica (Ecuación 11) que es equivalente a la varianza  $f1$  táctil, aunque en este caso se separa los ensayos por valores de  $f1$  con modalidad acústica.

$$Var_{f1A}(t) = \frac{1}{f1A} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{f1A=1}^{F1A} (r_i^{f1A}(t) - \bar{r}_i(t))^2 \quad [11]$$

donde  $F1A$  es la cantidad de valores de  $f1$  de modalidad acústica y  $r_i^{f1A}(t)$  es la tasa de disparo de la neurona  $i$  para la frecuencia acústica  $f1$  en la ventana temporal  $t$ .

## 2.4.4. Análisis de Componentes Principales (PCA) sobre la actividad poblacional

### 2.4.4.1. PCA sobre tiempos particulares

El objetivo primordial del PCA es definir un subespacio de baja dimensión que capture la mayoría de la varianza del espacio neuronal de alta dimensión. En palabras burdas, trata de encontrar un nuevo sistema de coordenadas en el que los datos se puedan representar de una forma más comprensible (Kurita, 2020).

Para caracterizar como la actividad de la población neuronal covaría a través de las frecuencias de estimulación en función del tiempo, realizamos PCA sobre las tasas de disparo de la población a través de cinco frecuencias de estimulación (6 Hz, 14 Hz, 20 Hz, 26 Hz y 34 Hz) en cada ventana temporal. PCA genera un nuevo sistema de coordenadas para los datos  $N$ -dimensionales, en el que la primera coordenada o componente captura la mayoría de la varianza de la población neuronal. El segundo componente captura la mayor parte de la varianza restante, y así siguen los demás componentes. Sin embargo, cada eje subsecuente debe ser ortogonal a los ejes previos. Para obtener este nuevo sistema de coordenadas, se debe diagonalizar la matriz de covarianza de los datos  $N$

-dimensionales. La matriz de covarianza de la tasa de disparo resume las estadísticas de segundo orden de los datos neuronales. En cada ventana temporal, su componente  $C_{ij}$  es:

$$C_{ij}(t) = \frac{1}{M-1} \sum_{f=1}^5 (r^i(t, f) - r^i(t))(r^j(t, f) - r^j(t)) \quad [12]$$

donde  $M$  es el número de frecuencias (tomamos en cuenta cinco frecuencias de nuestra tarea),  $r^i(t, f)$  denota la tasa de disparo promediada a través del ensayo, de la neurona  $i$ , bajo la frecuencia  $f$ , en el tiempo  $t$ ; y  $r^i(t)$  es la tasa de disparo promedio de la neurona  $i$  a lo largo de las frecuencias en el tiempo  $t$ . En cada ventana temporal, obtenemos una matriz simétrica  $N \times N$  de covarianza  $C(t)$  distinta. La diagonalización de la matriz de covarianza,  $C = UDU^T$ , arroja un nuevo sistema de coordenadas dado por las columnas de la matriz  $U$ . Las columnas de  $U$  son los componentes principales (CPs). Por otro lado,  $D$  es una matriz diagonal de valores positivos. Los elementos de la diagonal de  $D$  dan las cantidades de varianza de actividad poblacional capturadas por los CPs correspondientes. Así, ordenamos los CPs según la cantidad de varianza que capturan. La proyección de los datos  $N$ -dimensionales en la  $k$ -ésima CP está dada por:

$$CP_k(t, c) = \sum_{i=1}^N U_{ki}^T(t^*) (r^i(t, c) - r^i(t)) \quad [13]$$

donde  $U_{ki}$  es el  $i$  elemento de la  $k$  CP ( $U_k$ ). Por ende, los CPs son combinaciones lineales de las tasas de disparo de las neuronas individuales de la población. Así, la contribución de cada neurona a un CP- $k$  específico está dado por el  $i$ -ésimo elemento de  $U_k$ . Estos CPs pueden interpretarse como una descripción de baja dimensionalidad de la actividad poblacional en este subespacio de codificación. La  $U_k(t^*)$ , obtenida en el



tiempo  $t^*$ , puede ser usada para proyectar la población  $N$ -dimensional en todos los otros momentos  $t$ ; esto nos diría si los pesos de la CPs en el tiempo  $t^*$  sirven para decodificar los parámetros de la tarea durante otros periodos de tiempo.

#### 2.4.4.2. PCA, computado en intervalos temporales

En este caso, la matriz de covarianza fue obtenida promediando sobre todas las ventanas temporales,  $t$ , y todas las frecuencias,  $f$ :

$$C_{ij}(t_1, t_2) = \frac{1}{TM-1} \sum_{t=t_1}^{t_2} \sum_{f=1}^5 (r^i(t, f) - r^i(t))(r^j(t, f) - r^j(t)) \quad [14]$$

donde  $T$  denota el número de ventanas temporales y  $M$  el número de frecuencias. Para definir CPs  $U_{ki}$ , elegimos el intervalo de tiempo  $[t_1, t_2]$ . En las Figuras 16 y 17, los CPs fueron calculados usando un intervalo de tiempo que incluye el periodo de estimulación  $f_1$ , el de memoria de trabajo y el de estimulación  $f_2$ :  $[-1, 5]$  s.

#### 2.4.4.3. Varianza explicada

La fracción de varianza explicada para cada CP (Ecuación 14) es:

$$R^2 = \frac{\|\bar{X}\|^2 - \|\bar{X} - UU^T \bar{X}\|^2}{\|\bar{X}\|^2} \quad [15]$$

Cabe recalcar que con esta ecuación se computa la fracción de varianza explicada por cada CP tomando en cuenta la actividad de toda la tarea ( $\bar{X}$ ). Sin embargo, esta ecuación también se puede usar para calcular la varianza explicada en una sola ventana temporal (Ecuación 12). Los porcentajes que acompañan a cada CP en la Figura 16 y 17 fueron calculados con esta ecuación.

# Capítulo III. Análisis de la clasificación de espigas

---



*Spike sorting is the grouping of spikes into clusters based on the similarity of their shapes.*

— **Rodrigo Quian Quiroga**

En el actual campo de la neurociencia cognitiva, los experimentos generalmente se basan en registrar la actividad extracelular de neuronas en áreas particulares del cerebro, con el objetivo de estudiar la estructura y la función de los circuitos neuronales subyacentes a procesos cognitivos, como la memoria, la percepción, el lenguaje, etc. Gracias a estos experimentos se han hecho relevantes descubrimientos acerca de las dinámicas de procesamiento de información sensorial en el cerebro (Romo et al., 2004), de toma de decisiones (Romo et al., 2004; Rossi-Pool et al., 2017), de memoria de trabajo (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019), y de mecanismos motores (Thura & Cisek, 2014), por mencionar algunos.

Los registros extracelulares se hacen con electrodos implantados que captan la actividad eléctrica (potenciales de acción o espigas) de neuronas en las vicisitudes del electrodo. Estos registros eléctricos contienen la actividad entremezclada de neuronas

cercanas y lejanas al electrodo, por lo que se dice que son registros de actividad multiunitaria. La clasificación de espigas o *Spike Sorting* es la técnica de agrupar espigas en clústeres basados en la similaridad de sus formas (Lewicki, 1998; Quiroga et al., 2004; Quiroga, 2012), donde cada cluster corresponde a las espigas de una neurona putativa.

Implementar algoritmos de clasificación de espigas es imperativo cuando queremos estudiar las dinámicas individuales de respuesta y codificación neuronal (Quiroga, 2007; Quiroga, 2012). Por ejemplo, es importante distinguir las espigas de cada neurona para determinar sus propiedades de sintonización individual, las características de sus disparos, su relación con otras neuronas y con el potencial de campo local (LFP), sus dinámicas temporales de autocorrelación, entre otras propiedades.

Dado que uno de los objetivos principales de este proyecto es investigar cómo las neuronas individuales de la población de la CPD computan la información multisensorial requerida para la resolución de una tarea cognitiva de memoria de trabajo, como un proyecto en paralelo, desarrollamos algoritmos de clasificación de espigas para la separación de los registros multiunitarios en actividad de neuronas individuales. Si bien los resultados de este proyecto paralelo no son los principales de esta tesis, consideramos importante exponerlos porque formaron una parte vital para el desarrollo de la investigación principal, además que revelan conclusiones importantes que investigaremos a futuro en el laboratorio.

Se desarrollaron dos algoritmos de clasificación, en el lenguaje de programación Python ©, con dos aproximaciones distintas basadas en la literatura (Chen et al., 2021; Lee et al., 2021; Lewicki, 1998; McInnes et al., 2020; Quiroga et al., 2004), con el objetivo de comparar el resultado de la clasificación obtenida de ambos y así encontrar el

algoritmo que optimiza y eficiente la clasificación, y que además reduce los sesgos introducidos por el usuario y el tiempo de trabajo, principales problemas de los abordajes clásicos del *Spike Sorting*.

En los siguientes dos apartados hablaremos de las propiedades de ambas aproximaciones, así como de sus ventajas y desventajas relacionadas al problema de la clasificación de espigas. En el tercer apartado abordaremos los resultados de la clasificación utilizando cada una de las aproximaciones, con el fin de comparar el desempeño de ambas en el *Spike Sorting*. Finalmente, discutiremos el significado de los resultados derivados de la comparación de las aproximaciones.

### 3.1. Aproximación lineal de la clasificación de espigas

Primeramente, en este proyecto se realizó un programa para la clasificación de espigas mediante una aproximación lineal. Se utilizó PCA para la extracción de características de cada forma de onda alineada para reducir la dimensionalidad de los datos a las dimensiones más informativas. Las *features* o características que extraemos y seleccionamos mediante estas técnicas nos ayudan a separar las ondas según sus propiedades dentro del espacio de características para luego agruparlas. En esta variante del algoritmo de clasificación, se usó el método de agrupamiento (o *clustering* en inglés) K-medias para la agrupación de espigas según sus características, donde cada grupo corresponde a las espigas de una sola neurona putativa.

Esta variante del algoritmo, que de ahora en adelante llamaremos PCA + K-medias, ha sido ampliamente usado para la clasificación de la actividad neuronal (Adamos et al., 2008; Quiroga et al., 2004; Quiroga, 2007; Quiroga, 2012). Es por esto

que la usamos como primera aproximación del proceso de *Spike Sorting*, estableciendo una base con la cual comparar el segundo algoritmo que desarrollamos.

### 3.1.1. Reducción de dimensión: PCA

El PCA es un método del álgebra lineal que permite reducir la complejidad de espacios muestrales con muchas dimensiones conservando aquellas con más información. En el caso de los registros electrofisiológicos de la CPD, tenemos  $n$  neuronas registradas cada una con  $p$  variables  $(X_1, X_2, \dots, X_p)$ , así, nuestro espacio muestral tiene  $p$  dimensiones. PCA permite encontrar un número de factores subyacentes ( $z < p$ ) que explican aproximadamente lo mismo que las  $p$  variables originales. Cada uno de estos  $z$  factores recibe el nombre de componente principal. Así, ahora donde antes se necesitaban  $p$  valores para caracterizar a cada neurona  $n$ , ahora bastan  $z$  valores (Kurita, 2020).

Para que el uso del PCA tenga sentido, debemos hacer ciertos supuestos: 1) que existe una relación lineal entre los datos, y 2) que las dinámicas de interés se encuentran sobre las direcciones de mayor varianza (componentes principales  $z$ ) y, 3) que estas son ortogonales (no tienen correlación). Así, si pensamos que nuestro conjunto de datos del registro electrofisiológico tiene una alta redundancia y que la dinámica de interés reside en un subespacio con bases ortogonales, PCA puede permitirnos encontrar los componentes con mayor varianza asociada para representar a los datos en un espacio de menor dimensión. Gracias a la simplicidad y eficiencia del PCA para reducir la dimensionalidad, es ampliamente usado en algoritmos para la clasificación de actividad neuronal. El problema que se reporta sobre el uso de PCA sobre datos neuronales, es que si los datos

no cumplen las suposiciones base de este método (linealidad y no correlación), se puede perder mucha información (Adamos et al., 2008; Kurita, 2020; Quiroga, 2012).

### 3.1.2. Agrupamiento: K-medias

El agrupamiento busca particionar los datos en clusters o conjuntos con características similares. En este caso, busca agrupar las espigas con forma de onda similar en  $k$  clusters donde  $k$  corresponderá a una neurona putativa. A lo largo de los años, el algoritmo de K-medias (Caro-Martín et al., 2018; Quiroga et al., 2004) ha sido extensivamente utilizado para el agrupamiento de espigas en los procesos de *Spike Sorting*.

El algoritmo de K-medias agrupa a los elementos basándose en la similaridad de características que tienen con un prototipo o centroide. El agrupamiento se realiza minimizando la suma de distancias cuadráticas entre cada objeto y el centroide de su grupo o cluster. Así, los elementos de un cluster son aquellos que se parecen más al prototipo de su grupo, que al de los demás (MacKay, 2003).

El método de K-medias es utilizado dentro del *Spike Sorting* porque el agrupamiento es sencillo y rápido. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, como que se debe decidir *a priori* el número de clusters  $k$  (o neuronas putativas, en este caso) en el que se agruparán los datos y el resultado final depende de la inicialización de los centroides. Además, es muy probable que el algoritmo no llegue a un mínimo global de distancia y se atore en un mínimo local, lo que no permite seguir actualizando el valor de los centroides. Estas limitaciones introducen sesgos de usuario en la clasificación de espigas, por lo que se han buscado nuevos métodos de agrupamiento, como HDBSCAN.

## 3.2. Aproximación no lineal de la clasificación de espigas

La otra variante que desarrollamos del programa de clasificación consiste en una aproximación no lineal mediante el uso de UMAP para la extracción y la selección de características basada en variedades, y del método HDBSCAN para el agrupamiento de las espigas según su densidad espacial.

Proponemos esta novedosa aproximación para la clasificación de espigas, en respuesta a las limitaciones del algoritmo PCA + K-medias. Pues, esta aproximación de agrupamiento basado en densidad combinado con la reducción de dimensión basada en variedades (o *manifolds* en inglés), a la que nos referiremos como UMAP + HDBSCAN, es excepcionalmente capaz de clasificar los datos de disparos neuronales en la actividad de diferentes neuronas. El éxito de esta aproximación recae en que no realiza suposiciones *a priori* acerca de la distribución de los datos, la relación lineal entre ellos, la densidad de probabilidad, ni el número de grupos que deben encontrarse; haciéndola más flexible, en comparación con otros algoritmos, para resolver el problema de la clasificación de datos electrofisiológicos, que son inherentemente no dispersos y altamente estocásticos.

### 3.2.1. Reducción de dimensión: UMAP

UMAP es un algoritmo de aprendizaje de variedad que parte de la hipótesis de que muchos conjuntos de datos naturales forman variedades o *manifolds* de menores dimensiones que sus espacios de encajamiento o incrustación (o *embedding*). Dentro del *Spike Sorting*, si asumimos la hipótesis de variedad, el problema se reduce a separar conjuntos de variedades enredadas en altas dimensiones y encontrar un encajamiento de baja dimensionalidad que preserve correctamente dichas separaciones.

Así como otros métodos de reducción de dimensión basados en el aprendizaje de variedades, UMAP infiere la variedad de donde provienen los datos construyendo un grafo de  $k$ -vecinos más cercanos y busca una proyección que minimice cierta función de costo. Sin embargo, lo que lo distingue y hace más exitoso en la tarea de reducción, es que regulariza de una manera más eficiente las distancias en el grafo de  $k$ -vecinos más cercanos para reflejar mejor la métrica interna de la variedad.

Partiendo de la hipótesis de la variedad, UMAP asume que el conjunto de datos que se está analizando provienen de una variedad y que están distribuidos uniformemente sobre ella. Asimismo, se asume que la variedad de interés es localmente conexa y que la métrica sobre la variedad es localmente constante. Estas suposiciones no son muy restrictivas, pues toda variedad suave admite una aproximación constante local de su métrica (Burtscher, 2012) y además casi todas las variedades, salvo algunos ejemplos únicos, son localmente conexas.

El método UMAP de reducción de dimensión es relativamente nuevo (McInnes et al., 2020), pero ya ha sido utilizado en un estudio que busca identificar y clasificar actividad neuronal extracelular registrada de la CPD del macaco, en diferentes subtipos celulares. Los resultados muestran la gran eficacia que provee UMAP para la reducción de dimensión y clasificación de actividad eléctrica en ocho distintos subtipos celulares, en comparación a aproximaciones basadas en características como PCA (Lee et al., 2021).

### 3.2.2. Agrupamiento: HDBSCAN

En contraste con el algoritmo de agrupamiento de K-medias que asume que los datos provienen de una familia paramétrica, HDBSCAN no hace asunciones acerca del



número de grupos *a priori* ni de la función de densidad  $p(x)$  de los datos. Al ser un algoritmo de agrupamiento basado en densidad, define los grupos como regiones de alta densidad separados por regiones de densidad baja (como el ruido) (Campello et al., 2013).

El enfoque no paramétrico de agrupamiento que ofrece HDBSCAN tiene ciertos beneficios que lo hacen eficiente para el *Spike sorting* en comparación con el algoritmo de K-medias. El algoritmo HDBSCAN permite agrupar clusters de formas arbitrarias, puede detectar puntos de ruido y no requiere de una conjetura inicial del número de grupos en los que se dividirán los datos (Campello et al., 2013; Chen et al., 2021). Este último punto es una ventaja vital de HDBSCAN sobre K-medias, pues hacer una conjetura *a priori* del número de neuronas presentes en el registro introduce un sesgo en la clasificación, ya que nunca sabemos con certeza el número de neuronas que registramos en cada sesión de registro.

Los algoritmos de agrupamiento basado en la densidad son relativamente nuevos, y parten del paradigma clásico de los “grupos de curva de nivel de densidad” (Hartigan, 1975). Dentro de este paradigma, se obtiene una medida de la densidad de los datos muestreados y los clusters se definen como conjuntos conexos de puntos con densidad mayor a cierto umbral (hiperparámetro  $\lambda$ ). Los puntos fuera de estos conjuntos son clasificados como ruido.

El método de agrupamiento HDBSCAN ha sido usado eficazmente en problemas de *Spike Sorting* (Chen et al., 2021) por varias razones. Primeramente, si suponemos que la variabilidad de las espigas depende de ruido de fondo estacionario, paramétrico, Gaussiano y aditivo, todos los métodos de clustering basados en modelos Gaussianos o

de similitud de prototipos serían efectivos, sin embargo, en la realidad las distribuciones no paramétricas (no-Gaussianas) son comunes en las señales neuronales. Es por esto que usar métodos basados en densidad y agrupamiento jerárquico es preferible (Campello et al., 2013; Chen et al., 2021; Lewicki, 1998; McInnes et al., 2020). Por otro lado, los eventos sobrelapados ocurren usualmente como *outliers* en el espacio de características, lo que altera el funcionamiento correcto de los métodos de clustering clásicos, como K-medias. HDBSCAN puede desempeñar la detección de *outliers* y excluirlos. Los métodos de *Spike Sorting* con agrupamiento basado en densidad tienen un *trade-off* más favorable entre la precisión de la clasificación y el consumo de tiempo que otros algoritmos (Chen et al., 2021).

### 3.3. Comparación de las aproximaciones de clasificación

Para validar y evaluar la eficiencia de ambas aproximaciones de clasificación de espigas, se probó su desempeño y precisión sobre datos de registros electrofisiológicos extracelulares reales y simulados. La calificación del desempeño de clasificación de datos sintéticos fue realizada mediante la métrica de clasificación errónea<sup>7</sup>. La calificación de ambas aproximaciones se comparó con la de varios algoritmos populares no supervisados de *Spike sorting*: MountainSort (Chung et al., 2017), SpykingCircus (Yger et al., 2018), Trideclous (G. S & P. C., 2019) y IronClust (Jun & Magland, 2020). La tasa de clasificación errónea de cada algoritmo de *Spike sorting* se obtuvo de los reportes presentados en el proyecto *SpikeForest* (Magland et al., 2020), cuyo objetivo es obtener medidas empíricas

---

<sup>7</sup> La fórmula para el cálculo de la métrica de clasificación errónea es  $1 - d_{ce}(C, C')$ , donde  $C$  es la clasificación que se obtuvo con el algoritmo de clasificación y  $C'$  es el *ground truth*, es decir, la cantidad de espigas que sabemos que están en el registro. De esta forma, entre mayor es el valor de la métrica, mejor fue la clasificación.

y comparables de exactitud, precisión y sensibilidad de los principales algoritmos de *Spike sorting* aplicados a datos electrofisiológicos reales y sintéticos.

Se usó la base de datos con espigas simuladas proveída por el grupo de investigación de Quiroga, R. (Quiroga et al., 2004) para la comparación del desempeño de los diferentes algoritmos de clasificación, incluidas las dos variantes creadas en este proyecto (PCA + K-medias y UMAP + HDBSCAN). Estos datos sintéticos consisten en 594 espigas prototípicas de la neocorteza y del ganglio basal. Además, para simular la actividad eléctrica de neuronas lejanas al electrodo, se agregó ruido de fondo como espigas aleatorias en tiempos aleatorios. En cada registro sintético existían tres espigas prototípicas con un tiempo inter-espiga (o ISI por sus siglas en inglés) con distribución de poisson, con amplitud de uno y tasa media de disparo de 20 Hz. Se probaron nuestras dos aproximaciones de *Spike Sorting* sobre los conjuntos *E2N02* y *D2N015* de dicha base de datos.

La ventaja de utilizar datos de espigas sintéticas es que sabemos *a priori* cuántas espigas distintas hay en cada registro, es decir, conocemos el *ground truth*<sup>8</sup>, por lo que podemos calcular métricas de desempeño certeras de los distintos algoritmos para luego elegir el que tuvo un mejor desempeño y aplicarlo en bases de datos reales de las cuales no sabemos el *ground truth*.

Para el conjunto de datos *D2N015*, el algoritmo UMAP + HDBSCAN tuvo una tasa de clasificación errónea del 99.28%, mayor que todos los algoritmos de clasificación. Esta tendencia no fue exclusiva a ese conjunto de datos, también en el *E2N02* el algoritmo UMAP + HDBSCAN obtuvo una tasa de error de clasificación del 92.1%, mientras que la

---

<sup>8</sup> La verdad básica o *ground truth*, es información que se sabe que es real o verdadera, proporcionada por observación y medición directas en contraste a la información proporcionada por inferencia.

variante PCA + K-medias obtuvo un 60.1% de tasa de clasificación errónea. La tasa de UMAP + HDBSCAN fue significativamente mejor que la del resto de los algoritmos (Tabla 1).

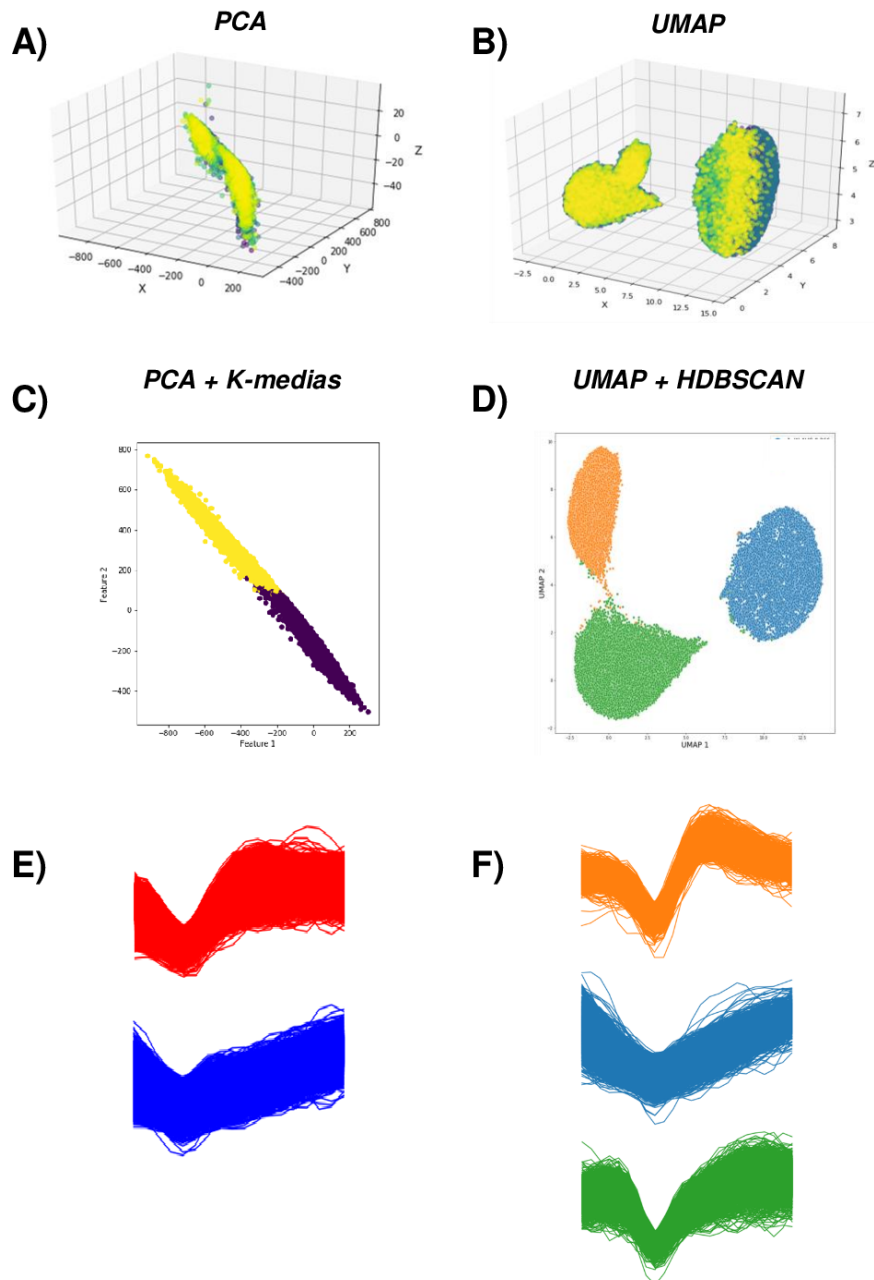
**Tabla 1.** Tasas de error de clasificación de los distintos algoritmos de clasificación sobre los datos de Quiroga et al., 2004.

	Tasa de error de clasificación
<i>UMAP + HDBSCAN</i>	92.1%
<i>PCA + K-medias</i>	60.1%
<i>MountainSort</i>	74.9%
<i>SpykingCircus</i>	30.5%
<i>Trideclous</i>	57.4%
<i>IronClust</i>	71.8%

Los anteriores resultados basados en los datos sintéticos de Quiroga (Quiroga et al., 2004) nos permitieron validar nuestros algoritmos de *Spike Sorting* y nos indican que el algoritmo UMAP + HDBSCAN tiene la capacidad de clasificar espigas de registros multiunitarios con mayor exactitud. Debido a esto decidimos probar los algoritmos UMAP + HDBSCAN y PCA + K-medias en registros electrofisiológicos reales de la CPD (Anexo A, Figura A.1.). Con esto podemos comparar el desempeño de ambos algoritmos sobre datos de los que no sabemos con certeza el número de espigas presentes, que contienen ruido fisiológico y que muestran artefactos que los datos sintéticos no pueden reproducir con exactitud.

A continuación mostramos los resultados del electrodo seis de la sesión de registro *RR028221\_001* de la CPD (Anexo A, Figura A.1.) para ejemplificar el desempeño de ambos algoritmos sobre datos reales. Cabe destacar que estos resultados capturan lo que

sucede en la mayoría de los registros electrofisiológicos sometidos a ambos algoritmos de clasificación (51 de 80 registros probados, 63.8%), pero para fines de concisión sólo mostramos este ejemplo representativo.



**Figura 7.** *Resultado de la clasificación de espigas del registro RR028221\_001 de la CPD, realizada mediante ambos algoritmos.* (A) Espigas proyectadas sobre las tres primeras dimensiones del espacio de características obtenido mediante la extracción y selección de características realizada con PCA y (B) con UMAP. (C) Proyección y agrupamiento de las espigas en el espacio de características de dos dimensiones mediante el algoritmo de PCA + K-medias y (D) UMAP + HDBSCAN. Cada color corresponde a un cluster, es decir, a un grupo de espigas con las mismas características que corresponden a una neurona putativa. (E) Todas las espigas clasificadas del electrodo 6 del registro RR028221\_001 mediante el algoritmo PCA + K-medias y (F) mediante el algoritmo UMAP + HDBSCAN. Cada grupo de espigas (formas de onda) de un color corresponde a una neurona putativa clasificada según el algoritmo.

Al igual que lo reportado en la literatura (Adamos et al., 2008; Quiroga et al., 2004; Quiroga, 2012), encontramos que el método PCA + K-medias es una opción correcta para la clasificación de espigas de registros electrofisiológicos. La separación de las espigas proyectadas en el espacio de características de tres y dos dimensiones, revelado mediante PCA, muestra una agrupación medianamente clara de las espigas en dos clústeres alargados o neuronas putativas (Figura 7 A, C y E). Cabe recalcar que incluso utilizando más de tres dimensiones de PCA no se logra una clara ni consistente separación de las espigas (Anexo A, Figura A.2.). Asimismo, usando la aproximación no-lineal (UMAP) para la extracción y selección de características del mismo registro y HDBSCAN para la agrupación, podemos observar tres clústeres separados (Figura 7 B, D y F), es decir, espigas de tres neuronas distintas que se observan de manera consistente en las cuatro principales dimensiones encontradas en la extracción de características (Anexo A, Figura A.3.). Esta comparación cualitativa nos sugiere que la aproximación de UMAP + HDBSCAN es mejor para la extracción y selección de características, y el agrupamiento, ya que separa con mayor precisión las formas de onda, consistente con lo reportado en estudios recientes (Chen et al., 2021; Lee et al., 2021; McInnes et al., 2020).

Sin embargo, se requieren de estudios posteriores para el establecimiento de la precisión de clasificación de ambas aproximaciones sobre los datos de registros de la CPD.

Estos resultados evidencian que el método UMAP + HDBSCAN es más preciso y eficiente en la separación de espigas según su forma de onda, ya que en la aproximación basada en características (PCA + K-medias) no se pudo encontrar una tercera forma de onda, juntando dos tipos de espigas en un solo cluster y despreciando otras espigas como ruido (Anexo A, Figura A.4.), lo que provoca la pérdida de información, repercutiendo en la calidad de los análisis posteriores de la actividad SUA.

En conjunto, los resultados de datos reales y sintéticos, indican que el método popular de *Spike Sorting* basado en PCA + K-medias es adecuado para la tarea de separar espigas según la forma de onda, pero que el novedoso método basado en variedades y densidad (UMAP + HDBSCAN) tiene una capacidad superior de clasificación. Empero, queremos recalcar que no buscamos afirmar la superioridad de este método, ni minimizar la utilidad de PCA, simplemente resaltamos que estas pruebas preliminares indican que la aproximación de UMAP + HDBSCAN puede proveer una mejor clasificación de los potenciales de acción neuronal.

### 3.4. Discusión y conclusión

En el presente capítulo mostramos los resultados del análisis del desempeño de dos algoritmos de clasificación de espigas que desarrollamos en Python © durante este proyecto. El objetivo del desarrollo de estos algoritmos fue el de establecer la precisión y eficiencia de cada uno, para posteriormente utilizarlos para la separación de nuestros registros electrofisiológicos multiunitarios de CPD en actividad SUA. En el algoritmo lineal

de clasificación, se emplea el análisis de componentes principales para la reducción de la dimensionalidad de los datos registrados, permitiendo la separación de todas las espigas en un espacio de menor dimensión, donde se agrupan mediante el algoritmo de K-medias, que es un método de clustering que se fundamenta en la similitud que tienen los datos con un prototipo o centroide. Por otro lado, el algoritmo basado en variedades se vale del uso de UMAP, que es un método de aprendizaje de variedad que permite la separación de las espigas porque encuentra un encajamiento de menor dimensión que preserva la separación de las variedades en las que se encuentran distribuidos los datos. En esta aproximación, luego de la separación mediante UMAP, el agrupamiento es realizado mediante HDBSCAN, un método de agrupación basado en densidades. Comparamos el desempeño de ambas aproximaciones de clasificación de espigas (PCA + K-medias y UMAP + HDBSCAN), además de otras aproximaciones ya establecidas (Chung et al., 2017; G. S & P. C., 2019; Jun & Magland, 2020; Yger et al., 2018), sobre datos sintéticos y biológicos (nuestros registros). Encontramos que la aproximación basada en variedades, UMAP + HDBSCAN, permite una mejor y más precisa separación de espigas multiunitarias en actividad individual, en comparación al algoritmo PCA + K-medias (o a cualquiera de las otras aproximaciones), ya sea en datos sintéticos o biológicos.

Estos resultados nos llevan a preguntarnos, ¿por qué UMAP + HDBSCAN es una aproximación más precisa para la separación de espigas? La respuesta yace en la naturaleza de los datos obtenidos mediante los registros extracelulares. Sabemos que los registros contienen los potenciales de acción de varias neuronas cercanas al electrodo mezclados con ruido proveniente de neuronas lejanas. Estos datos tienen tres propiedades importantes: 1) los potenciales de acción son altamente estocásticos; 2) la distribución de las señales neuronales no es paramétrica; y, 3) las espigas, por lo general,



están densamente agrupadas porque son similares, e incluso se sobrelapan (Faisal, 2009; Quiroga et al., 2004; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). Así, el lector puede notar que los métodos clásicos de *Spike Sorting*, como PCA + K-medias, no pueden tomar en cuenta estas propiedades, ya que en su propia definición requieren que los datos tengan cierta distribución paramétrica, una relación lineal, y una separación ortogonal, etc. Mientras tanto, UMAP y HDBSCAN no hacen suposiciones *a priori* de los datos. Esta aproximación más bien se adapta a encontrar un espacio que conserve la separación más precisa de los datos, teniendo en cuenta que las espigas más similares estarán cerca mientras que las más disímiles, alejadas, y luego permite la agrupación de dichos datos según su densidad, tomando en cuenta espigas sobrelapadas y desechando *outliers* como ruido, sin afectar la reconstrucción de los grupos de espigas y sin perder información, como en otros algoritmos.

Las observaciones antes discutidas, así como nuestros resultados, tienen concordancia con un estudio en el que se utilizó UMAP para la clasificación de registros extracelulares multiunitarios de CPD en espigas correspondientes a ocho distintos subtipos celulares, con una alta precisión biológica (Lee et al., 2021). En este trabajo se encontró que su algoritmo de clasificación (*WaveMAP*) es capaz de revelar una diversidad más alta de potenciales de acción en comparación con métodos basados en características, como PCA, ya que estos perdieron información biológica relevante que pudo ser extraída mediante *WaveMAP*. Por otro lado, el uso de HDBSCAN también ha sido reportado en otro algoritmo de clasificación novedoso (*HTSort*) que es 10% más preciso y 40% más rápido que los métodos clásicos de *Spike sorting* (Chen et al., 2021). Se encontró que HDBSCAN permite una mejor agrupación de las espigas porque es robusto al ruido, y puede trabajar correctamente con distribuciones variables de datos,

propiedades que otros algoritmos de clustering no poseen. Esto hace que HDBSCAN sea más flexible ante datos con mucho ruido, espigas sobrelapadas y datos no paramétricos, como lo son los registros extracelulares.

Los estudios mencionados en el párrafo anterior, reportan por separado que UMAP es altamente preciso en la separación de potenciales de acción, y que HDBSCAN provee un agrupamiento más flexible y exacto de las espigas. Sin embargo, nuestro proyecto presenta el escenario donde ambos métodos son empleados en una sola aproximación de clasificación, uno para la extracción y selección de características y el otro para el agrupamiento, respectivamente. Esta aproximación nunca antes había sido explorada, y, a través de nuestros análisis, podemos concluir que proporciona un nuevo método para la clasificación, altamente precisa, flexible y con pocos sesgos de usuario, de potenciales de acción neuronales.

Como futuras direcciones de este proyecto, queremos hacer notar que el algoritmo de UMAP + HDBSCAN sigue bajo desarrollo, ya que se están investigando diversos abordajes para su mejoramiento. El primero de ellos es la utilización de diversos métodos gráficos que permitan eficientar el algoritmo y su interactividad con el usuario. Otro, es la generalización del método para detectar neuronas repetidas en registros con electrodos muy cercanos, un problema ampliamente observado durante los procesos de clasificación de espigas. Asimismo, un estudio a futuro deberá explorar si la mejora significativa en la clasificación observada mediante el algoritmo de UMAP + HDBSCAN, tiene repercusiones en los análisis posteriores de sintonización neuronal. Nosotros hipotetizamos que la alta precisión de clasificación, que conlleva a una menor pérdida de información en los registros, genera una mejora en el análisis de los patrones de codificación de las neuronas individuales, lo que a su vez impacta en las dinámicas poblacionales de

procesamiento encontradas. Esta mejora en los análisis puede llevar a conclusiones más precisas acerca de los mecanismos computacionales soportados por las áreas registradas. Empero, esta hipótesis debe ser explorada en futuros trabajos.

En resumen, en este proyecto complementario a los objetivos centrales de esta tesis, desarrollamos dos algoritmos de clasificación de espigas, con el objetivo de establecer la precisión y eficiencia de cada uno, para posteriormente utilizarlos para la separación de nuestros registros electrofisiológicos multiunitarios de CPD en actividad SUA. Encontramos que nuestra aproximación no lineal (UMAP + HDBSCAN) tuvo una mejor calificación de precisión en la clasificación de datos sintéticos, en comparación con el algoritmo PCA + K-medias aquí desarrollado y con otros algoritmos clásicos de clasificación. Asimismo, observamos que UMAP + HDBSCAN obtuvo una mejor separación de espigas en los registros electrofisiológicos de CPD (mejora en 51 de 80 registros probados, 63.8%). Estos resultados son relevantes porque exploran una aproximación acerca del pre-procesamiento de datos electrofisiológicos nunca antes reportada, que puede repercutir en los análisis posteriores de actividad de neuronas individuales. Esto es relevante porque en el actual campo de la neurociencia cognitiva, el análisis de la sintonización de neuronas registradas es el primer abordaje para la descripción de los mecanismos computacionales subyacentes a procesos cognitivos.

# Capítulo IV. Análisis de las dinámicas de codificación emergentes durante la memoria de trabajo en la Corteza Premotora Dorsal

---



*Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.*

— Marie S. Skłodowska-Curie

En trabajos recientes se ha encontrado que las neuronas de la CPD varían su actividad durante el periodo de memoria de trabajo entre dos estímulos vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). La actividad de estas neuronas durante este período de retraso incrementa (codificación positiva) o disminuye (codificación negativa) monotónicamente en función de la frecuencia del primer estímulo ( $f_1$ ). Este tipo de codificación se propuso como una representación esencial de la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles durante la memoria de trabajo (Brody et al., 2003; Hernández et al., 2010; Romo et al., 1999; Romo et al., 2004; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Vergara et al., 2016). Así mismo, también se ha encontrado actividad neuronal persistente en la CPD durante la retención de la dirección de estímulos

visuales durante la memoria de trabajo (Ohbayashi et al., 2003). Estos resultados proponen que esta actividad neuronal refleja la carga cognitiva de transformar ítems mantenidos en memoria de trabajo en un plan motor disponible para comportamientos subsecuentes.

Los estudios mencionados anteriormente demuestran que la CPD es una corteza que participa en la memoria de trabajo, un proceso cognitivo fundamental para la realización de tareas DR (ver antecedentes). Sin embargo, hasta la fecha, las investigaciones acerca del papel de la CPD durante la memoria de trabajo se enfocan en tareas donde los estímulos que se deben procesar son de una misma modalidad, por ejemplo, táctil vs. táctil (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). En este proyecto abordamos la pregunta de si la CPD, a nivel poblacional y de neurona individual, tiene la capacidad de codificar más de una modalidad sensorial (acústica y táctil), durante el periodo de memoria de trabajo de la TDBF. Con estos resultados estableceremos la existencia de una dinámica de codificación de la CPD, durante la memoria de trabajo, cuando se requiere de la abstracción de la información del estímulo más allá de su modalidad sensorial.

En los primeros dos apartados hablaremos de lo encontrado en los análisis de la codificación de las neuronas individuales de la CPD durante el periodo de memoria de trabajo de la TDBF. En el tercer apartado abordaremos los hallazgos obtenidos del cálculo de la varianza poblacional asociado a diferentes aspectos de la TDBF, como la varianza de codificación, de f1, de decisión, de f2 y de temporalidad. Asimismo, hablaremos de lo encontrado con respecto a la varianza de neuronas individuales relacionada con la modalidad del estímulo f1. En el apartado cuatro, expondremos los resultados de la

reducción de dimensionalidad de la actividad poblacional de CPD, y discutiremos los espacios de decodificación encontrados. Finalmente, en el último apartado discutiremos los resultados encontrados con la literatura pertinente.

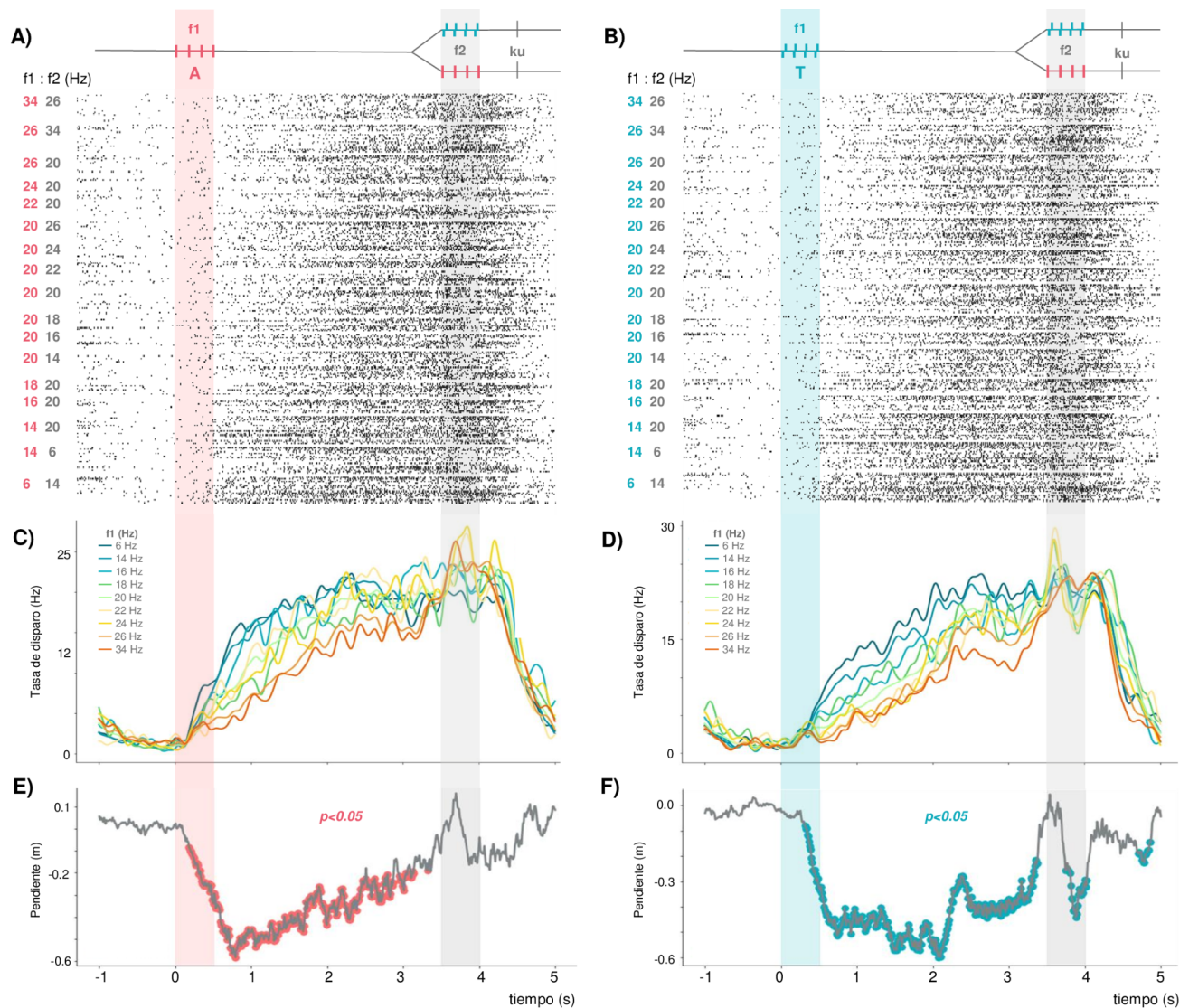
## 4.1. Decodificación de señales de memoria de trabajo táctiles y acústicas de neuronas individuales en CPD

Registramos 413 neuronas en la CPD (Figura 5) mientras un macaco *Rhesus* discriminaba las combinaciones de pares de estímulos de la misma modalidad o modalidad cruzada mostrados en la Figura 4 A-E. De este total, 389 neuronas (94% de 413) fueron responsivas durante el periodo de memoria de trabajo de la tarea. Consideramos que una neurona fue responsiva a dicho periodo de la TDBF si su tasa de disparo promedio fue significativamente diferente a su tasa de disparo basal<sup>9</sup>.

Como se ha reportado para las neuronas de la CPD (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019) durante la discriminación de estímulos táctiles, las tasas de disparo variaron monotónicamente con la frecuencia del estímulo durante el periodo de retraso de la TDBF (Figuras 8 - 12, derecha). Sorprendentemente, estas mismas neuronas también fueron sensibles a los estímulos acústicos (Figuras 8 - 12, izquierda), lo cual nos permite clasificarlas como bimodales. Es importante remarcar que este resultado es crucial conforme la hipótesis de este trabajo y es sumamente interesante dentro de la población de neuronas que se está analizando, ya que nos sugiere que la CPD tiene la capacidad de procesar la frecuencia de los estímulos independientemente de su modalidad sensorial. Además, la codificación de estas

<sup>9</sup> La tasa basal se refiere a la tasa de disparo durante un periodo control de misma duración pero que antecede a la indentación inicial al comienzo de un ensayo de la tarea.

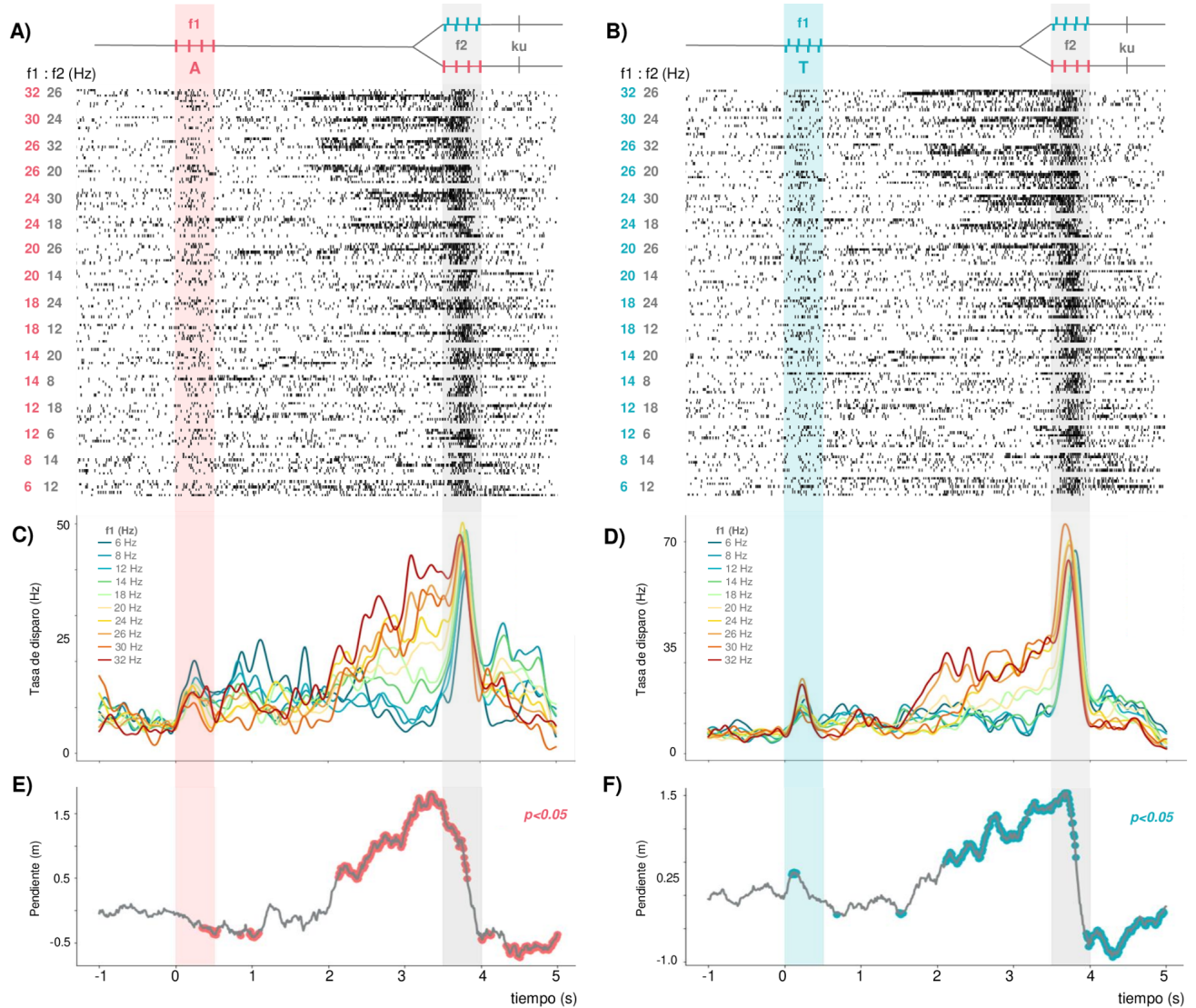
neuronas fue congruente en ambas modalidades, es decir, las neuronas individuales bimodales tuvieron una sintonización monotónica positiva (Figura 9; Anexo A, Figuras A.5. y A.9.), negativa (Figuras 8, 10 y 11; Anexo A, Figuras A.6. y A.7.) o mezclada (Figura 12; Anexo A, Figura A.8.) de la frecuencia de f1 para ambas modalidades.



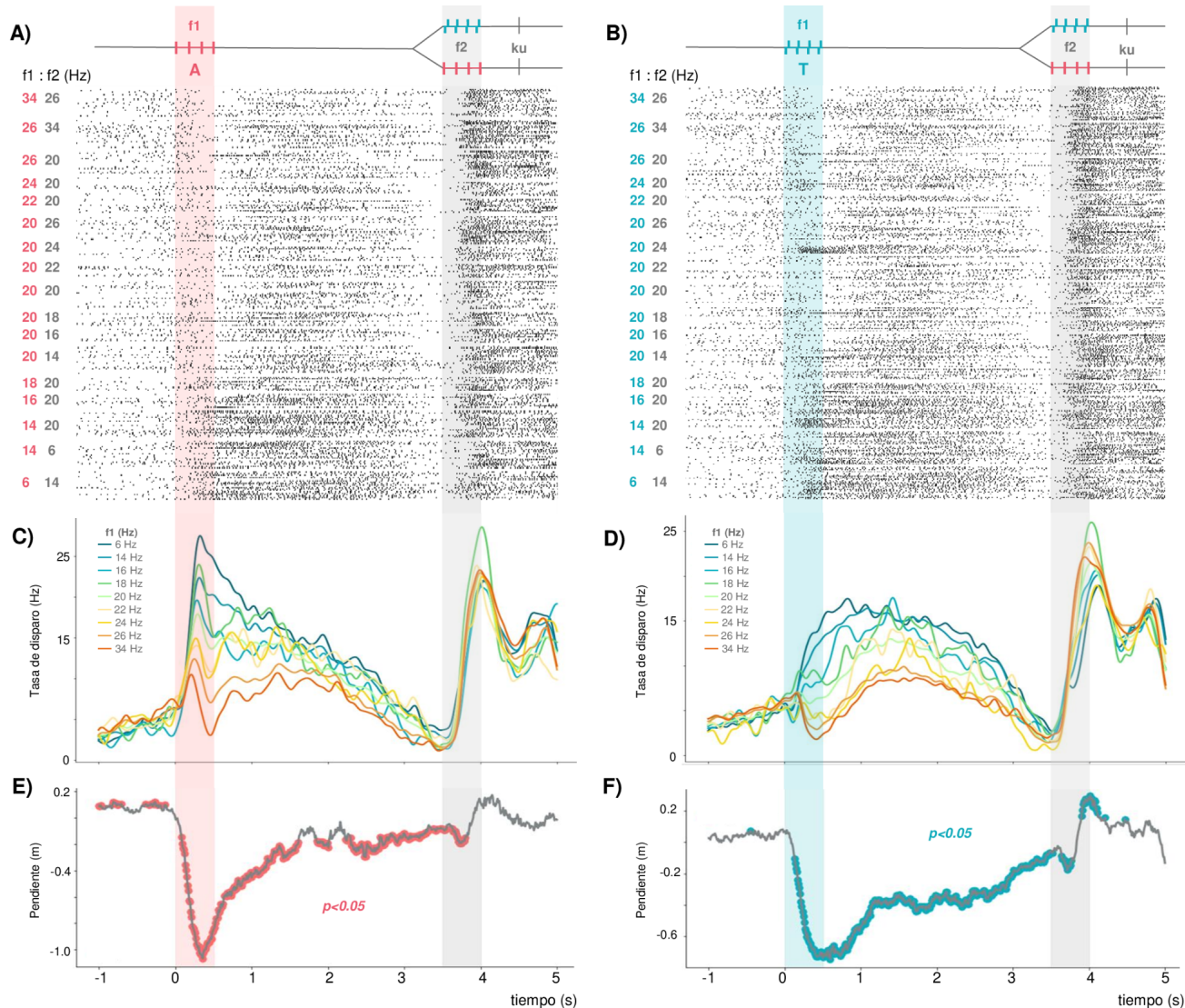
**Figura 8.** Ejemplo de una neurona de la CPD con codificación bimodal monotónica negativa del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. (A y B) Raster de esta misma neurona, donde cada renglón representa un ensayo y cada línea representa un potencial de acción. Los ensayos se

graficaron por par de frecuencias de los estímulos ( $f_1$  [Hz] :  $f_2$  [Hz]) y se ordenaron de manera descendente en función de la frecuencia y la modalidad de  $f_1$ , donde el rojo representa la modalidad acústica del estímulo y el azul la modalidad táctil. (C y D) Tasa de disparo promedio en función de la frecuencia de  $f_1$ . Cada trazo de distinto color representa una frecuencia de  $f_1$ . (E y F) Valores de pendiente derivados del ajuste lineal entre la tasa de disparo y la frecuencia de  $f_1$ ; los círculos coloreados indican que la pendiente fue significativamente distinta a cero ( $p < 0.05$ ). (A-F) Las áreas sombreadas corresponden al momento en que se presenta el primer estímulo (acústico (rojo); táctil (azul)) y el segundo estímulo (gris táctil/acústico). Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a  $f_1$  durante el periodo de memoria de trabajo: cuando la frecuencia es la más baja (6 Hz, color azul) la tasa de disparo es alta y viceversa. La sintonización (o *“tuning”*) de la neurona a la frecuencia del primer estímulo es monotónica lineal negativa y no es sensible a la modalidad de  $f_1$ , es decir, codifica la frecuencia de  $f_1$  acústico o táctil durante el periodo de *“delay”* de manera congruente.

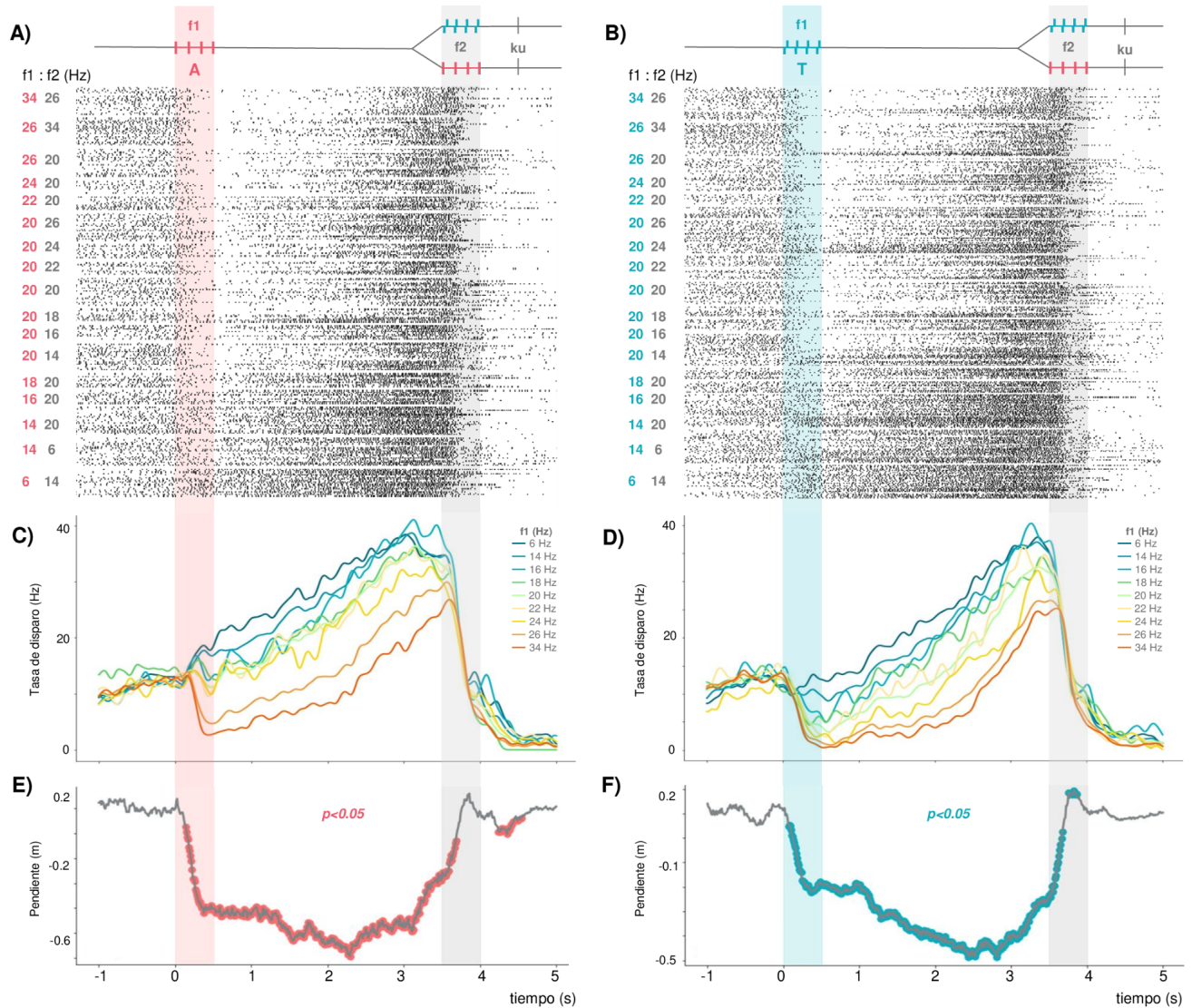




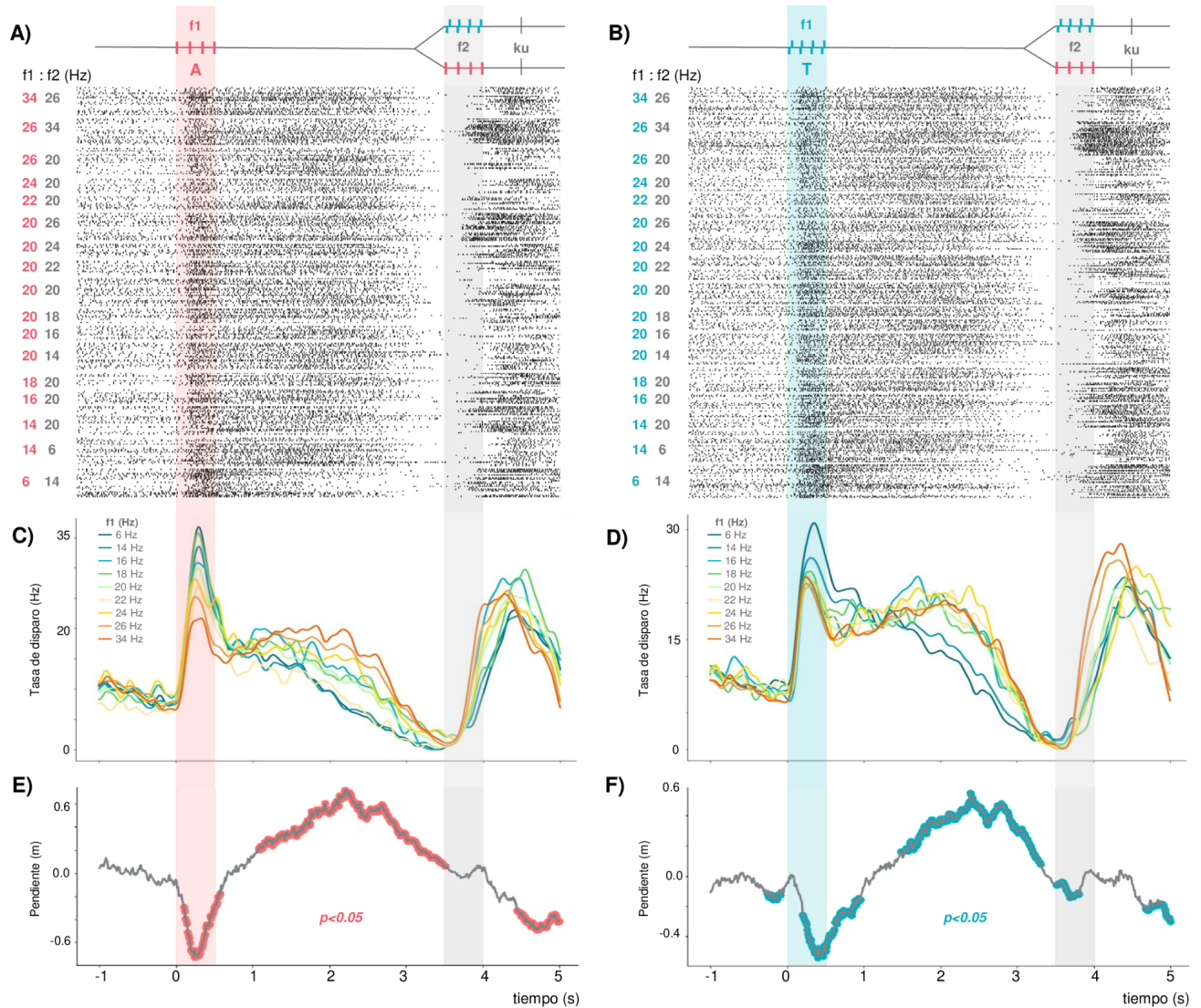
**Figura 9.** Ejemplo de una neurona de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica positiva del estímulo durante el final del periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura 8. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera positiva con respecto a la frecuencia de f1 durante el final del periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de f1 (táctil o acústica). Por esto mismo, la sintonización de la neurona a f1 es monotónica lineal positiva bimodal.



**Figura 10.** Ejemplo de una neurona de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica negativa del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura 8. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de f1 durante todo el periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de f1 (táctil o acústico). Por esto mismo, la sintonización de la neurona a f1 es monotónica negativa bimodal.



**Figura 11.** Ejemplo de una neurona de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica negativa del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura 8. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de f1 durante todo el periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de f1 (táctil o acústica). Por esto mismo, la sintonización de la neurona a f1 es monotónica negativa bimodal.



**Figura 12.** Ejemplo de una neurona de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica mezclada del estímulo durante el periodo de presentación de  $f_1$  y la memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura 8. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de  $f_1$  durante el periodo de presentación del primer estímulo, y luego cambia su sintonización de manera positiva durante el periodo de la memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de  $f_1$  (táctil o acústico). Por esto mismo, la sintonización de la neurona a  $f_1$  es monotónica bimodal mezclada.

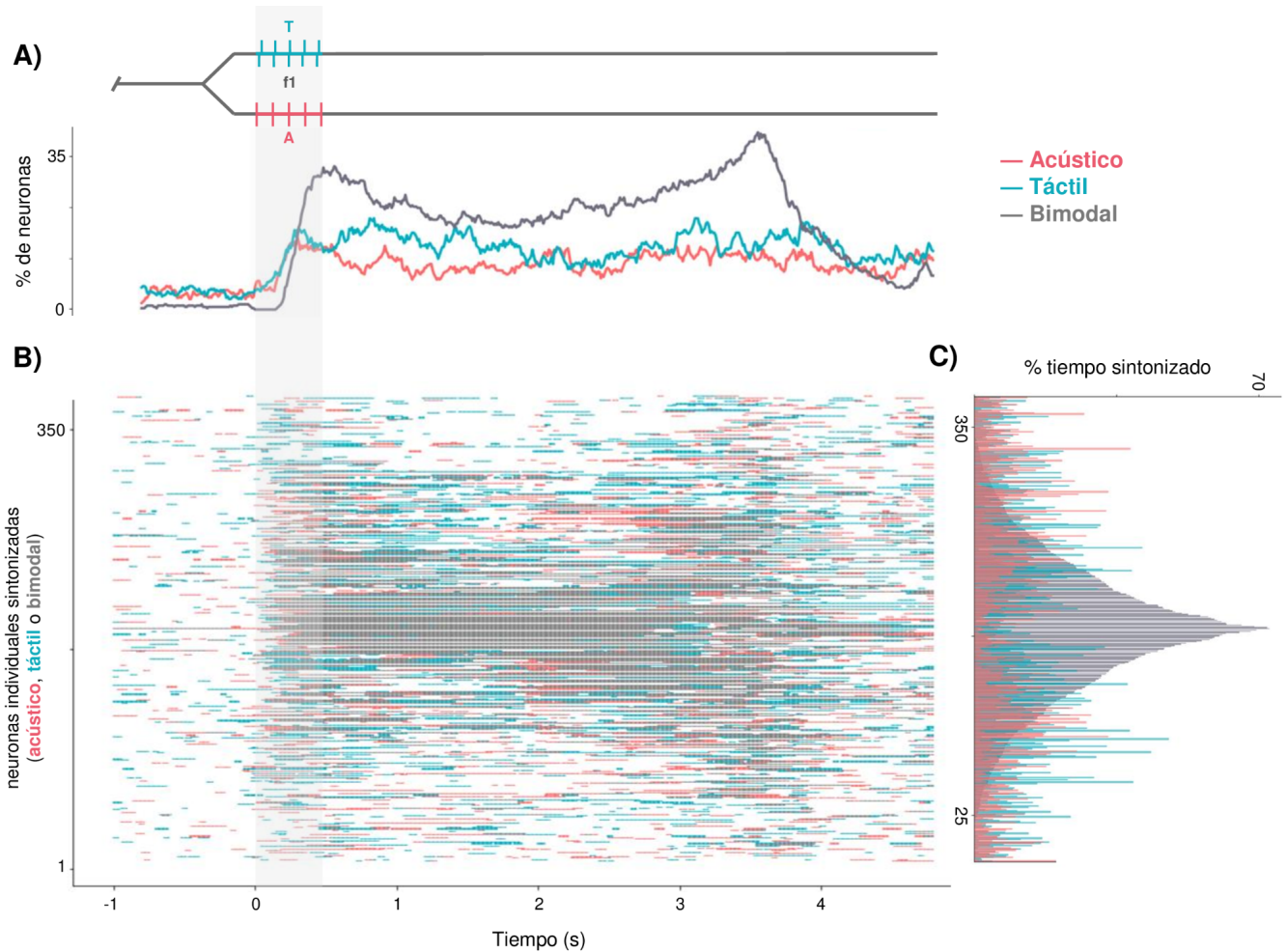
Encontramos que la vasta mayoría de las neuronas (382 de 389 neuronas, 98.2%) que mostraron codificación monotónica significativa fueron bimodales, mientras que pocas fueron específicas de la modalidad (4 de 389 fueron táctiles, 1.03% y 3 de 389 fueron acústicas, 0.77%). Asimismo, tanto las neuronas bimodales como las unimodales acústicas o táctiles pueden mostrar distintos tipos de codificación de f1 durante el periodo de memoria de trabajo. Del total de neuronas de la población de CPD, 44.73% (n = 174) codificaron a f1 de manera monotónica positiva (bimodal, n = 172, 44.22%; unimodal táctil, n = 1, 0.26%; unimodal acústica, n = 1, 0.26%), mientras que el 53.21% (n = 207) codificaron a f1 de forma monotónica negativa (bimodal, n = 202, 51.93%; unimodal táctil, n = 3, 0.77%; unimodal acústica, n = 2, 0.51%). Una minoría de neuronas (8 de 389, 2.06%) mostraron una codificación de tipo mezclada, es decir, cambiaron su dependencia a f1 durante el periodo de retraso de monotónica positiva a negativa (n = 3, 0.77%) o vice versa (n = 5, 1.29%).

Estos resultados demuestran que las neuronas de la CPD codifican de una forma cualitativamente equivalente a la frecuencia del estímulo f1 ya sea táctil o acústico, durante el periodo de memoria de trabajo de la tarea. También muestran que las neuronas de CPD tienen perfiles de sintonización dinámicos, es decir, que cada neurona posee un patrón de codificación distinto para la frecuencia de f1 durante la memoria de trabajo. Sin embargo, parecería que el patrón poblacional de sintonización de la CPD se inclina a la codificación bimodal del estímulo durante la memoria, lo cual discutiremos en los siguientes apartados.

## 4.2. Dinámicas de codificación de la memoria de trabajo bimodal en neuronas individuales de la CPD

La codificación del estímulo f1 durante el periodo de retraso de la tarea fue ampliamente dinámica (Figura 13). Para cada una de las 389 neuronas, determinamos los tiempos durante los cuales la dependencia de la tasa de disparo con la frecuencia del estímulo f1 fue significativa (Romo et al., 1999), ya sea para el estímulo táctil (Figura 13, azul), acústico (Figura 13, rojo), o ambos (Figura 13, gris). La mayoría de las neuronas estuvieron sintonizadas a la frecuencia de f1 durante una gran fracción del intervalo de retraso, y algunas mantuvieron una señal significativa durante todo el periodo de retraso (Figura 13 B y C). Sin embargo, aquellas que se sintonizaron durante todo el retraso fueron casi puramente bimodales (Figura 13C). Aunque se observó que algunas neuronas cambiaban entre bimodal y unimodal durante el periodo de 3 s del retraso, las respuestas bimodales fueron las más comunes en cualquier tiempo (Figura 13 A y C), y su predominancia incrementó al final del periodo de retraso; es decir, la mayoría de las neuronas se convertían en bimodales durante el periodo que antecede a la llegada del estímulo f2 (Figura 13).

Estos resultados muestran que, durante el periodo de retraso de la tarea, la señal de la CPD que se correlaciona con el estímulo f1 retenido en memoria, es igual e independiente de la modalidad de f1, y que la señal unimodal se vuelve débil hacia el final del periodo de retraso, cuando la llegada del estímulo f2 es inminente.



**Figura 13.** *Dinámicas de respuesta de la población neuronal de la CPD durante el periodo del primer estímulo y el de memoria de trabajo.* (A) Porcentaje de neuronas con codificación significativa en función del tiempo. La codificación bimodal se representa con el trazo gris y la específica de cada modalidad, acústica y táctil, con el trazo rojo y azul, respectivamente. (B) Raster de los tiempos de codificación monótonica significativa bimodal (líneas horizontales grises) y específica de modalidad (líneas horizontales rojas y azules para acústico y táctil, respectivamente) de cada neurona a lo largo de la tarea. Cada renglón representa una de las 389 neuronas de la población de CPD. La respuesta de una neurona fue considerada significativamente monótonica cuando la pendiente de su función de sintonización fue significativa. (C) Porcentaje de ventanas temporales con sintonización significativa bimodal o específica de modalidad (mismos colores que en A y B).

### 4.3. Varianza poblacional y de neurona individual durante la tarea de discriminación bimodal

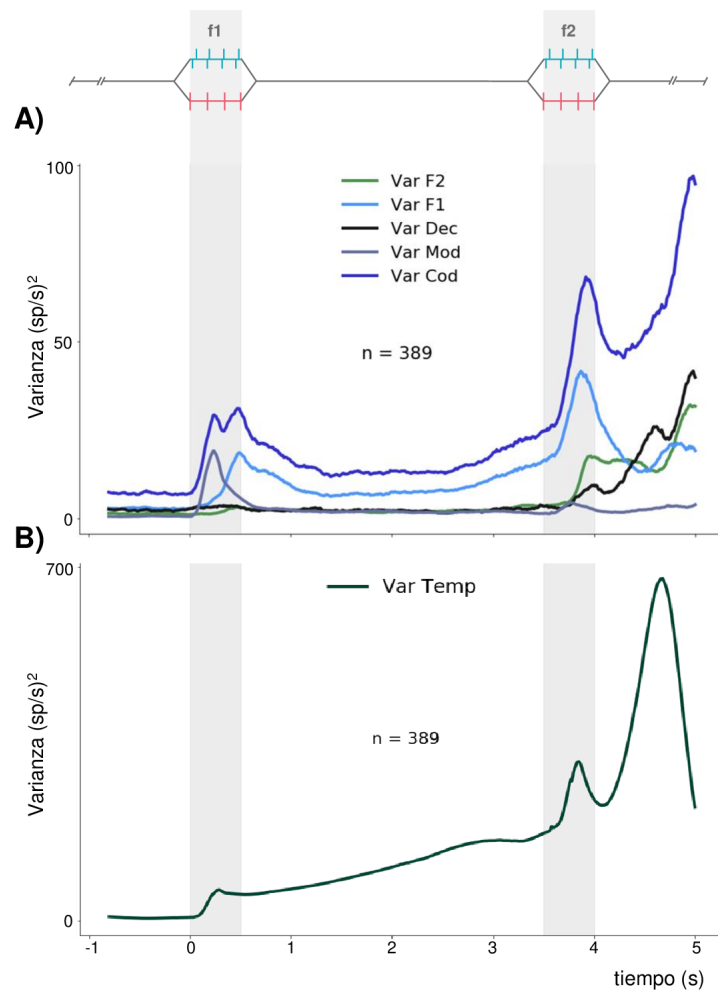
En los apartados anteriores identificamos neuronas individuales de la CPD con diferentes dinámicas de codificación durante el periodo de memoria de trabajo de la tarea de discriminación bimodal (Figuras 8 - 12; Figura 13; Anexo A, Figuras A.5. - A.9). Observamos que las neuronas de CPD exhiben señales altamente heterogéneas durante la tarea de discriminación bimodal. Adicionalmente, la gran mayoría de las neuronas muestran un tipo de codificación bimodal de diferentes parámetros de la tarea, como la frecuencia de f1, la memoria de trabajo y la decisión (aunque en este proyecto nos enfocamos especialmente en la memoria de trabajo). Muchas de estas neuronas mostraron una selectividad mixta en sus patrones de actividad durante la tarea, es decir, las neuronas pueden cambiar su responsividad al mismo estímulo o su respuesta conductual dependiendo de los cambios en la tarea (Rigotti et al., 2013; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). Por esto mismo, condensamos estas respuestas heterogéneas de neurona individual (o señales SUA) en una señal poblacional que puede explicar de manera concisa la actividad de la CPD durante la tarea (Rossi-Pool et al., 2017).

Con el objetivo de medir la variabilidad de la respuesta asociada con la codificación de parámetros de la tarea, calculamos la varianza poblacional instantánea de codificación durante la tarea de discriminación bimodal ( $Var_{COD}$ , Figura 14A, trazo azul oscuro). Esta métrica cuantifica las fluctuaciones de la tasa de disparo entre las distintas clases o combinaciones de la tarea y entre todas las neuronas de la población en cada



punto temporal. Así, las ventanas temporales en las que más neuronas codifican los parámetros de la tarea usualmente traen consigo mayores valores de varianza instantánea de codificación. Asimismo, calculamos la varianza poblacional asociada con cada parámetro relevante de la tarea: F1 ( $Var_{F1}$ , Figura 14A, trazo azul claro), F1 acústico ( $Var_{F1-A}$ , Figura 15A, trazo rojo), F1 táctil ( $Var_{F1-T}$ , Figura 15A, trazo azul), F2 ( $Var_{F2}$ , Figura 14A, trazo verde), la modalidad ( $Var_{MOD}$ , Figura 14A, trazo gris), el periodo de decisión ( $Var_{DEC}$ , Figura 14A, trazo negro) y la decisión en función de la modalidad de F1 (acústica  $Var_{DEC-A}$ , Figura 15C, trazo rojo; táctil  $Var_{DEC-T}$ , Figura 15C, trazo azul).

**Figura 14.** *Varianza poblacional de la CPD durante la tarea de discriminación bimodal de frecuencias.* (A) Varianza poblacional instantánea de codificación ( $Var_{COD}$ , trazo azul oscuro), varianza de F1 ( $Var_{F1}$ , trazo azul claro), varianza de F2 ( $Var_{F2}$ , trazo verde), varianza de modalidad ( $Var_{MOD}$ , trazo gris) y varianza de decisión ( $Var_{DEC}$ , trazo negro), durante la tarea de discriminación bimodal. (B) Varianza poblacional instantánea temporal ( $Var_{TEMP}$ , trazo verde oscuro). Las áreas sombreadas en color gris representan la llegada del estímulo uno (f1) y dos (f2).



Es importante resaltar que antes de la llegada de f1 (periodo basal), no hay parámetros de la tarea que deban ser codificados, por lo que todas las fluctuaciones de actividad en este periodo pueden interpretarse como un estimado de las varianzas basales asociadas a fluctuaciones residuales o ruido. Cuando algún tipo de varianza es mayor que el valor de varianza basal, podemos sugerir que las fluctuaciones están asociadas con la codificación del parámetro de la tarea. En este caso, podemos notar que la  $Var_{COD}$  poblacional aumenta durante la llegada de f1 y se mantiene estable durante el periodo de memoria de trabajo (0.5 s a 3.5 s de la tarea), y que este patrón es similar para la  $Var_{F1}$ . Estos resultados son consistentes con las respuestas de la CPD reportadas durante una tarea de discriminación de patrones temporales vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2019). De manera importante, podemos notar que la varianza poblacional asociada a la modalidad de f1 no es significativamente distinta a la varianza basal, más que en el periodo de la llegada de f1, lo que nos indica que la población de la CPD no codifica la modalidad del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Más aún, podemos observar que la varianza de f1 acústica ( $Var_{F1-A}$ , Figura 15A, trazo rojo) y de f1 táctil ( $Var_{F1-T}$ , Figura 15A, trazo azul) tienen el mismo patrón a lo largo de la tarea, así como la varianza de decisión en función de ambas modalidades (acústica  $Var_{DEC-A}$ , Figura 15C, trazo rojo; táctil  $Var_{DEC-T}$ , Figura 15C, trazo azul). Estos resultados apoyan notablemente la noción de que la CPD codifica al estímulo f1 durante su presentación, durante el periodo de retención en memoria y durante el periodo de decisión (aunque este no concierne a los objetivos de este trabajo), independientemente de su modalidad.

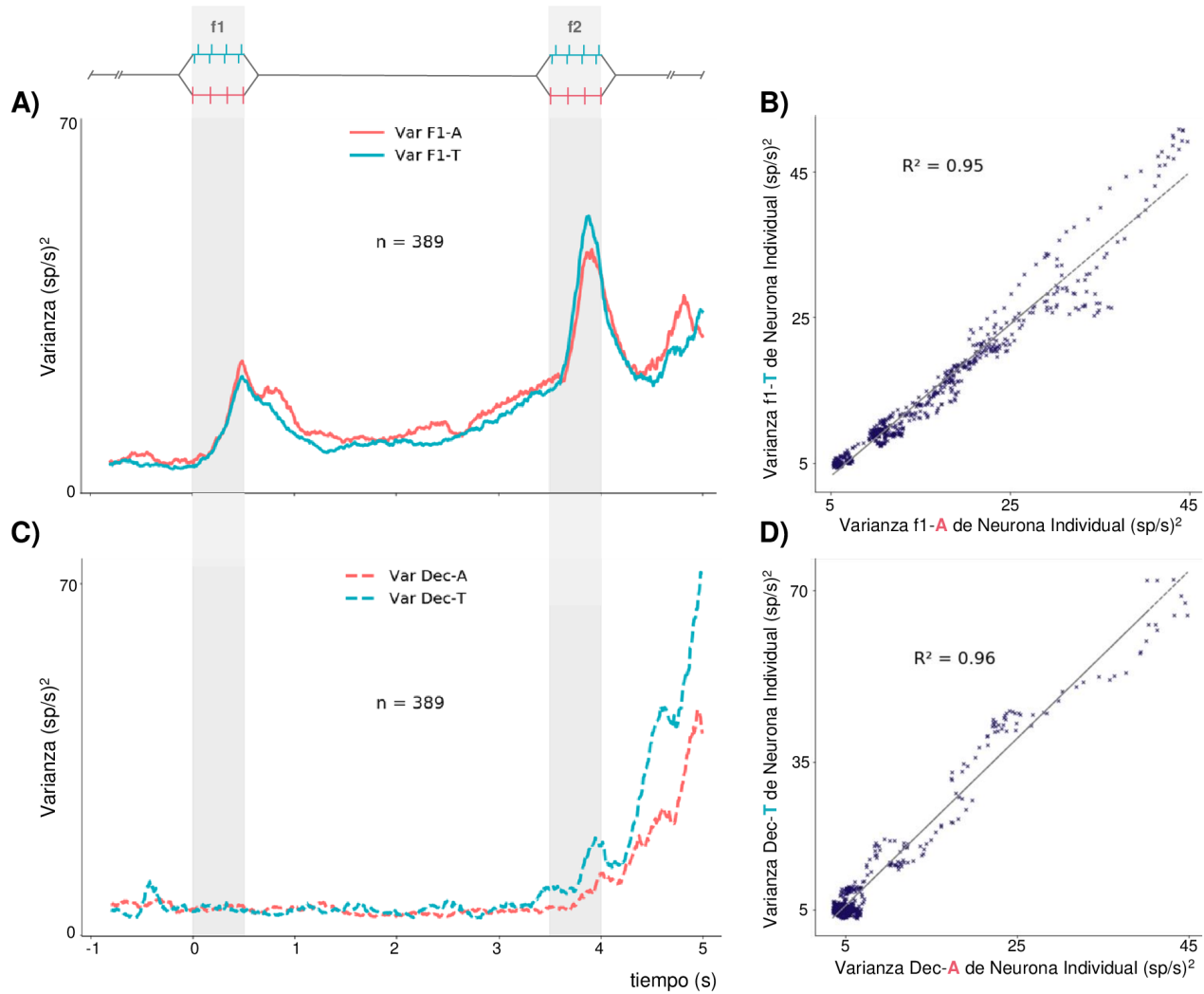
Por otro lado, nos preguntamos qué tanto la varianza de la población puede asociarse con las dinámicas temporales durante la TDBF. Para cuantificar esto,

calculamos la varianza poblacional instantánea temporal con respecto a su respuesta media ( $Var_{TEMP}$ , Figura 14B). En cada ventana temporal, la  $Var_{TEMP}$  cuantifica la suma cuadrada cuadrática de la diferencia de la tasa de disparo media para cada ventana de tiempo ( $\bar{r}_i(t)$ ) y la tasa de disparo basal ( $\bar{r}_{basal}$ , de -1 a 0 s de la tarea) de todas las neuronas de la población. Cuando la actividad poblacional media se aleja de su valor basal de actividad, la varianza temporal incrementa. Notablemente, la varianza temporal poblacional fue mucho más alta que la varianza de codificación en cualquier punto de la tarea (ver Figura 14 trazo azul oscuro en panel A, vs. trazo verde en panel B). Entonces la mayoría de la varianza de la tasa de disparo de la población a lo largo de la tarea corresponde a la variabilidad a través de los eventos secuenciales de la tarea en lugar de entre las distintas clases/combinaciones de la tarea. En otras palabras, la población de CPD tiene mayor varianza relacionada con la codificación de la secuencia temporal de la tarea, en comparación con la codificación de los parámetros de la misma. Este descubrimiento es consistente con lo encontrado en CPD durante una tarea de discriminación de patrones vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2019).

Para estudiar aún más la existencia (o no) de un código dependiente de la modalidad de f1 en CPD, estudiamos la varianza de neuronas individuales calculada en función de la modalidad de f1. Para cada unidad, comparamos la varianza asociada con el parámetro de f1 acústico ( $SNVar_{F1-A}^i$ ) con la varianza de f1 táctil ( $SNVar_{F1-T}^i$ ) durante toda la tarea (desde -1 a 5 s). La  $SNVar_{F1-A}^i$  mide la varianza de la tasa de disparo de las neuronas cuando la modalidad de f1 es acústica, y  $SNVar_{F1-T}^i$  cuando es táctil. Por otro lado, comparamos la varianza asociada a la decisión del mono cuando f1 fue acústico con

la varianza cuando fue táctil durante toda la tarea; la  $SNVar_{DEC-A}^i$  mide la varianza de la tasa de disparo asociada a la decisión cuando f1 fue acústico, y la  $SNVar_{DEC-T}^i$  cuando f1 fue táctil. En estas métricas de neurona individual (Figura 15 B y D), promediamos la varianza de cada unidad a lo largo del tiempo.

Cada punto de la Figura 15 B y D representa la respuesta de una neurona de la población ( $n = 389$ ), y la posición en el gráfico está definido por la varianza de neurona individual asociada a la modalidad acústica ( $SNVar_{F1-A}^i, SNVar_{DEC-A}^i$ ; eje x) y la varianza asociada a la modalidad táctil ( $SNVar_{F1-T}^i, SNVar_{DEC-T}^i$ ; eje y). En concordancia con los resultados observados en la Figura 15 A y C, las neuronas individuales mostraron una relación lineal altamente estrecha (línea gris punteada en ambas figuras) entre la varianza asociada a la modalidad acústica o táctil correspondiente al parámetro f1 o a la decisión. Esto nos indica que la codificación de los parámetros de f1 y de decisión a través de las fluctuaciones de la tasa de disparo de las neuronas individuales es congruente entre ambas modalidades (acústica o táctil), sin una aparente especificidad de codificación por una u otra modalidad dentro de la población.



**Figura 15.** Varianza instantánea poblacional y de neurona individual relativa a la modalidad del estímulo. (A) Varianza poblacional instantánea del estímulo F1 de modalidad Acústica ( $Var_{F1-A}$ , trazo rojo) y de F1 modalidad Táctil ( $Var_{F1-T}$ , trazo azul), durante la tarea. (B) Varianza de neurona individual de f1-A (eje x) graficada en relación de la varianza de neurona individual de f1-T (eje y). Cada punto corresponde a una neurona ( $n = 389$ ). La línea diagonal representa el modelo lineal de los datos ( $R^2 = 0.95$ ). Existe una dependencia lineal significativa entre  $SNVar_{F1-A}^i$  y  $SNVar_{F1-T}^i$ . (C) Varianza poblacional instantánea de decisión cuando la modalidad de f1 fue acústica ( $Var_{DEC-A}$ , trazo rojo) y de decisión cuando f1 fue táctil ( $Var_{DEC-T}$ , trazo azul), durante la tarea. (D) Varianza de neurona individual de Dec-A (eje x) graficada en relación de la varianza de neurona individual de Dec-T (eje y). Cada punto corresponde a una neurona y la línea diagonal representa el modelo

lineal de los datos ( $R^2 = 0.96$ ). Existe una dependencia lineal significativa entre  $SNVar_{DEC-A}^i$  y  $SNVar_{DEC-T}^i$ , aunque la varianza de neurona individual Dec-T es mayor que la de Dec-A.

## 4.4. Reducción de la dimensionalidad de las respuestas poblacionales

Desde la perspectiva de espacios de estado<sup>10</sup>, en cada ventana temporal de la tarea, consideramos que cada estado de la red de la CPD está representado por un punto en el espacio  $n$ -dimensional de respuestas neuronales, donde cada dimensión corresponde a la tasa de disparo de una neurona. Para reducir el sesgo al describir la actividad poblacional, tomamos en cuenta 363 neuronas<sup>11</sup> de la población de la CPD para describir el estado de la red. De esta manera, la actividad poblacional en cierta ventana de tiempo es un punto dentro de un espacio de 363 dimensiones, una por cada tasa de disparo de una neurona. Dado que la actividad de cada neurona evoluciona en el tiempo, el punto poblacional se mueve a través de un gran espacio, formando una trayectoria que representa las respuestas poblacionales. Debemos mencionar que, tomando en cuenta las cinco frecuencias de f1 más comunes presentadas en los ensayos de la TDBF (6, 14, 20, 26 y 34 Hz), existe una trayectoria diferente para cada una. Investigaciones recientes (Gao et al., 2017; Mante et al., 2013; Murray et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2017; Trautmann et al., 2019) han demostrado que este amplio grupo de trayectorias neuronales

---

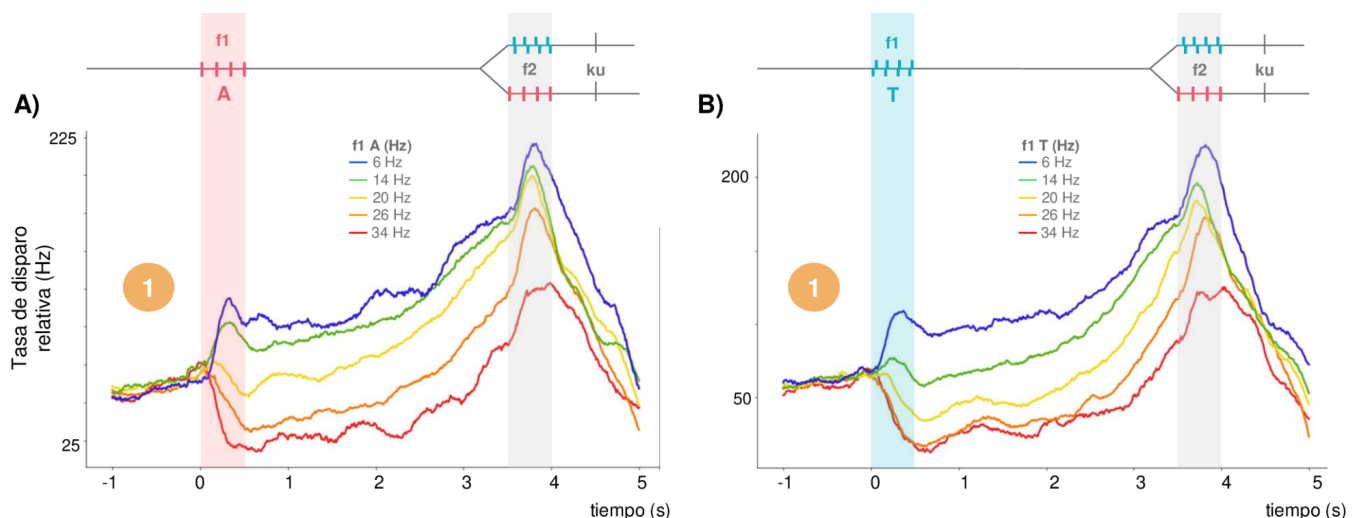
<sup>10</sup> Un espacio de estado es el conjunto de todas las configuraciones posibles de un sistema, en este caso, de la actividad de la corteza. Es una abstracción útil para razonar sobre el comportamiento de un sistema dado y recientemente se ha aplicado al análisis de datos electrofisiológicos, por ejemplo, para inferir las trayectorias de actividad poblacional de regiones corticales registradas.

<sup>11</sup> Tomamos en cuenta 363 neuronas responsivas de la población porque son las que tienen datos registrados para las cinco frecuencias de f1 que tomamos en cuenta para el PCA.

pueden ser estudiadas con gran precisión dentro de subespacios de baja dimensionalidad, lo que hace al estudio de las dinámicas poblacionales más comprensible e interpretable. Con base en esto, estudiamos las proyecciones de la actividad poblacional sobre los componentes encontrados vía PCA para destacar diferentes aspectos de las señales poblacionales de la CPD.

Para identificar un subespacio de baja dimensionalidad significativo, aplicamos PCA a la matriz de covarianza calculada de toda la tarea (-1 a 5 s, Ecuación 14). En la Figura 16, mostramos la actividad poblacional proyectada sobre el componente principal (CP) con mayor varianza total explicada (VTE, Ecuación 15) obtenido durante todo el periodo de la TDBF. Principalmente, mostramos dos proyecciones ordenadas en cinco trazos. Las dos proyecciones corresponden a la actividad poblacional durante los ensayos donde  $f_1$  fue acústico (Figura 16A) o táctil (Figura 16B), y dentro de estas, los cinco trazos pertenecen a una frecuencia de  $f_1$ . Estas proyecciones nos muestran que el CP que surgió de la reducción de dimensión de toda la tarea, es inherentemente bimodal, ya que las proyecciones de ambos paneles (A y B) son prácticamente idénticas. Además, sugiere fuertemente la existencia de un subespacio mnemónico bimodal, es decir, una dinámica de codificación poblacional que se encarga de mantener la información del estímulo  $f_1$ , independientemente de su modalidad sensorial, de manera persistente durante el periodo de memoria de trabajo de la tarea (0.5 a 3.5 s). Finalmente, podemos observar que dicha dinámica persistente es selectiva a la magnitud de la frecuencia del estímulo que se mantiene en memoria, ya que existe una clara separación entre la tasa relativa de la proyección correspondiente a  $f_1 = 6, 14, 20, 26$  y  $34$  Hz.

Consideramos pertinente destacar que este resultado es sumamente relevante para el proyecto, mostrando contundentemente que la CPD es un área involucrada en el mantenimiento de la memoria de trabajo durante tareas cognitivas en las que se debe manejar información multisensorial (en este caso, acústica y táctil). Además, demuestra que esta corteza computa y mantiene, de manera poblacional, la información de los estímulos en un subespacio mnemónico prácticamente idéntico para ambas modalidades sensoriales. Este resultado re-confirma estudios anteriores en los que se ha reportado la existencia de subespacios mnemónicos en la CPD que surgen durante tareas de discriminación de estímulos vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2017); sin embargo, es importante mencionar que además extiende estos descubrimientos, al demostrar el surgimiento de estos subespacios durante tareas cognitivas más demandantes que requieren de una integración multisensorial, como lo es la TDBF.

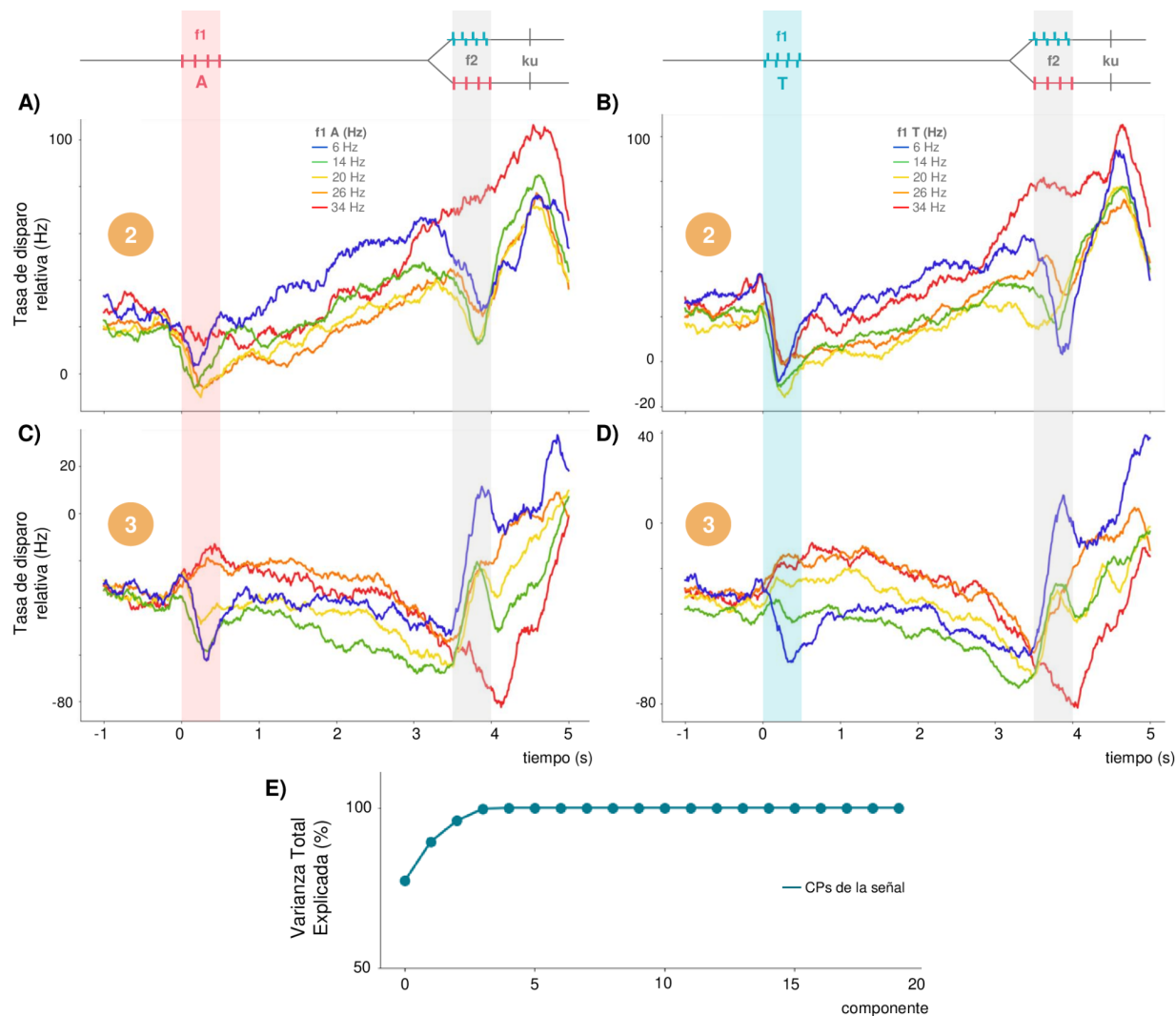


**Figura 16.** La principal dinámica poblacional de CPD durante TDBF, revela una codificación bimodal persistente del estímulo durante la memoria de trabajo. (A y B) Actividad poblacional, cuando la modalidad de f1 fue acústica o táctil, respectivamente, proyectada sobre el primer CP. Aquí, se muestra la proyección poblacional sobre el CP con mayor VTE, el cual fue de 77.28%. Como se describe en el diseño experimental, el PCA fue aplicado a las matrices de covarianza



obtenidas de toda la duración de la TDBF (de -1 a 5s). La actividad poblacional (n=363), ordenada por la frecuencia del estímulo f1 (6, 14, 20, 26 y 34 Hz), fue proyectada sobre cada CP derivado del PCA. Los componentes fueron ordenados de acuerdo a su VTE (ver apartado 2.4.4.3 del diseño experimental).

De forma complementaria con el resultado anterior, en la Figura 17 mostramos las proyecciones de la actividad poblacional sobre los dos siguientes CPs con mayor VTE. Ambas CPs parecen no estar asociadas al mantenimiento de la memoria de trabajo, sino a una mezcla entre señales temporales comunes e información de f1. El segundo CP, con una VTE de 12.2%, muestra una actividad temporal de *ramping* durante el periodo de retraso de la tarea. El *ramping* es un patrón de actividad neuronal común observada a lo largo de la corteza que refleja la dinámica temporal de una región durante tareas conductuales. Finalmente, el tercer CP, con una VTE de 6.5%, puede estar representando la transición de la codificación de f1 a la decisión, aunque para concluir esto, se requiere estudiar el subespacio de decisión de la tarea, lo cual no abordaremos en este proyecto. En general, estos dos CPs (segundo y tercero), nos muestran una dinámica poblacional dominada por la mezcla de fuertes dependencias temporales y de información de f1, que se observa a nivel de neuronas individuales, tal como hemos visto en secciones anteriores y en la literatura (Machens et al., 2010).



**Figura 17.** *Dinámicas poblacionales emergentes empleando el 2<sup>do</sup> y 3<sup>er</sup> CP, durante la TDBF.* (A y B) Actividad poblacional, cuando la modalidad de f1 fue acústica (A) o táctil (B), proyectada sobre el segundo CP. La VTE de este componente es de 12.2%. (C y D) Actividad poblacional, cuando la modalidad de f1 fue acústica (C) o táctil (D), proyectada sobre el tercer CP. La VTE de este componente es de 6.5%. (E) Suma acumulativa del porcentaje de varianza explicada de los primeros veinte CPs derivados de la señal poblacional. Como se describe en el diseño experimental, el PCA fue aplicado a las matrices de covarianza obtenidas de toda la duración de la TDBF (de -1 a 5s). La actividad poblacional (n=363), ordenada por la frecuencia del estímulo f1, fue proyectada sobre cada CP derivado del PCA. Los componentes fueron ordenados de acuerdo a su VTE. (ver apartado 2.4.4.3 del diseño experimental).

## 4.5. Discusión y conclusión

El objetivo principal de este trabajo surgió de la voluntad de arrojar luz sobre dos interrogantes principales respecto al procesamiento de la información en la CPD, durante el período de memoria de trabajo de una tarea cognitivamente demandante como TDBF: ¿CPD procesa la información de estímulos de más de una modalidad sensorial durante esta tarea cognitiva de memoria de trabajo? y, de ser así, ¿cómo son las dinámicas neuronales emergentes de CPD durante la memoria de trabajo en TDBF? Para responder estas preguntas, analizamos los patrones de sintonización de las neuronas individuales de la CPD durante el periodo de memoria de trabajo de la TDBF. También, analizamos la varianza poblacional de CPD relacionada a la codificación de la tarea, la codificación de  $f_1$ , de la modalidad, de la decisión e inclusive del tiempo. Finalmente, por medio de PCA analizamos los subespacios de codificación emergentes de la actividad poblacional de la CPD durante la TDBF. Estos análisis nos llevaron a tres resultados sobresalientes. El primero fue que existe una gran heterogeneidad de respuestas en las neuronas de la CPD durante la memoria de trabajo. Sin embargo, la mayoría de ellas tuvieron algo en común: mostraron un patrón de tasa de disparo cualitativamente equivalente en ambas modalidades sensoriales. Este tipo de codificación es bimodal, ya que es insensible a la modalidad del estímulo. En segundo lugar, la población de CPD codifica parámetros relevantes de la tarea de manera sostenida durante la memoria, como a  $f_1$ , a pesar de la alta variabilidad de las respuestas de las neuronas individuales, y que dicha codificación es similar en ambas modalidades, acústico o táctil. Nuestro tercer y más importante resultado, fue la existencia de un subespacio de codificación mnemónico bimodal emergente de la actividad poblacional de la CPD. En conjunto, nuestros resultados

sugieren que la CPD es una región capaz de codificar la frecuencia de los estímulos de manera bimodal (o supramodal), y que esta representación de la información es persistente durante la memoria de trabajo.

Estudios anteriores han encontrado que la CPD participa en el mantenimiento de la memoria de trabajo en tareas cognitivas de una sola modalidad sensorial (Abe & Hanakawa, 2009; Leavitt et al., 2017; Ohbayashi et al., 2003; Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). Este proyecto difiere del resto, dado que es el primero que ahonda sobre la dinámica de codificación a nivel SUA y poblacional de la CPD, durante la memoria de trabajo en una tarea que requiere del procesamiento y la comparación de estímulos de dos modalidades sensoriales distintas (acústica y táctil). Nuestros análisis revelan que la vasta mayoría de las neuronas registradas en la CPD (98.2%) tienen la capacidad de codificar bimodalmente la información que se origina en dos cortezas sensoriales distintas (la auditiva (A1) y somatosensorial (S1)) durante la memoria. Este resultado nos resulta sumamente intrigante dado que la CPD no posee conexiones directas con las cortezas A1 y S1. Esto nos lleva a plantearnos un esquema de procesamiento jerárquico en el que la información de las cortezas sensoriales primarias debe ser transmitida a través de áreas de asociación que luego se conectan con CPD y otros circuitos frontales, lo cual se encuentra en concordancia con otros estudios (de Lafuente & Romo, 2006; Hernández et al., 2010). La participación de estas áreas intermedias daría una explicación a dos cuestionamientos que surgen de lo hallado en las neuronas de CPD: 1) ¿cómo se genera la actividad persistente en la CPD durante el periodo de memoria de trabajo?, y 2) ¿en qué punto la representación de la frecuencia del estímulo se vuelve bimodal?

Con respecto al mecanismo de generación de actividad persistente mnemónica en CPD, en los antecedentes hablamos de que una amplia red de áreas corticales y subcorticales pueden contribuir a la memoria de trabajo, pues muestran actividad persistente selectiva a los estímulos durante el periodo de retraso en diversas tareas cognitivas (Leavitt et al., 2017). Dentro de estas áreas, se ha propuesto que la PFC tiene un rol en el control *top-down* para el mantenimiento del foco atencional en las representaciones mnemónicas relevantes para dirigir la conducta (Curtis & Sprague, 2021; Leavitt et al., 2017; Mejías & Wang, 2022). La CPD tiene conexiones recíprocas con la dLPFC, por lo que se propone que esto favorece el acoplamiento funcional de ambas áreas, permitiendo que la dLPFC facilite y supervise el mantenimiento de la actividad persistente, que subyace a la representación en memoria de un estímulo relevante para la conducta en la CPD (Abe & Hanakawa, 2009; Abe et al., 2007). Además de esta facilitación anatómica, la CPD posee ciertas características morfofisiológicas y biofísicas que la hacen apta para generar actividad persistente; dichas características también se encuentran en circuitos vecinos frontales, pero no en áreas de baja jerarquía anatómica-funcional, como A1 o S1 (Curtis & Sprague, 2021; Goldman-Rakic, 1995; Markov et al., 2013; Markov et al., 2014; Mejías & Wang, 2022; Wang, 2020). Dentro de estas características, tres son muy relevantes: 1) CPD está compuesta por neuronas piramidales sintonizadas de manera similar, que poseen una gran densidad de espinas dendríticas<sup>12</sup>, permitiendo la existencia de fuertes conexiones sinápticas excitatorias recurrentes; 2) tiene un balance con interneuronas inhibitorias sincronizadas, cuya inhibición lateral permite sintonizar con precisión a las neuronas piramidales y controla el

---

<sup>12</sup> Las espinas dendríticas son proyecciones pequeñas en las dendritas basales (cerca del soma) de neuronas piramidales donde están localizadas sinapsis excitatorias individuales. Por lo tanto, el número de espinas en una región es una aproximación de la fuerza de la excitación sináptica por neurona piramidal.

paso de inputs al circuito; y 3) presenta una densidad importante de receptores NMDA<sup>13</sup>, cuya cinética lenta es necesaria para la generación de corrientes excitatorias reverberantes, base de la actividad persistente. Esta evidencia podría explicar porque la CPD es una región donde se representan los estímulos de manera sostenida en memoria. Sin embargo, no responde en qué punto y momento la representación de estos estímulos toma un carácter bimodal. Hasta la fecha, no sabemos en qué momento las señales táctiles y acústicas, convergen en las mismas neuronas de CPD. La hipótesis que proponemos es que la corteza premotora ventral, que procesa información de estímulos acústicos y táctiles de manera independiente (Lemus et al., 2009b; Romo et al., 2004), u otras áreas relacionadas con las cortezas sensoriales primarias, exhiban actividad persistente específica de cada modalidad durante el periodo de retraso, y que los outputs de estos circuitos converjan en la CPD. Aquí es donde se abstraería la información relevante para la tarea, y ocurriría el procesamiento de esta información para que tome un carácter bimodal. Con estas observaciones nosotros sugerimos que la CPD es un área que intrínsecamente es apta para generar actividad persistente, el principal correlato de la memoria de trabajo, pero que necesita de otras áreas que faciliten el inicio y mantenimiento de dicha actividad, como la dLPFC, y que le transmitan la información preprocesada de las cortezas sensoriales primarias para que pueda abstraer las características relevantes de esta, y así el procesamiento se vuelva independiente de cualquier propiedad asociada a la modalidad.

Al analizar los datos de neuronas individuales, también nos preguntamos cómo es que la población de CPD puede codificar de manera estable a los estímulos si los patrones de actividad de las neuronas individuales muestran una alta heterogeneidad y

---

<sup>13</sup> Los receptores NMDA (de N-metil-D-aspartato) son receptores celulares ionotrópicos de glutamato, presentes en las sinapsis neuronales. Participa en la regulación del potencial excitatorio postsináptico.

selectividad mixta<sup>14</sup>. En principio, pudiera parecer que la gran heterogeneidad de patrones de actividad en la CPD afectarían la capacidad de representar establemente la información, sin embargo, parece ser todo lo contrario. En la población de CPD observamos una proporción casi equilibrada de neuronas con codificación monotónica negativa y positiva durante la memoria. Esta codificación opuesta se ha encontrado que maximiza el almacenamiento del estímulo en la memoria y permite la sustracción de ruido común, incrementando la eficiencia de codificación (Romo et al., 2003). Asimismo, varios estudios proponen que la selectividad mixta mostrada por las neuronas de CPD incrementa vastamente la capacidad de codificación poblacional (Rigotti et al., 2013), ya que las neuronas que muestran este patrón de actividad pueden codificar información sobre todos los aspectos relevantes de la tarea, y cada aspecto se puede decodificar a partir de la población incluso cuando se elimina la selectividad de la neurona a ese aspecto (Leavitt et al., 2017; Rigotti et al., 2013). De esta forma, la heterogeneidad de respuestas y la selectividad mixta parece que ofrecen una ventaja computacional por encima de respuestas especializadas, dado que podrían estar ampliando el repertorio de funciones de input-output de la población de CPD. Aún así, se requieren de estudios subsecuentes que ahonden en las implicaciones funcionales y computacionales de la diversidad de patrones de respuesta exhibidas por las neuronas de CPD durante la memoria de trabajo.

En este punto, habiendo concluido que las neuronas de CPD son capaces de retener en memoria la frecuencia de los estímulos de manera bimodal, nos preguntamos cuál es la dinámica poblacional unificada emergente de estas señales individuales en

---

<sup>14</sup> Con esto nos referimos a que cada neurona de la CPD mostró un patrón distinto de codificación y que cada una variaba su tasa de disparo en respuesta a los cambios de los estímulos o de la tarea. Asimismo, las neuronas fueron responsivas a más de un componente/período de la tarea, aunque en este proyecto nos enfocamos únicamente en el periodo de memoria de trabajo.

CPD. La primera aproximación poblacional que exploramos, fue la medición de la variabilidad de la respuesta poblacional asociada a los distintos parámetros de la TDBF. Interesantemente, encontramos que la varianza de codificación de f1, se mantuvo estable durante la memoria de trabajo, lo que significa que la población está codificando al estímulo f1 persistentemente durante este periodo. Este resultado es consistente con lo encontrado en otros estudios de la CPD, en tareas de discriminación de estímulos táctiles (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). Sin embargo, extiende lo encontrado en dichos estudios dado que además demuestra que esta codificación persistente es idéntica cuando la modalidad de f1 es táctil o acústica. Aún más, nuestro análisis reveló que la varianza asociada a la modalidad sensorial no es distinta a la varianza basal durante el periodo de memoria, sugiriendo que la población de CPD no lleva en su tasa de disparo información sobre la modalidad del estímulo.

Finalmente, para extender nuestros análisis a nivel poblacional, empleamos PCA para entender las señales poblacionales que están aparentemente encubiertas por la gran diversidad de respuestas individuales de las neuronas de CPD durante la TDBF. Este método de análisis poblacional ha sido usado en estudios contemporáneos que buscan encontrar espacios de codificación interpretables (Chaisangmongkon et al., 2017; Murray et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2019). Encontramos que la componente principal más explicativa que emergió inherentemente de la actividad poblacional de CPD, describe un subespacio mnemónico bimodal. Este resultado es el más importante de este proyecto de investigación, pues revela que la dinámica de codificación poblacional que emerge de CPD es connaturalmente bimodal y mnemónica. Asimismo, encontramos que los dos siguientes CPs más explicativos muestran una



dinámica poblacional relacionada fuertemente con una mezcla de las señales temporales de la tarea e información de  $f_1$ .

Estudios contemporáneos ya han reportado la existencia de un subespacio mnemónico de codificación en la CPD durante una tarea de discriminación de patrones vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2017) y también ha sido reportada en la PFC durante una tarea de respuesta oculomotora retardada y de discriminación vibrotáctil (Murray et al., 2017). En conjunto, estos resultados demuestran que incluso cuando los patrones de actividad de neuronas individuales son heterogéneos y cambiantes en el tiempo, la actividad poblacional puede existir en un subespacio estable y contener una representación fiel de la información. Se propone que este subespacio estable es importante porque permite que áreas río abajo en la jerarquía puedan aplicar una lectura lineal fija (o *readout* en inglés) para decodificar y recuperar precisamente la información de la memoria de trabajo durante el periodo de retraso (Curtis & Sprague, 2021; Murray et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2017). Esta propuesta debe ser estudiada en futuros trabajos, pues no es claro el mecanismo por el cual la respuesta de CPD es demixada en la lectura realizada por otras áreas cerebrales (Machens et al., 2010).

En conclusión, en este capítulo presentamos resultados que demuestran que las neuronas de la CPD mantienen una representación persistente de la frecuencia del estímulo  $f_1$  durante la memoria de trabajo, a través de diversos patrones de actividad, independientemente de la modalidad original por la cual se percibió el estímulo. Asimismo, reportamos que, a pesar de las diversas dinámicas observadas en las neuronas individuales, a nivel poblacional existe una codificación sostenida del estímulo  $f_1$  independiente de la modalidad durante el periodo de memoria, y que esta dinámica

poblacional parece evolucionar, principalmente, en un subespacio mnemónico estable bimodal. Es importante destacar que todas estas respuestas, tanto SUA como poblacionales, fueron encontradas en CPD, un área que ha sido históricamente asociada con los comandos motores (Hoshi & Tanji, 2004; Wise et al., 1986). Sin embargo, aquí identificamos señales neuronales relacionadas con una función cognitiva: la memoria de trabajo supramodal. En conjunto, nuestros resultados nos permiten cuestionar el estatus premotor que fue primeramente asignado a esta corteza y ampliar su rol en procesos cognitivos complejos, como la formación de una memoria de trabajo en una tarea TDBF. Considerando la evidencia aquí presentada, esta área, y tal vez toda la red premotora, posea una especialización funcional de alto nivel sin estar limitada a sólo generar acciones motoras, como se ha sugerido en investigaciones del siglo pasado.

# Capítulo V. Conclusión y futuras direcciones

---



*Science, for me, gives a partial explanation for life. In so far as it goes, it is based on fact, experience and experiment.*

— Rosalind Franklin

El objetivo principal del presente trabajo de investigación fue determinar la existencia de la codificación de más de una modalidad sensorial (bimodal) por una población neuronal de la CPD durante la memoria de trabajo. Para cumplir este objetivo, analizamos la actividad neuronal registrada en la CPD mientras monos realizaban una tarea de discriminación de frecuencias de estímulos táctiles y acústicos, en la que tenían que comparar la frecuencia de un primer estímulo ( $f_1$ ) contra la de un segundo estímulo ( $f_2$ ) presentado después de un periodo de memoria de trabajo. Durante esta tarea, el mono podía tener que comparar estímulos de la misma modalidad, o de modalidad cruzada (es decir, táctil vs. acústico o viceversa). Encontramos que las neuronas de la CPD estuvieron activas de manera persistente durante el periodo de memoria de trabajo cuando  $f_1$  fue táctil y acústico. Notablemente, las neuronas mostraron patrones idénticos de actividad ante los dos tipos de estímulos durante la memoria de trabajo, es decir, mostraron una codificación bimodal. Asimismo, observamos que en conjunto, los patrones

variables de actividad de las neuronas individuales produjeron una dinámica de codificación poblacional estable para el mantenimiento del estímulo f1 durante la memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de dicho estímulo. Además, el análisis de reducción de dimensionalidad de la actividad poblacional de CPD reveló que la dinámica de codificación evoluciona dentro de un subespacio encargado de representar a f1 persistentemente durante la memoria de trabajo, y que este subespacio es idéntico para ambas modalidades sensoriales. En conjunto, los resultados de SUA y de codificación poblacional, revelan que la CPD es una región que puede almacenar en memoria de trabajo la frecuencia de estímulos de más de una modalidad sensorial de manera indistinta, durante una tarea cognitiva que requiere de una abstracción supramodal para su ejecución.

Estos resultados, además, cuestionan el papel puramente motor que se le ha asignado a la CPD (Hoshi & Tanji, 2004; Wise et al., 1986), pues parece que esta región está involucrada en el procesamiento especializado de información cognitiva, además de motriz. Esta perspectiva está apoyada por otros estudios en los que se ha reportado que la CPD puede mantener en memoria de trabajo la representación de estímulos táctiles (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017), localizaciones espaciales (Ohbayashi et al., 2003) y la identidad de objetos (Bastos et al., 2018). Sin embargo, los hallazgos aquí planteados extienden los conocimientos acerca de la participación de la CPD en la memoria de trabajo, pues es la primera vez que se reporta que las neuronas de esta región pueden codificar la información de los estímulos de manera bimodal. Esta observación también había sido reportada en el área motora pre-suplementaria o pre-SMA (Vergara et al., 2016), lo que nos permite sugerir que todo el circuito premotor podría tener un lugar más alto en la jerarquía de procesamiento de la información, del que se le ha

asignado. Esta perspectiva es compatible con la propuesta reciente de que las cortezas premotoras, como la CPD y pre-SMA, son regiones con un papel de asociación, ya que en ellas converge información motora y cognitiva (Marvel et al., 2019; Rottschy et al., 2012).

Como suele ser el caso de los estudios con resultados experimentales intrigantes, este proyecto abre tantas preguntas como da respuestas. Aquí abordaremos cinco cuestionamientos interesantes para investigar a futuro. La primera línea de interrogantes tiene que ver con qué otras áreas corticales exhiben actividad de memoria de trabajo con un código común para los estímulos de distintas modalidades y en qué región surge primero esta abstracción supramodal. La corteza prefrontal dorsolateral o dLPFC, que muestra patrones de actividad persistente durante la memoria de trabajo y que tiene conexiones hacia CPD, podría ser un área en la que aparece la codificación bimodal, sin embargo, es poco probable que sea el primer nodo en el circuito donde emerge dicha codificación supramodal. Otra región que podría apoyar el surgimiento de la codificación bimodal en CPD, es la corteza premotora ventral, pues esta área parece codificar estímulos acústicos y táctiles de manera separada (Lemus et al., 2009b; Romo et al., 2004), por lo que podría ser que el output de procesamiento de esta región se transmita a CPD para la posterior abstracción supramodal. Sin embargo, se requerirán investigaciones a futuro en las que se registre la actividad de varias áreas corticales simultáneamente, incluyendo la CPD, para responder estos cuestionamientos y establecer un circuito comprensible del procesamiento entre áreas durante la memoria de trabajo de modalidad cruzada.

El segundo cuestionamiento que surge de este trabajo es sobre qué sucede en la CPD durante el periodo de decisión de la TDBF. ¿Cómo responden las neuronas de CPD a la llegada del segundo estímulo cuando este es de una modalidad distinta a f1? ¿Cuál

es el patrón de codificación de la CPD durante la decisión de la TDBF? En este proyecto se encontraron neuronas que tienen actividad durante el periodo de decisión de la TDBF, así como señales de varianza poblacional asociada a la decisión. Asimismo, se ha encontrado que a nivel de neurona individual y poblacional en la CPD existen patrones de actividad en el periodo de decisión que reflejan el resultado de la comparación entre dos estímulos vibrotáctiles (Rossi-Pool et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017). Será interesante explorar a futuro la participación de la CPD durante la comparación supramodal de los estímulos y la generación de una decisión, pues esto permitirá establecer el rol funcional de la CPD no solo en la memoria de trabajo bimodal, sino también en la toma de decisiones.

Otra pregunta que se plantea a partir de este trabajo es ¿cómo es el algoritmo computacional que lleva a cabo la CPD para procesar la información?, y más específicamente, ¿cómo computa la CPD a la memoria de trabajo? Con esto se pretende entender cómo es el mecanismo computacional por el cual las neuronas de CPD exhiben los patrones de actividad observados biológicamente. Para responder este cuestionamiento, planteamos la comparación de las propiedades de redes neuronales artificiales, entrenadas para la resolución de la TDBF, con el funcionamiento, estructura y dinámica de la red neuronal biológica de la CPD. Este abordaje relativamente nuevo en el campo de la neurociencia cognitiva, denominado “ingeniería reversa de los procesos cognitivos”, trata de hacer un símil entre el funcionamiento mecanístico de la inteligencia artificial y de la inteligencia biológica (“real”) durante la resolución de diversas tareas cognitivas (Cauwenberghs, 2013; Lake et al., 2017; Tenenbaum, 2022). Este abordaje ha llevado al descubrimiento y la propuesta de cómo se computan diversos procesos cognitivos en el cerebro. Por ejemplo, este abordaje ha permitido proponer que los

modelos de inferencia bayesiana son la base mecánica de la toma de decisiones, y que el cimiento biológico de estos podrían ser los sistemas dopaminérgicos mesencefálicos (Gershman & Uchida, 2019). También existen modelos de redes neuronales para el estudio de dinámicas subyacentes a la memoria de trabajo localizada y distribuida (Mejías & Wang, 2022), a la atención (Cowley et al., 2020), al aprendizaje sensoriomotor (Sohn et al., 2021), a la toma de decisiones en circuitos fronto-parietales (Chaisangmongkon et al., 2017), entre otros.

Por otro lado, también queda abierta la pregunta de en qué otras tareas cognitivas participa la CPD durante la memoria de trabajo, por ejemplo, ¿qué sucede en CPD durante la retención en memoria y la comparación de estímulos temporales, que son de una índole más abstracta? Nuestro interés a futuro es expandir el análisis de la actividad neuronal de esta región en tareas donde los estímulos a comparar son temporales. Con esto pretendemos estudiar el rol de la CPD, así como de otras regiones corticales, en el procesamiento del tiempo y generar modelos cognitivos relevantes para el entendimiento de las computaciones temporales, lo cual ha sido escasamente desarrollado por otros laboratorios del mundo (Balasubramaniam et al., 2021; Laje & Buonomano, 2013).

Finalmente, un reto a futuro es entender cómo los circuitos cerebrales soportan de manera conjunta a la memoria de trabajo, en todas sus facetas. Actualmente, la memoria de trabajo no se plantea como un proceso cognitivo localizado en una sola área cortical, sino que se considera un proceso complejo que requiere del acoplamiento de múltiples regiones cerebrales para su correcto funcionamiento (Mejías & Wang, 2022). Así, el objetivo de las investigaciones de las próximas décadas no debe ser solamente identificar cómo contribuye una región localmente a la memoria de trabajo, sino, entender cómo es que sistemas cerebrales a gran escala, con muchas regiones interactuando, subyacen a

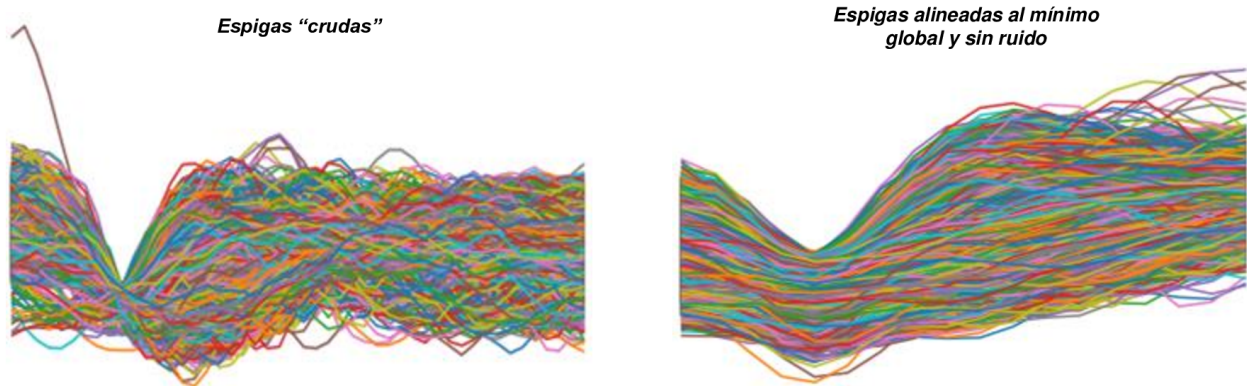
este proceso cognitivo y también al comportamiento. Proyectos futuros deberán encaminarse al establecimiento de modelos cognitivos que tomen en cuenta las interacciones y el flujo de información no solo de manera intra-areal, sino también inter-áreas.

Dar una respuesta basada en experimentos y datos comprobables a las preguntas anteriormente planteadas, tendrá una gran relevancia en el entendimiento del papel de la CPD en el procesamiento y la representación de información cognitiva, así como del funcionamiento de la memoria de trabajo. Estudiar este proceso cognitivo es de vital importancia porque es la base de diversos procesos cognitivos de orden superior, como la comprensión del lenguaje, la toma de decisiones y el razonamiento. La comprensión de los mecanismos que subyacen a la memoria de trabajo, así como el establecimiento de las regiones que soportan su existencia, permitirá entender este proceso cognitivo que es clave para el correcto desenvolvimiento de los humanos en el ambiente.

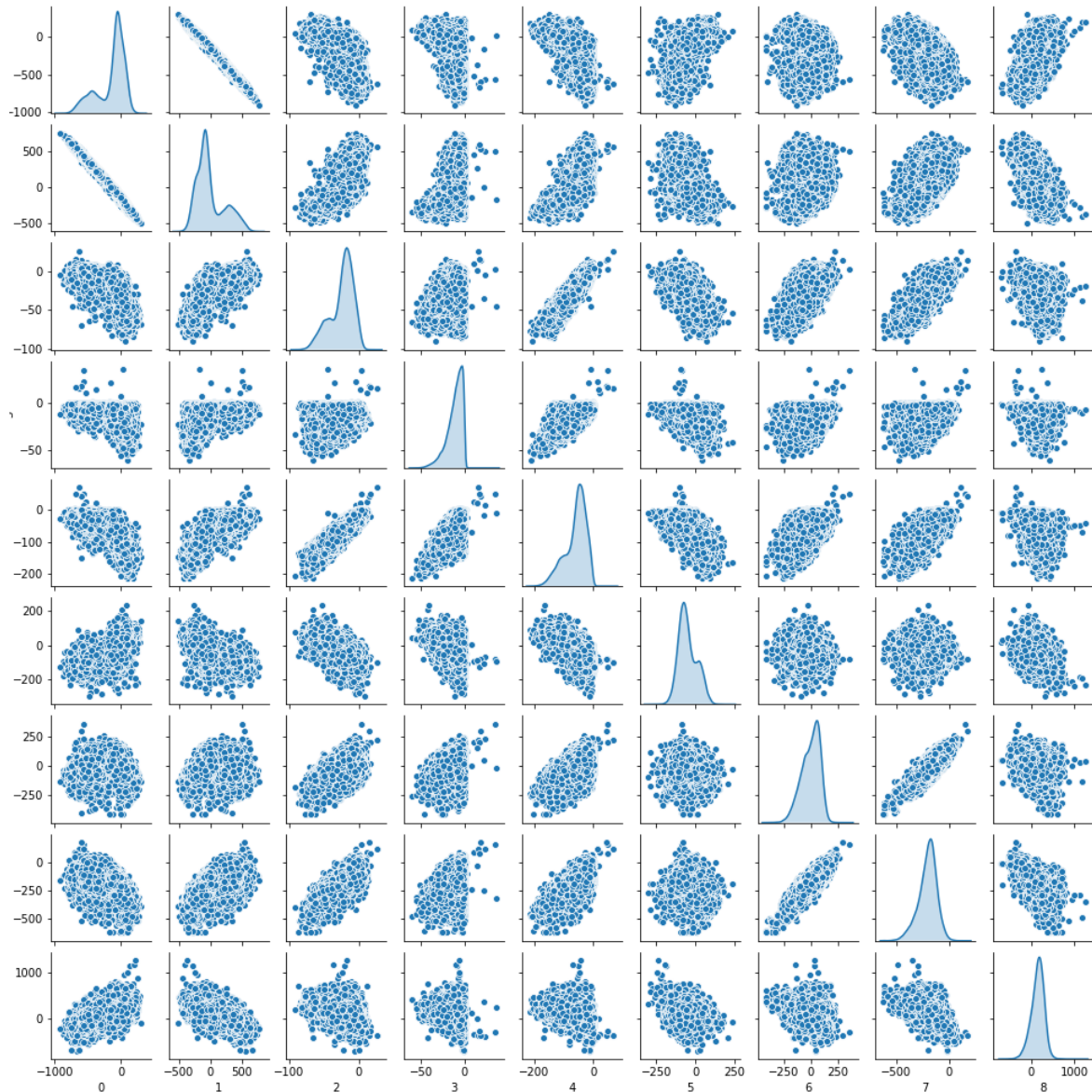


## Anexo A. Figuras Suplementarias

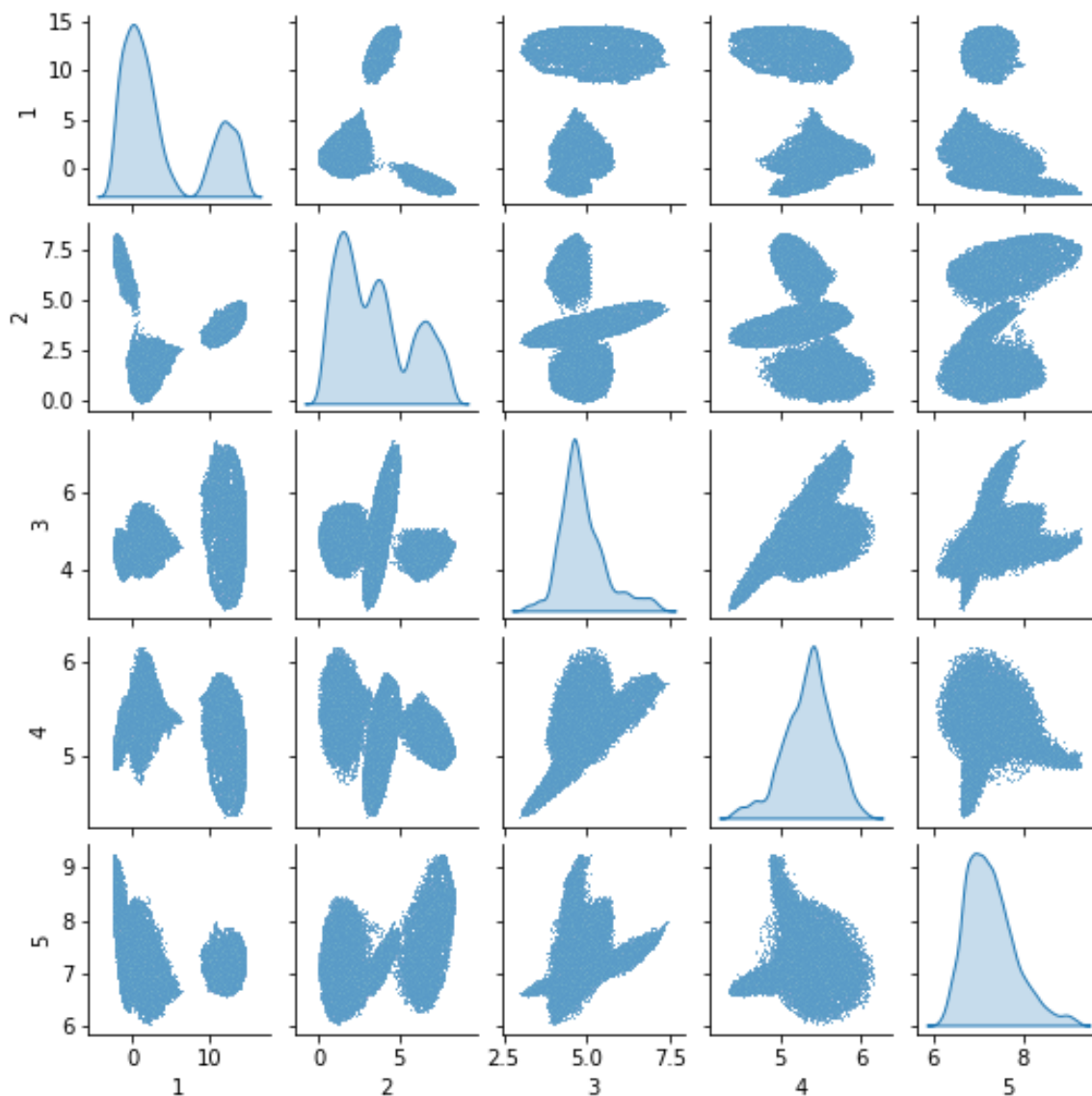
---



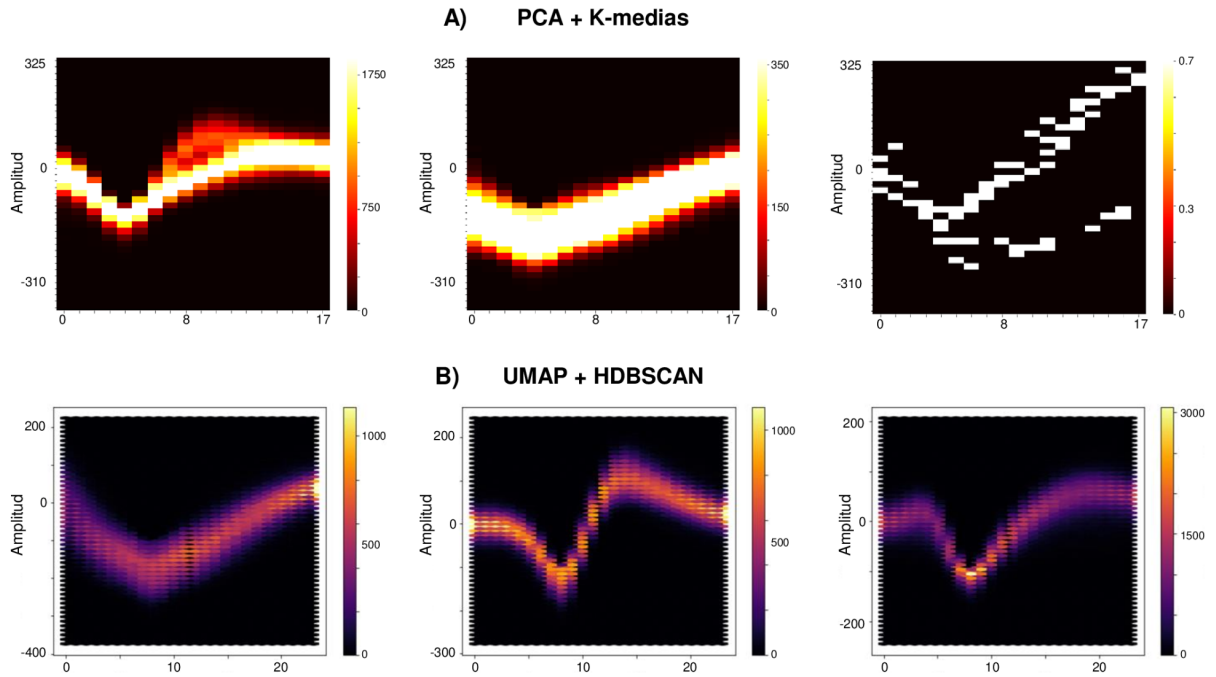
**Figura A.1.** Ondas registradas en el electrodo 6 del registro electrofisiológico RR028221\_001 de la CPD del hemisferio derecho del mono Rhesus. En la izquierda podemos ver todas las espigas crudas (formas de onda) registradas durante la sesión de registro, mientras que en la derecha podemos apreciar las mismas espigas alineadas al pico mínimo global y sin ruido. Estas últimas son las que se procesan mediante nuestros dos algoritmos de *Spike Sorting* para obtener registros de neuronas individuales.



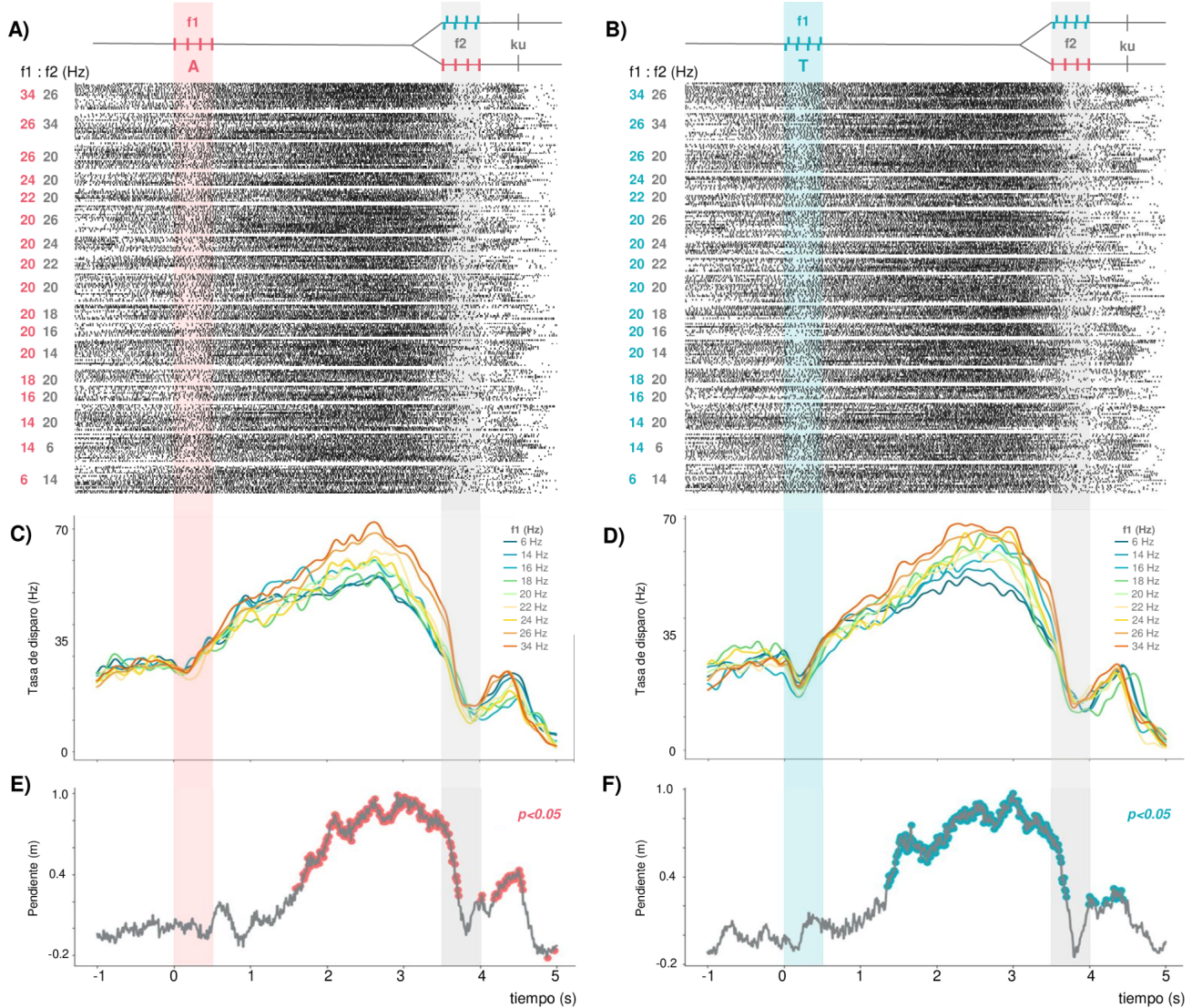
**Figura A.2.** *Proyecciones de espigas del electrodo 6 del registro RR028221\_001 de la CPD obtenidas mediante la aproximación de Spike sorting PCA + K-medias. Las espigas están proyectadas sobre los pares de las ocho dimensiones más multimodales según la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Sobre la diagonal se encuentra la distribución de espigas sobre las ocho dimensiones de onda más multimodales. Podemos ver que no existe una separación clara de las espigas en ningún par de dimensiones.*



**Figura A.3.** *Proyecciones de espigas del electrodo 6 del registro RR028221\_001 de la CPD obtenidas mediante la aproximación de Spike sorting UMAP + HDBSCAN. Las espigas están proyectadas sobre los pares de las cuatro dimensiones más informativas. Sobre la diagonal se encuentra la distribución de espigas sobre las cuatro dimensiones de onda más informativas. Podemos ver que las primeras tres dimensiones capturan una separación clara de las espigas.*

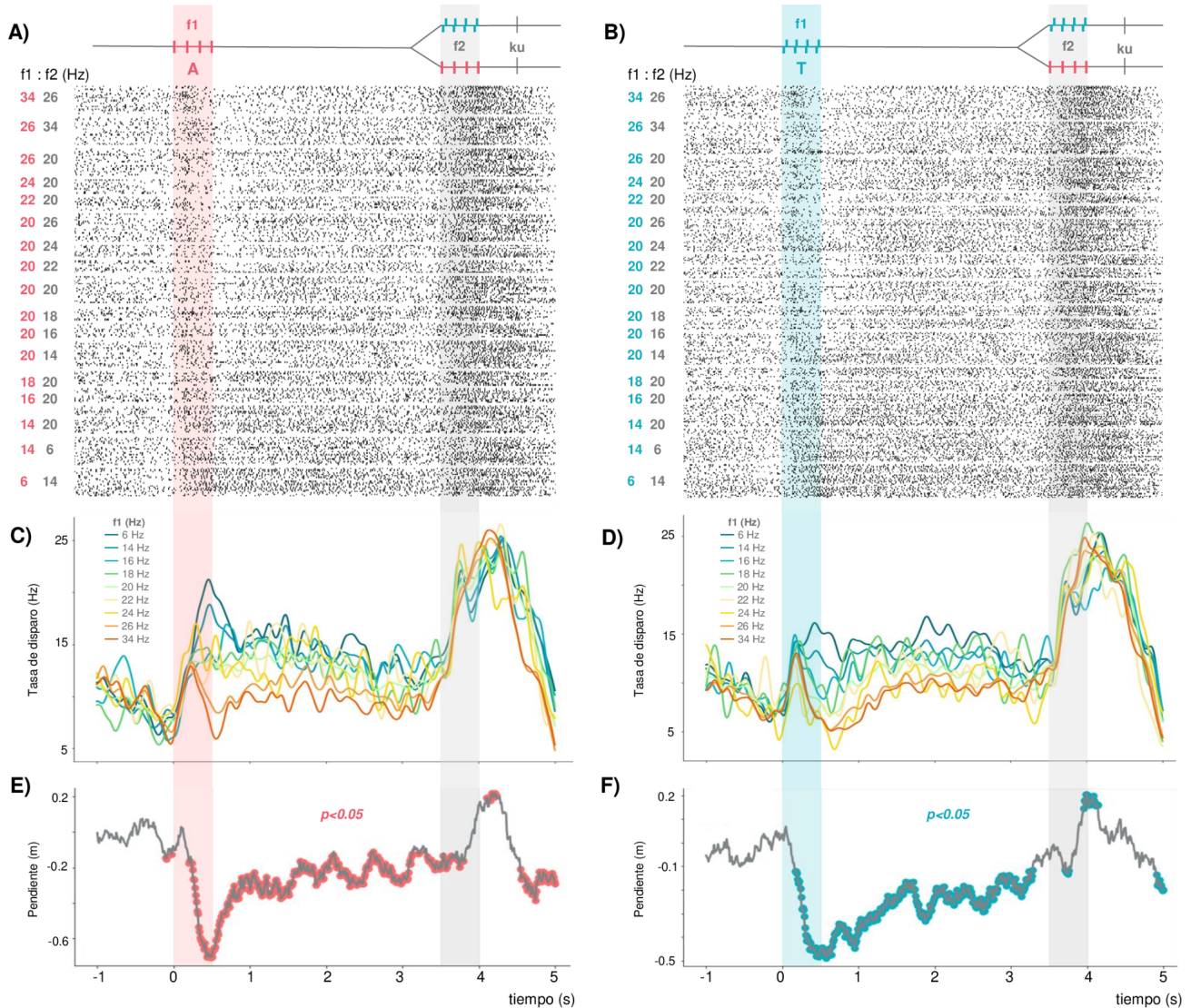


**Figura A.4.** *Mapas de calor de las espigas clasificadas.* (A) De izquierda a derecha, se muestran las formas de onda de las dos neuronas encontradas y las espigas clasificadas como ruido, mediante el método PCA + K-medias. (B) Se muestran las espigas de las tres neuronas separadas mediante el método UMAP + HDBSCAN.



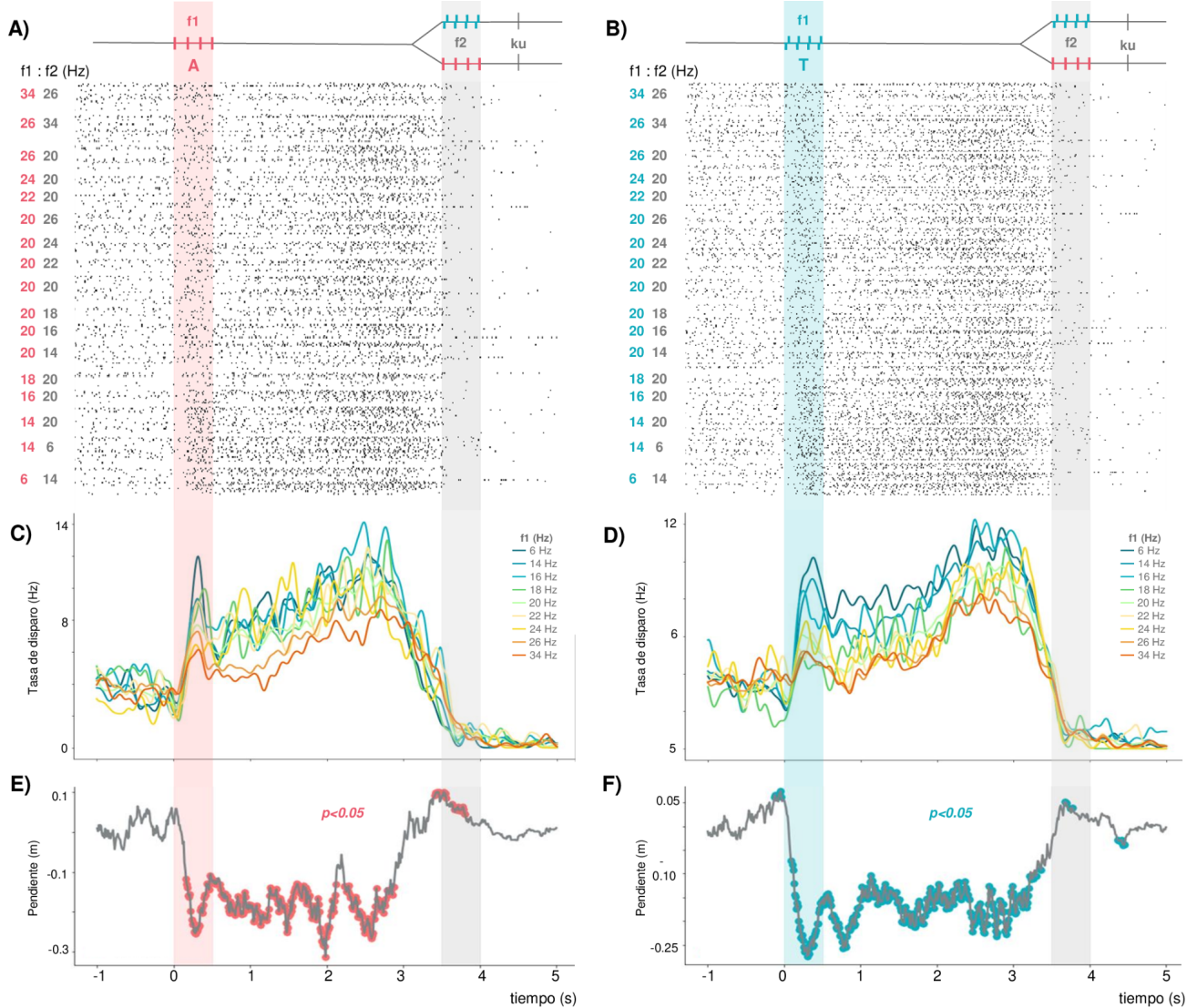
**Figura A.5.** *Neurona ejemplo de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica positiva del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo (o “delay”).* (A y B) Gráfico raster donde cada renglón representa un ensayo y cada línea representa un potencial de acción de la neurona. Se graficaron los ensayos por par de frecuencias de los estímulos (f1 [Hz] : f2 [Hz]) y se ordenaron de manera descendente en función de la frecuencia y la modalidad de f1, donde el rojo representa la modalidad acústica del estímulo y el azul la modalidad táctil. (C y D) Tasa de disparo promedio en función de la frecuencia de f1, donde cada trazo de distinto color representa una frecuencia de f1. (E y F) Valores de pendiente derivados del ajuste lineal entre la tasa de disparo y la frecuencia de f1; los círculos coloreados indican que la pendiente fue significativamente distinta a cero ( $p < 0.05$ ). (A-F) Las áreas sombreadas corresponden al momento en que se presenta el primer (rojo-acústico; azul-táctil) y segundo estímulo (gris táctil/acústico). Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de

manera positiva con respecto a  $f_1$  durante el periodo de memoria de trabajo. La sintonización (o “*tuning*”) de la neurona a la frecuencia del primer estímulo es monotónica lineal positiva y no es sensible a la modalidad de  $f_1$ , es decir, codifica la frecuencia de  $f_1$  acústico o táctil durante el periodo de “*delay*” de manera congruente.

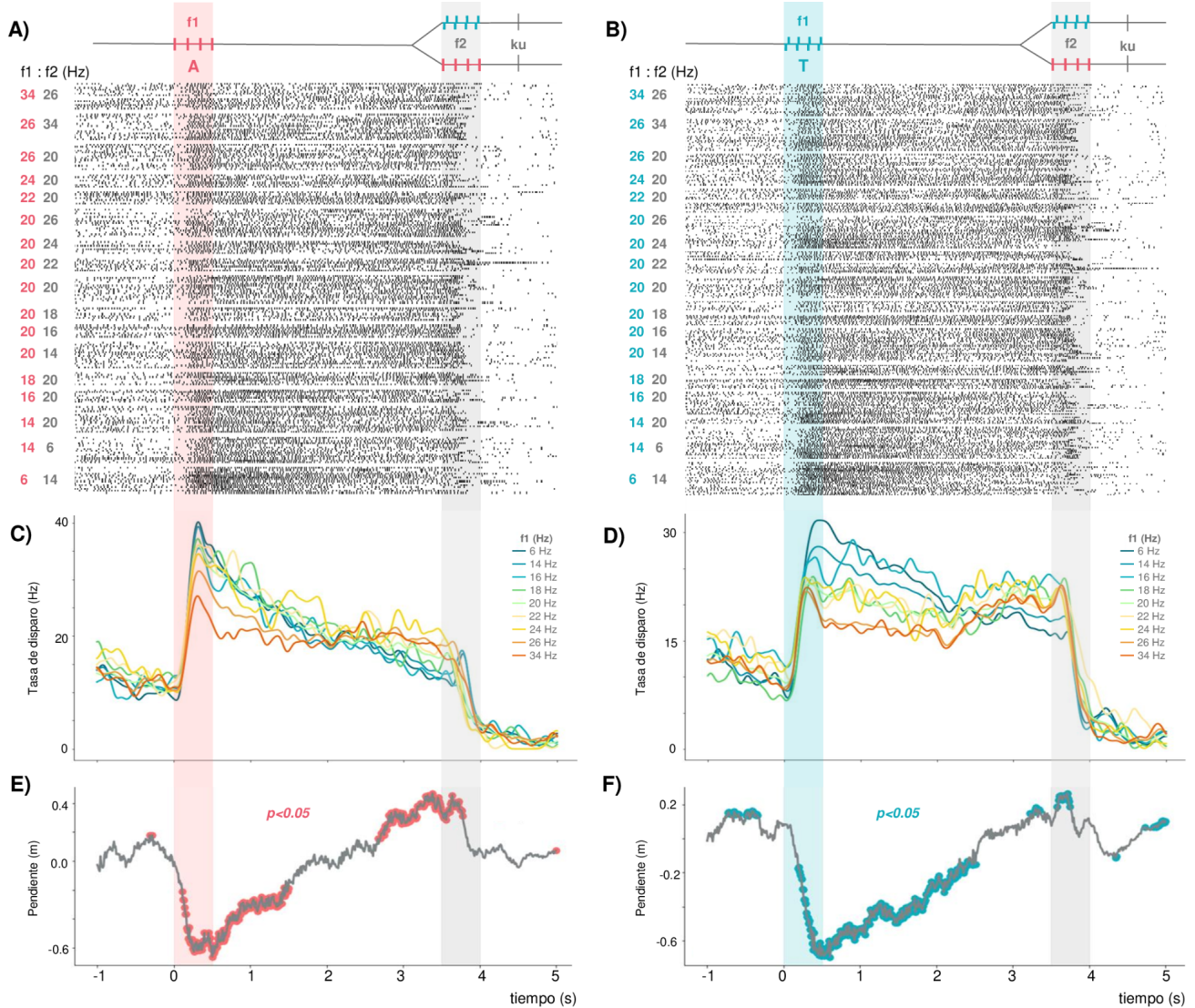


**Figura A.6.** Neurona ejemplo de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica negativa del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura A.5. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de  $f_1$  durante todo el periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de  $f_1$ , es

decir, la codificación del estímulo es congruente sin importar si este es táctil o acústico. Por ende, la sintonización de la neurona a  $f_1$  es monotónica lineal negativa bimodal.

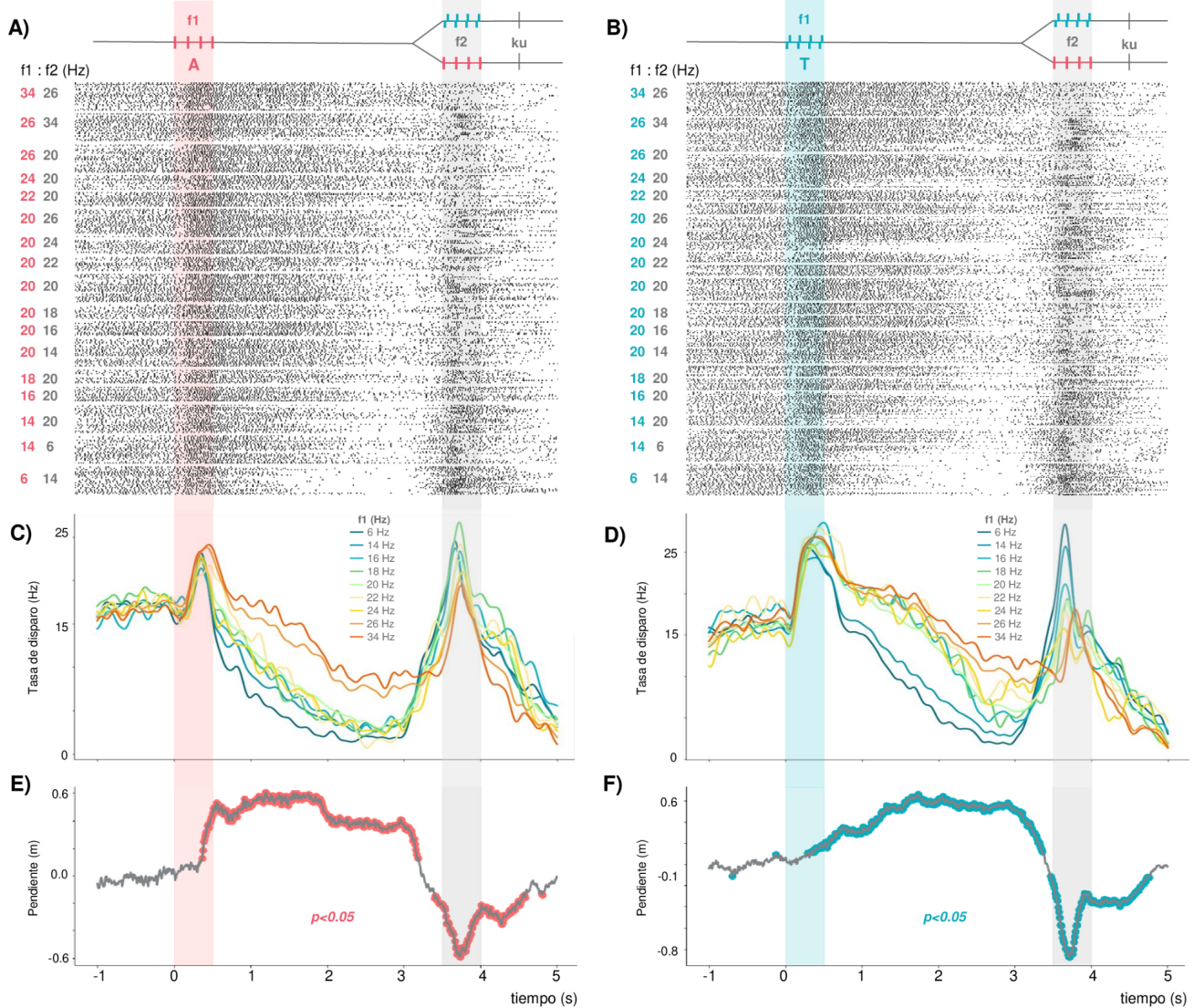


**Figura A.7.** Neurona ejemplo de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica negativa del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura A.5. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de  $f_1$  durante todo el periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de  $f_1$ , es decir, la codificación del estímulo es congruente sin importar si este es táctil o acústico. Por ende, la sintonización de la neurona a  $f_1$  es monotónica lineal negativa bimodal.



**Figura A.8.** *Neurona ejemplo de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica mezclada del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo.* Misma terminología que en la Figura A.5. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera negativa con respecto a la frecuencia de f1 durante la primera mitad del periodo de memoria de trabajo y luego cambia su sintonización a positiva al final de este periodo, justo antes de la llegada de f2. Su codificación es independientemente de la modalidad de f1, es decir, la codificación del estímulo es congruente sin importar si este es táctil o acústico. Por ende, la sintonización de la neurona a f1 es monotónica lineal bimodal mezclada.





**Figura A.9.** Neurona ejemplo de la CPD que muestra codificación bimodal monotónica positiva del estímulo durante el periodo de memoria de trabajo. Misma terminología que en la Figura A.5. Esta neurona sintoniza su tasa de disparo de manera positiva con respecto a la frecuencia de  $f_1$  durante todo el periodo de memoria de trabajo, independientemente de la modalidad de  $f_1$ , es decir, la codificación del estímulo es congruente sin importar si este es táctil o acústico. Por ende, la sintonización de la neurona a  $f_1$  es monotónica lineal positiva bimodal.

# Referencias bibliográficas

---

- Abe, M., & Hanakawa, T. (2009). Functional coupling underlying motor and cognitive functions of the dorsal premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.10.046>
- Abe, M., Hanakawa, T., Takayama, Y., Kuroki, C., Ogawa, S., & Fukuyama, H. (2007). Functional Coupling of Human Prefrontal and Premotor Areas during Cognitive Manipulation. *Journal of Neuroscience*, 27(13), 3429–3438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4273-06.2007>
- Adamos, D. A., Kosmidis, E. K., & Theophilidis, G. (2008). Performance evaluation of PCA-based spike sorting algorithms. *Computer methods and programs in biomedicine*, 91(3), 232–244. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2008.04.011>
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), R136–R140. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. En *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Balasubramaniam, R., Haegens, S., Jazayeri, M., Merchant, H., Sternad, D., & Song, J.-H. (2021). Neural Encoding and Representation of Time for Sensorimotor

- Control and Learning. *The Journal of Neuroscience*, 41(5), 866–872.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1652-20.2020>
- Bastos, A. M., Loonis, R., Kornblith, S., Lundqvist, M., & Miller, E. K. (2018). Laminar recordings in frontal cortex suggest distinct layers for maintenance and control of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(5), 1117–1122. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710323115>
- Brody, C. D., Romo, R., & Kepecs, A. (2003). Basic mechanisms for graded persistent activity: Discrete attractors, continuous attractors, and dynamic representations. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 204–211.  
[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00050-3](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00050-3)
- Burtscher, A. Y. (2012). *Length structures on manifolds with continuous Riemannian metrics*. <https://doi.org/10.48550/ARXIV.1212.6962>
- Campello, R. J. G. B., Moulavi, D., & Sander, J. (2013). Density-Based Clustering Based on Hierarchical Density Estimates. En J. Pei, V. S. Tseng, L. Cao, H. Motoda, & G. Xu (Eds.), *Advances in Knowledge Discovery and Data Mining* (Vol. 7819, pp. 160–172). Springer Berlin Heidelberg.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-642-37456-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-642-37456-2_14)
- Caro-Martín, C. R., Delgado-García, J. M., Gruart, A., & Sánchez-Campusano, R. (2018). Spike sorting based on shape, phase, and distribution features, and K-TOPS clustering with validity and error indices. *Scientific Reports*, 8(1), 17796.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-35491-4>

- Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain : a journal of neurology*, *121* (Pt 2), 253–264.  
<https://doi.org/10.1093/brain/121.2.253>
- Cauwenberghs, G. (2013). Reverse engineering the cognitive brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(39), 15512–15513.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1313114110>
- Chaisangmongkon, W., Swaminathan, S. K., Freedman, D. J., & Wang, X.-J. (2017). Computing by Robust Transience: How the Fronto-Parietal Network Performs Sequential, Category-Based Decisions. *Neuron*, *93*(6), 1504-1517.e4.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.002>
- Chen, K., Jiang, Y., Wu, Z., Zheng, N., Wang, H., & Hong, H. (2021). HTsort: Enabling Fast and Accurate Spike Sorting on Multi-Electrode Arrays. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *15*, 657151.  
<https://doi.org/10.3389/fncom.2021.65715>
- Chung, J. E., Magland, J. F., Barnett, A. H., Tolosa, V. M., Tooker, A. C., Lee, K. Y., Shah, K. G., Felix, S. H., Frank, L. M., & Greengard, L. F. (2017). A Fully Automated Approach to Spike Sorting. *Neuron*, *95*(6), 1381-1394.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.030>
- Cowley, B. R., Snyder, A. C., Acar, K., Williamson, R. C., Yu, B. M., & Smith, M. A. (2020). Slow Drift of Neural Activity as a Signature of Impulsivity in Macaque Visual and Prefrontal Cortex. *Neuron*, *108*: 1-17.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.021>

- Cunningham, J. P., & Yu, B. M. (2014). Dimensionality reduction for large-scale neural recordings. *Nature Neuroscience*, 17(11), 1500–1509.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3776>
- Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9), 415–423.  
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00197-9](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00197-9)
- Curtis, C. E., & Sprague, T. C. (2021). Persistent Activity During Working Memory From Front to Back. *Frontiers in Neural Circuits*, 15, 696060.  
<https://doi.org/10.3389/fncir.2021.696060>
- de Lafuente, V., & Romo, R. (2006). Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14266–14271.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0605826103>
- Faisal, A. A. (2009). Stochastic Simulation of Neurons, Axons, and Action Potentials. En C. Laing & G. J. Lord (Eds.), *Stochastic Methods in Neuroscience* (pp. 297–343). Oxford University Press.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199235070.003.0011>
- Foerster, O. (1936). THE MOTOR CORTEX IN MAN IN THE LIGHT OF HUGHLINGS JACKSON'S DOCTRINES. *Brain*, 59(2), 135–159.  
<https://doi.org/10.1093/brain/59.2.135>
- Fridman, E. A., Hanakawa, T., Chung, M., Hummel, F., Leiguarda, R. C., & Cohen, L. G. (2004). Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke.

- Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 4), 747–758.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awh082>
- Fukushima, J., Akao, T., Shichinohe, N., Kurkin, S., Kaneko, C. R. S., & Fukushima, K. (2011). Neuronal Activity in the Caudal Frontal Eye Fields of Monkeys during Memory-Based Smooth Pursuit Eye Movements: Comparison with the Supplementary Eye Fields. *Cerebral Cortex*, 21(8), 1910–1924.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhq261>
- Fuster, J. M., & Alexander, G. E. (1971). Neuron Activity Related to Short-Term Memory. *Science*, 173(3997), 652–654. <https://doi.org/10.1126/science.173.3997.652>
- G. S & P. C. (2019). *Tridesclous (software)*. Recuperado de <https://github.com/tridesclous/tridesclous>
- Gao, P., Trautmann, E., Yu, B., Santhanam, G., Ryu, S., Shenoy, K., & Ganguli, S. (2017). A theory of multineuronal dimensionality, dynamics and measurement [Preprint]. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/214262>
- Gershman, S. J., & Uchida, N. (2019). Believing in dopamine. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(11), 703–714. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0220-7>
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14(3), 477–485.  
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90304-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90304-6)
- Halsband, U., & Passingham, R. (1982). The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Research*, 240(2), 368–372.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90239-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90239-6)

- Hanakawa, T., Dimyan, M. A., & Hallett, M. (2008). Motor planning, imagery, and execution in the distributed motor network: a time-course study with functional MRI. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(12), 2775–2788. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn036>
- Hanakawa, T., Honda, M., Okada, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2003). Neural correlates underlying mental calculation in abacus experts: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage*, 19(2 Pt 1), 296–307. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00050-8](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00050-8)
- Hanakawa, T., Honda, M., Sawamoto, N., Okada, T., Yonekura, Y., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). The role of rostral Brodmann area 6 in mental-operation tasks: an integrative neuroimaging approach. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 12(11), 1157–1170. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.11.1157>
- Hanakawa, T., Immisch, I., Toma, K., Dimyan, M. A., Van Gelderen, P., & Hallett, M. (2003). Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *Journal of neurophysiology*, 89(2), 989–1002. <https://doi.org/10.1152/jn.00132.2002>
- Hartigan, J. A. (1975). *Clustering algorithms*. Wiley.
- Hernández, A., Nácher, V., Luna, R., Zainos, A., Lemus, L., Alvarez, M., Vázquez, Y., Camarillo, L., & Romo, R. (2010). Decoding a Perceptual Decision Process across Cortex. *Neuron*, 66(2), 300–314. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.031>

- Hernández, A., Salinas, E., García, R., & Romo, R. (1997). Discrimination in the Sense of Flutter: New Psychophysical Measurements in Monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 17(16), 6391–6400.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-16-06391.1997>
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004). Functional specialization in dorsal and ventral premotor areas. *Progress in brain research*, 143, 507–511.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43047-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43047-1)
- Jacobsen, C. F., & Nissen, H. W. (1937). Studies of cerebral function in primates. IV. The effects of frontal lobe lesions on the delayed alternation habit in monkeys. *Journal of Comparative Psychology*, 23(1), 101–112. <https://doi.org/10.1037/h0056632>
- Jun, J. & Magland, J. (2020). *Ironclust (software)*. Recuperado de <https://github.com/flatironinstitute/ironclust>
- Kamiński, J., Sullivan, S., Chung, J. M., Ross, I. B., Mamelak, A. N., & Rutishauser, U. (2017). Persistently active neurons in human medial frontal and medial temporal lobe support working memory. *Nature Neuroscience*, 20(4), 590–601.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4509>
- Kubota, K., & Niki, H. (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 34(3), 337–347.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1971.34.3.337>
- Kurita, T. (2020). Principal Component Analysis (PCA). En *Computer Vision* (pp. 1–4). Springer International Publishing.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-03243-2\\_649-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-03243-2_649-1)



- Laje, R., & Buonomano, D. V. (2013). Robust timing and motor patterns by taming chaos in recurrent neural networks. *Nature Neuroscience*, 16(7), 925–933. <https://doi.org/10.1038/nn.3405>
- Lake, B. M., Ullman, T. D., Tenenbaum, J. B., & Gershman, S. J. (2017). Building machines that learn and think like people. *Behavioral and Brain Sciences*, 40, e253. <https://doi.org/10.1017/S0140525X16001837>
- Leavitt, M. L., Mendoza-Halliday, D., & Martinez-Trujillo, J. C. (2017). Sustained Activity Encoding Working Memories: Not Fully Distributed. *Trends in Neurosciences*, 40(6), 328–346. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.04.004>
- Lee, E. K., Balasubramanian, H., Tsolias, A., Anakwe, S. U., Medalla, M., Shenoy, K. V., & Chandrasekaran, C. (2021). Non-linear dimensionality reduction on extracellular waveforms reveals cell type diversity in premotor cortex. *ELife*, 10, e67490. <https://doi.org/10.7554/eLife.67490>
- Lehky, S. R. (2010). Decoding Poisson Spike Trains by Gaussian Filtering. *Neural Computation*, 22(5), 1245–1271. <https://doi.org/10.1162/neco.2009.07-08-823>
- Lemus, L., Hernández, A., & Romo, R. (2009a). Neural codes for perceptual discrimination of acoustic flutter in the primate auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(23), 9471–9476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904066106>
- Lemus, L., Hernández, A., & Romo, R. (2009b). Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(34), 14640–14645. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907505106>

- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., & Romo, R. (2010). Do Sensory Cortices Process More than One Sensory Modality during Perceptual Judgments? *Neuron*, 67(2), 335–348. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.06.015>
- Lewicki, M. S. (1998). A review of methods for spike sorting: The detection and classification of neural action potentials. *Network: Computation in Neural Systems*, 9(4), R53–R78. [https://doi.org/10.1088/0954-898X\\_9\\_4\\_001](https://doi.org/10.1088/0954-898X_9_4_001)
- Lloyd, S. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Transactions on Information Theory*, 28(2), 129–137. <https://doi.org/10.1109/TIT.1982.1056489>
- Machens, C. K., Romo, R., & Brody, C. D. (2010). Functional, But Not Anatomical, Separation of “What” and “When” in Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(1), 350–360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3276-09.2010>
- MacKay, D. J. C. (2003). *Information theory, inference, and learning algorithms*. Cambridge University Press.
- Magland, J., Jun, J. J., Lovero, E., Morley, A. J., Hurwitz, C. L., Buccino, A. P., Garcia, S., & Barnett, A. H. (2020). SpikeForest, reproducible web-facing ground-truth validation of automated neural spike sorters. *ELife*, 9, e55167. <https://doi.org/10.7554/eLife.55167>
- Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. V., & Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, 503(7474), 78–84. <https://doi.org/10.1038/nature12742>

- Markov, N. T., Ercsey-Ravasz, M., Van Essen, D. C., Knoblauch, K., Toroczkai, Z., & Kennedy, H. (2013). Cortical High-Density Counterstream Architectures. *Science*, 342(6158), 1238406. <https://doi.org/10.1126/science.1238406>
- Markov, N. T., Ercsey-Ravasz, M. M., Ribeiro Gomes, A. R., Lamy, C., Magrou, L., Vezoli, J., Misery, P., Falchier, A., Quilodran, R., Gariel, M. A., Sallet, J., Gamanut, R., Huissoud, C., Clavagnier, S., Giroud, P., Sappey-Marinier, D., Barone, P., Dehay, C., Toroczkai, Z., ... Kennedy, H. (2014). A Weighted and Directed Interareal Connectivity Matrix for Macaque Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*, 24(1), 17–36. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs270>
- Marvel, C. L., Morgan, O. P., & Kronemer, S. I. (2019). How the motor system integrates with working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 184–194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.017>
- McInnes, L., Healy, J., & Melville, J. (2020). UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. *arXiv:1802.03426 [cs, stat]*. <http://arxiv.org/abs/1802.03426>
- Mejías, J. F., & Wang, X.-J. (2022). Mechanisms of distributed working memory in a large-scale network of macaque neocortex. *ELife*, 11, e72136. <https://doi.org/10.7554/eLife.72136>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>

- Mountcastle, V.B., Steinmetz, M.A. & Romo, R. (1990). Frequency discrimination in the sense of flutter: Psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J. Neurosci.* 10, 3032-3044.
- Murray, J. D., Bernacchia, A., Roy, N. A., Constantinidis, C., Romo, R., & Wang, X.-J. (2017). Stable population coding for working memory coexists with heterogeneous neural dynamics in prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(2), 394–399. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619449114>
- Ohbayashi, M., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2003). Conversion of Working Memory to Motor Sequence in the Monkey Premotor Cortex. *Science*, 301(5630), 233–236. <https://doi.org/10.1126/science.1084884>
- Petrides, M. (1982). Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behavioural Brain Research*, 5(4), 407–413. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(82\)90044-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(82)90044-4)
- Petrides, M. (1985). Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 23(5), 601–614. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90062-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90062-4)
- Petrides, M. (1997). Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia*, 35(7), 989–997. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00026-2)
- Quiroga, R. (2007). Spike sorting. *Scholarpedia* 2, 3583.

- Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., & Ben-Shaul, Y. (2004). Unsupervised Spike Detection and Sorting with Wavelets and Superparamagnetic Clustering. *Neural Computation*, 16(8), 1661–1687. <https://doi.org/10.1162/089976604774201631>
- Quiroga, R. Q. (2012). Spike sorting. *Current Biology*, 22(2), R45–R46. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.005>
- Rigotti, M., Barak, O., Warden, M. R., Wang, X.-J., Daw, N. D., Miller, E. K., & Fusi, S. (2013). The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature*, 497(7451), 585–590. <https://doi.org/10.1038/nature12160>
- Romo, R., & Salinas, E. (2003). Flutter Discrimination: Neural codes, perception, memory and decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 203–218. <https://doi.org/10.1038/nrn1058>
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A., & Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*, 399(6735), 470–473. <https://doi.org/10.1038/20939>
- Romo, R., Hernández, A., & Zainos, A. (2004). Neuronal Correlates of a Perceptual Decision in Ventral Premotor Cortex. *Neuron*, 41(1), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00817-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00817-1)
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., & Salinas, E. (2003). Correlated Neuronal Discharges that Increase Coding Efficiency during Perceptual Discrimination. *Neuron*, 38(4), 649–657. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00287-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00287-3)
- Rossi-Pool, R., Salinas, E., Zainos, A., Alvarez, M., Vergara, J., Parga, N., & Romo, R. (2016). Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of

- temporally structured tactile stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(49). <https://doi.org/10.1073/pnas.1618196113>
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Zizumbo, J., Vergara, J., & Romo, R. (2017). Decoding a Decision Process in the Neuronal Population of Dorsal Premotor Cortex. *Neuron*, 96(6), 1432-1446.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.023>
- Rossi-Pool, R., Zizumbo, J., Alvarez, M., Vergara, J., Zainos, A., & Romo, R. (2019). Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(15), 7523–7532. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820474116>
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1), 830–846. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050>
- Shen, L., & Alexander, G. E. (1997). Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *Journal of neurophysiology*, 77(3), 1195–1212. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.77.3.1195>
- Simon, S. R., Meunier, M., Piettre, L., Berardi, A. M., Segebarth, C. M., & Boussaoud, D. (2002). Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fMRI. *Journal of neurophysiology*, 88(4), 2047–2057. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.4.2047>

- Sohn, H., Meirhaeghe, N., Rajalingham, R., & Jazayeri, M. (2021). A Network Perspective on Sensorimotor Learning. *Trends in Neurosciences*, 44(3), 170–181. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.007>
- Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2001). Frontal Eye Field Sends Delay Activity Related to Movement, Memory, and Vision to the Superior Colliculus. *Journal of Neurophysiology*, 85(4), 1673–1685. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.4.1673>
- Stein, B. E., & Stanford, T. R. (2008). Multisensory integration: Current issues from the perspective of the single neuron. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 255–266. <https://doi.org/10.1038/nrn2331>
- Stigler, S. M. (1989). Francis Galton's Account of the Invention of Correlation. *Statistical Science*, 4(2). <https://doi.org/10.1214/ss/1177012580>
- Tenenbaum, J. (2022, Marzo 15). *What Kind of Computation Is Cognition?* [Archivo de video]. YouTube. <https://youtu.be/NsID1iM8gRw>
- Thura, D., & Cisek, P. (2014). Deliberation and Commitment in the Premotor and Primary Motor Cortex during Dynamic Decision Making. *Neuron*, 81(6), 1401–1416. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.031>
- Toni, I., Schluter, N. D., Josephs, O., Friston, K., & Passingham, R. E. (1999). Signal-, set- and movement-related activity in the human brain: an event-related fMRI study. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 9(1), 35–49. <https://doi.org/10.1093/cercor/9.1.35>
- Trautmann, E. M., Stavisky, S. D., Lahiri, S., Ames, K. C., Kaufman, M. T., O'Shea, D. J., Vyas, S., Sun, X., Ryu, S. I., Ganguli, S., & Shenoy, K. V. (2019). Accurate

- Estimation of Neural Population Dynamics without Spike Sorting. *Neuron*, 103(2), 292-308.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.003>
- Vergara, J., Rivera, N., Rossi-Pool, R., & Romo, R. (2016). A Neural Parametric Code for Storing Information of More than One Sensory Modality in Working Memory. *Neuron*, 89(1), 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.026>
- Wang, X.-J. (2020). Macroscopic gradients of synaptic excitation and inhibition in the neocortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 21(3), 169–178. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0262-x>
- Wärnberg, E., & Kumar, A. (2019). Perturbing low dimensional activity manifolds in spiking neuronal networks. *PLOS Computational Biology*, 15(5), e1007074. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007074>
- Wise, S. P., Weinrich, M., & Mauritz, K.-H. (1986). Movement-related activity in the premotor cortex of rhesus macaques. En *Progress in Brain Research* (Vol. 64, pp. 117–131). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63407-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63407-X)
- Wu, C. W., Bichot, N. P., & Kaas, J. H. (2000). Converging evidence from microstimulation, architecture, and connections for multiple motor areas in the frontal and cingulate cortex of prosimian primates. *The Journal of comparative neurology*, 423(1), 140–177. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000717\)423:1](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000717)423:1)
- Yger, P., Spampinato, G. L., Esposito, E., Lefebvre, B., Deny, S., Gardella, C., Stimberg, M., Jetter, F., Zeck, G., Picaud, S., Duebel, J., & Marre, O. (2018). A spike sorting toolbox for up to thousands of electrodes validated with ground truth recordings in vitro and in vivo. *ELife*, 7, e34518. <https://doi.org/10.7554/eLife.34518>



Zhou, Y. D., & Fuster, J. M. (1996). Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(19), 10533–10537.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.19.10533>



## Agradecimientos

Agradezco al Dr. Román Rossi-Pool por las enseñanzas, el apoyo y la guía que me brindó durante estos dos años de arduo trabajo. Este proyecto no sería posible sin su soporte.

Asimismo, reconozco y agradezco al Dr. Ranulfo Romo por el diseño de la tarea cognitiva base de este proyecto. Al Dr. José Vergara por el entrenamiento de los primates en la tarea y la realización de los registros electrofisiológicos. También, al Dr. Antonio Zainos, Ing. Héctor Díaz y al Dr. Manuel Álvarez por la realización de las sesiones de registro. Su aporte fue esencial para llevar a cabo este proyecto de tesis.

Finalmente, agradezco al Dr. Lucas Bayones, Mtro. Sergio Parra, Lic. Gabriel Díaz, Lic. José Carlos Barreras y al Lic. Sebastián Pujalte por apoyarme en la revisión del análisis y del reporte de los resultados de este proyecto. Así como por permitirme discutir con ellos acerca de la ciencia detrás de mi trabajo.

