



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

Instituto de Neurobiología

Campus Juriquilla

**“Actividad cortical asociada a la percepción de estímulos
temporales en primates”**

Tesis que para optar por el grado de:

Doctor en Ciencias

Presenta:

M. en C, Otto Braulio García Garibay

Tutor principal:

Dr. Víctor de Lafuente Flores – Instituto de Neurobiología, UNAM

Comité tutor:

Dr. Hugo Merchant Nancy – Instituto de Neurobiología, UNAM

Dr. Ranulfo Romo Trujillo – Instituto de Fisiología Celular, UNAM

Santiago de Querétaro, Marzo de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. José Ramón Eguibar Cuenca.
Secretario: Dr. Víctor Hugo de Lafuente Flores
Vocal: Dr. Gerardo Rojas Piloni
Vocal: Dr. Ranier Gutiérrez Mendoza
Vocal: Dr. Luis Alonso Lemus Sandoval

RESUMEN

La percepción del tiempo por parte de la especie humana es subjetiva. Generalmente está ligada a la ejecución motora, sin embargo existe una representación cognitiva del tiempo. Creamos una tarea en la que se tuvieron que hacer estimaciones de intervalos con la condición de no realizar movimientos para mejorar la precisión. La tarea fue evaluada con humanos y comparada con monos *Rhesus*. El desempeño de ambas especies es similar, lo que sugiere un mecanismo común entre ambas especies. Además de ello realizamos registros electrofisiológicos de la actividad cortical en los monos *Rhesus*. Los registros sugieren que: las regiones rostrales del cerebro guardan una representación del tiempo, mientras que las más caudales además guardan información de otros parámetros de la tarea.

SUMMARY

Time perception by humans is subjective. It is usually linked to motor execution, however there is a cognitive representation of time. We created a task in which we had to make intervals' estimation with the condition of not performing movements to improve accuracy. The task was evaluated with humans and compared with *Rhesus* monkeys. The performance of both species is similar, suggesting a common mechanism between both species. In addition, we performed electrophysiological recordings of cortical activity in *Rhesus* monkeys. These recordings suggest that: rostral regions of the brain keep a representation of time, while the more caudal regions also keep information of other parameters of the task.

*Para mi hijo Saúl, alias
"el fósil".*

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor principal: Dr. Víctor Hugo de Lafuente, por todas las enseñanzas y la orientación brindada.

Al Dr. Hugo Merchant Nancy por el apoyo brindado a lo largo del doctorado.

Al Dr. Ranulfo Romo por sus comentarios y consejos respecto a nuestros experimentos.

Agradezco a todos los compañeros del laboratorio:

- M. en C. Eduardo Rojas Hortelano.
- M. en C. Raúl Hernández Pérez.
- M. en C. Jaime Daniel Cadena Valencia.

Por todo el apoyo técnico prestado agradezco al M. en C. Edgar Bolaños Aquino, Técnico Académico del Laboratorio de Sistemas Sensoriales y Planeación Motora, UNAM-INB campus Juriquilla.

Agradezco en especial a la MVZ Yesenia Guadalupe Contreras Magallanes y a la Maestra Patricia Garibay Dávila por la asesoría prestada en la elaboración de este documento.

ÍNDICE

RESUMEN	3
SUMMARY	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	6
I. INTRODUCCIÓN	8
II. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivos parte 1	12
2.2 Objetivos parte 2	12
III. MATERIALES Y MÉTODOS	14
3.1 METODOLOGÍA PARTE 1	14
3.1.1 Paradigma conductual	14
3.1.2 Equipos y aparatos	16
3.1.3 Programas de captura, evaluación y análisis de la conducta	16
3.1.4 Entrenamiento de los animales	16
3.1.5 Modelo de estimación temporal propuesto	19
3.1.6 Representación del modelo propuesto con la TRC	21
3.1.7 Método de ajuste	24
3.2 METODOLOGÍA PARTE 2	25
3.2.1 Comité de bioética	25
3.2.2 Implante sobre el cráneo	26
3.2.3 Fijación de la vista	26
3.2.4 Implantación de la cámara de registro	27
3.2.5 Registros electrofisiológicos	28
3.2.6 Pre-procesamiento de las señales	29
3.2.7 Construcción de las densidades de espigas	30
3.2.8 Identificación de neuronas que oscilan o tienen preferencia espacial durante el periodo de continuación	30
3.2.9 Electromiografía de superficie	32
3.3.0 Estadística	32
IV. RESULTADOS	33
4.1 RESULTADOS PARTE 1	33
4.1.1 La tendencia central se preserva en ambas especies	33
4.1.2 La variabilidad en las respuestas crece en función del tiempo transcurrido	34
4.1.3 Desempeño de sujetos humanos y de monos <i>Rhesus</i>	35
4.1.4 Tiempos de reacción y tiempos de movimiento	37
4.1.5 La precisión decae cuando no se segmentan los intervalos (sujetos humanos)	38
4.1.6 Análisis de las trayectorias de respuesta	39
4.1.7 Ajustes del desempeño de los sujetos con el modelo propuesto	40
4.2 RESULTADOS PARTE 2	47
4.2.1 Las neuronas de SMA mantienen el ritmo impuesto durante el PC	47

4.2.2 Las neuronas de la corteza parietal tienen una representación espacial y temporal de la tarea	52
4.2.3 En el área visual 4 (V4) las neuronas representan el lado y el ritmo de la TRC	54
4.2.4 Resumen de los registros electrofisiológicos.....	56
4.2.5 La EMG demuestra que no hay actividad muscular asociada el ritmo durante el PC	57
V. DISCUSIÓN	58
5.1 DISCUSIÓN PARTE 1	58
5.2 DISCUSIÓN PARTE 2	61
VI. CONCLUSIONES	64
6.1 PARTE 1	64
6.2 PARTE 2	64
VII. FUTURAS INVESTIGACIONES.....	65
VIII. LITERATURA CITADA.....	67
IX. APÉNDICE.....	72
9.1 APÉNDICE “A”	72
9.2 APÉNDICE “B”	77
9.3 APÉNDICE “C”	80
9.4 APÉNDICE “D”	82
9.5 APÉNDICE “E”	84
9.6 APÉNDICE “F”	86
9.7 APÉNDICE “G”	88

I. INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista evolutivo, los organismos requieren responder eventos externos para sobrevivir: comenzando por detectar y predecir el ciclo del día y de la noche (inclusive las estaciones del año) hasta generar planes motores oportunos para cubrir necesidades primarias como la alimentación y el combate. Además, los seres humanos podemos realizar actividades muy complejas, por ejemplo: la ejecución musical, la danza y el habla. Todas estas acciones requieren de una coordinación motriz exquisita y de una buena sincronía con el entorno (Buhusi y Meck, 2005; Grondin, 2010; Mauk y Buonomano, 2004).

Poco se sabe acerca de los mecanismos neuronales subyacentes a la percepción del tiempo en el orden de los cientos de milisegundos y los escasos segundos (Merchant y cols., 2013a; Merchant y de Lafuente, 2014); sin embargo, en estudios conductuales con distintas especies animales, se observa que existen tres características que ocurren cuando se indica a un sujeto que estime un intervalo de tiempo:

La primera de estas características es la llamada “propiedad escalar”. Consiste en una relación constante entre la variabilidad de las estimaciones y la magnitud del intervalo que se va a estimar (Getty, 1975; Gibbon y cols., 1997; Killeen y Weiss, 1987; Laje y cols., 2011; Merchant y cols., 2008; Zarco y cols., 2009).

La segunda es la tendencia central de la estimación temporal, que describe un acotamiento en las estimaciones de intervalos de tiempo cuando éstos se presentan dentro de un rango o contexto. Por ejemplo, si el rango va de 1 a 2 segundos, lo más probable es que los más cortos se hagan mayores a un segundo y los más largos se hagan menores a dos segundos (Ciccini y cols., 2011; Jazayeri y Shadlen, 2010).

Por último, existen evidencias psicofísicas que muestran una reducción en la variabilidad de las estimaciones al segmentar un intervalo largo en varios más pequeños (Fetterman y Killeen, 1990).

El hecho de encontrar diferentes paradigmas conductuales y en varias especies de mamíferos las características comunes antes mencionadas (Merchant y de Lafuente, 2014), sugiere la existencia de un mecanismo común para cuantificar el tiempo.

Este mecanismo debe ser generalizable, sin importar el contexto o la modalidad sensorial de donde provengan los estímulos pues se ha observado transferencia de las

habilidades adquiridas por una modalidad sensorial a otras modalidades. Por ejemplo, supongamos que si se presenta un intervalo limitado por dos tonos y los sujetos lo reproducen e incrementan su precisión, el aprendizaje se conserva aunque ahora los intervalos sean delimitados por estímulos visuales (Bartolo y Merchant, 2009; Bartolo y cols., 2014; Coull y cols., 2012; Rao y cols., 2001). Sin embargo, este mecanismo no ha sido descrito de manera precisa y las evidencias actuales conducen a que la percepción del tiempo es resultado de una propiedad emergente de la interacción entre diferentes áreas del cerebro, tanto corticales como subcorticales (Merchant y cols., 2013a; Merchant y de Lafuente, 2014).

Entre las principales áreas que participan en la percepción y producción de intervalos de tiempo y patrones rítmicos, se encuentra a la corteza premotora medial con sus regiones rostral y caudal, premotora suplementaria y motora suplementaria, respectivamente (Matsuzaka y cols., 1992). Asimismo, se han encontrado señales relativas al tiempo en la corteza prefrontal (Brody et al., 2003; Lewis and Miall, 2003a, 2003b, 2006a, 2006b; Xu et al., 2014; Yumoto et al., 2011), en la corteza intraparietal lateral (Leon y Shadlen, 2003; Schneider y Ghose, 2012) y en estructuras subcorticales como el estriado y el putamen (Coull y cols., 2012, Bartolo y cols., 2014). Un detalle técnico importante a considerar es que, generalmente, las tareas de estimación temporal requieren que los sujetos reproduzcan activamente los intervalos y por lo tanto, existe un componente motor asociado; dando lugar a que las señales registradas en la mayoría de las veces estén “contaminadas” y sea difícil distinguir entre sus componentes temporal y motor (Grondin, 2010).

Se debe considerar que las herramientas para medir el tiempo, cuantifican también movimiento. Por ejemplo, un reloj en el que las manecillas nos informan la hora del día mediante un código preestablecido. En este caso, la cuerda del reloj almacena energía cinética que impulsa el mecanismo, así que la idea de “tiempo” es simplemente una interpretación del movimiento que ocurre en dicho mecanismo. Por esta causa se complica definir el tiempo porque normalmente se encuentra ligado a cambios de posición de algo dentro de un espacio multidimensional; si esto lo aplicamos a las funciones cognitivas superiores, nos podremos dar cuenta que al medirse un intervalo y reportarse mediante algún movimiento, estamos replicando el problema del mecanismo de relojería.

El problema se vuelve más complejo si se piensa en patrones rítmicos donde en sí un ritmo se puede definir como una sucesión de intervalos cuyas magnitudes son

similares o bien, son múltiplos entre sí. El reporte de un ritmo, por ejemplo mediante tamborileo de una extremidad o *tapping*, estaría íntimamente relacionado a la ejecución motora (Merchant y cols., 2011).

En el análisis de registros electrofisiológicos en primates no humanos en la corteza premotora medial (Merchant y cols., 2011; Merchant y cols., 2013b) y en estructuras subcorticales (Bartolo y cols., 2014) en el que los animales realizan *tapping*, guiado en una primera etapa por un estímulo sensorial y en una segunda etapa por generación interna (Zarco y cols., 2009) demuestran que las señales en este caso están asociadas a las pausas entre los movimientos estereotipados (Donnet y cols., 2013), siendo esto un hallazgo contundente que demuestra la existencia de una segregación entre la ejecución motora y la estimación temporal.

Lo anterior implica que, existen procesos neuronales que coordinan los movimientos en el tiempo y que ocurren durante la preparación de un movimiento. Sin embargo, dada la conectividad que tiene la corteza premotora medial con la médula espinal (Dum and Strick, 2005) estas señales podrían estar modulando la actividad de generadores centrales de patrones porque finalmente los animales realizan una conducta motora cíclica y estereotipada. Otro resultado contundente acerca de esta coyuntura entre señales neuronales y movimientos rítmicos es el hecho de que, cuando los animales realizan el *tapping* con la guía del estímulo sensorial, las modulaciones se alinean en el tiempo con el movimiento, más no con el estímulo (Pérez y cols., 2013).

En nuestro grupo de trabajo se decidió crear un paradigma que disociara conductualmente el movimiento y la estimación temporal, donde el reto fue tener un reporte de la precisión al generar un ritmo para verificar que la estrategia de los sujetos fuera la adecuada.

A continuación, se describe brevemente el paradigma que llamaremos *Tarea de Ritmo Cognitivo (TRC)* en el que los sujetos observaron en una pantalla un círculo cuya posición alternaba entre izquierda y derecha, siguiendo determinado *tempo* donde se establecen varios intervalos durante el periodo de sincronización (PS); en el periodo de continuación (PC) el estímulo desaparecía y los participantes debían imaginar la alternancia de posición sin realizar ningún movimiento, reproduciendo cognitivamente el *tempo* impuesto.

Para saber si los sujetos habían generado el ritmo adecuadamente, después de algunos intervalos durante el PC (de uno hasta seis), una señal visual les indicaba que debían señalar de qué lado estaría el estímulo si éste hubiese continuado. Esperando como resultado de si el ritmo había sido mantenido adecuadamente a lo largo de varios ensayos, el porcentaje de aciertos debía alejarse del nivel del azar. De este modo, el reporte motor ocurre en otra época del paradigma, una vez que el ritmo deja de generarse.

La primera parte de este trabajo es el análisis de la conducta en dos especies de primates (dos monos *Rhesus* y veinticuatro sujetos humanos), además del análisis de ciertas constantes psicofísicas mediante un modelo probabilístico (García-Garibay y de Lafuente, 2016).

La segunda parte del estudio describe el análisis de los registros electrofisiológicos que realizamos en dos monos *Rhesus (Maccaca mulata)* en las siguientes áreas corticales: a) Dos hemisferios: corteza motora suplementaria: SMA; corteza premotora suplementaria: preSMA; área intraparietal lateral: LIP; área intraparietal medial: MIP; corteza visual cuatro: V4; y b) un hemisferio: corteza prefrontal dorsolateral: DLPFC. Es importante mencionar que las abreviaciones derivan de sus siglas en inglés, y se usarán en este texto porque la mayoría de la literatura científica y bases de datos en línea se utilizan (apéndice A).

La población de unidades registradas es muy diversa en cuanto a la modulación de su tasa de disparo mientras el animal ejecuta la tarea, en el que todas ellas serán clasificadas y analizadas. Sin embargo, a lo largo de esta investigación, se encontraron dos poblaciones importantes de neuronas: la primera incrementa y disminuye su tasa de disparo, repitiéndose cada ciclo dentro del intervalo que demarca el ritmo impuesto; la segunda población lo hace con ciclos que duran el doble de tiempo que el intervalo blanco, representando claramente la información espacial que los animales deben guardar para poder responder la tarea prediciendo correctamente el lado donde está el estímulo.

Estas dos clases de neuronas, aunque no son las únicas que observamos, se creen que reflejan toda la información que el animal utiliza para resolver la tarea y para entender como ocurre mejor el procesamiento cortical del tiempo.

Durante este trabajo se descubrió que los primates no humanos son capaces de generar ritmos cognitivos y que el análisis de la conducta mostró resultados muy similares

a los obtenidos con sujetos humanos teniendo que en ambas especies se replican la tendencia central y la propiedad escalar.

De la electrofisiología se infiere que las mismas áreas que guardan la información temporal en presencia de actos motores, también participan en la ausencia de éstos. Lo cual nos ha hecho pensar que los circuitos motores, y los que representan el tiempo, son los mismos y además se cree que la estimación temporal es un tipo de imaginaria motora, apoyando así la teoría de la unión motora – estimación temporal (*motor link timing theory*, Cassenti, 2011).

II. OBJETIVOS.

Antes de continuar con esta explicación, es pertinente aclarar que esta investigación es de tipo descriptivo, por lo tanto no manejamos hipótesis.

2.1 Objetivos (parte 1).

- Determinar si los monos Rhesus son capaces de formar una representación abstracta de los intervalos de tiempo.
- Determinar las diferencias y similitudes durante la solución de la TRC entre los monos Rhesus y los humanos.
- Generar un modelo matemático que explique el fenómeno observado.
- Determinar si existen mecanismos similares entre especies y ante distintas modalidades de estimación temporal: segmentado (explícito) y continuo (implícito).

2.2 Objetivos (parte 2).

- En los monos Rhesus entrenados para resolver la TRC de dos opciones, registrar distintas áreas corticales implicadas en tareas de ritmo:
 - a) Áreas motoras suplementaria y presuplementaria (SMA y preSMA respectivamente por sus siglas en inglés).
 - b) Corteza de los bancos lateral y medial del surco intraparietal (LIP y MIP respectivamente por sus siglas en inglés).
 - c) Corteza visual 4 (V4).

d) Corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC por sus siglas en ingles).

- Analizar si las neuronas registradas explican durante el PC un rastro del ritmo que el animal debe estar generando.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Metodología parte 1

3.1.1 Paradigma conductual

Se desarrolló una tarea de percepción de ritmos, que fue probada con dos monos *Rhesus* y veinticuatro sujetos humanos (siete varones; edad promedio y desviación estándar: 25 ± 4.1 años). Se muestra un diagrama de la tarea en la figura 1.

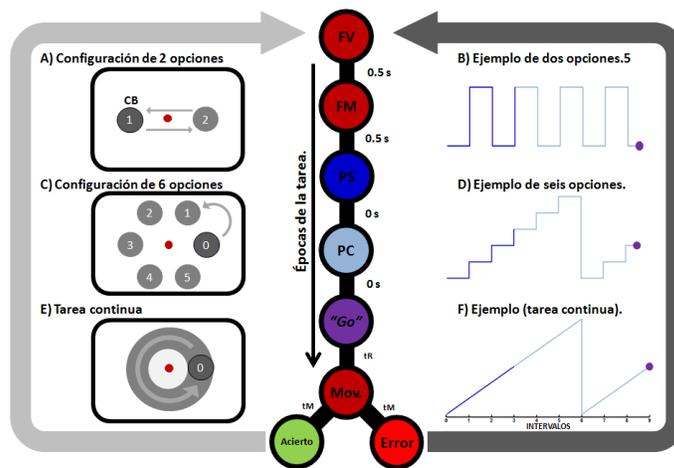


Figura 1: El esquema representa el flujo de eventos dentro de cada ensayo de la Tarea de Ritmo Cognitivo (TRC). De arriba, y siguiendo la flecha negra, están los eventos de la tarea. Primero, los sujetos fijaban su mirada (FV, círculo rojo oscuro), después de 0.5 s se comenzó la fijación manual (FM, círculo rojo oscuro). Tras un tiempo (0.5 s) se empezaba el periodo de sincronización (PS, azul) seguido por el de continuación (PC, azul claro). Cuando ocurría la señal "Go" (morado) los sujetos reaccionaban (tR, tiempo de reacción) e iniciaban el movimiento para responder (Mov., círculo rojo oscuro). Después del tiempo de movimiento (tM) el ensayo terminaba cuando la respuesta era recibida. Para los monos los aciertos fueron recompensados con agua o jugo (círculo verde) y los humanos recibían retroalimentación visual y se contaban los aciertos para el pago monetario (50 centavos de pesos mexicanos por cada acierto). La flecha gris oscura que se origina en las respuestas incorrectas (círculo rojo) representa el periodo de tiempo interensayo de mayor duración respecto al interensayo de las respuestas correctas (flecha gris clara). Los paneles A, C y E representan las distintas configuraciones de la tarea 2, 6 opciones o continua respectivamente y en los paneles B, D y F aparece un ejemplo de ensayo de cada configuración. La posición de inicio del PS era tomada al azar de las probables posiciones. La duración de los intervalos (0.5, 0.75 y 1 s), y el número de los mismos dentro del PS o el PC fueron elegidos de manera pseudoaleatoria. B). Tarea de dos opciones, arriba significa lado derecho y abajo lado izquierdo. D). Las seis posiciones están representadas como una escalera. F). El desplazamiento continuo alrededor de una circunferencia está representado como una rampa. Para los tres paneles el color azul oscuro representa el PS y el azul claro el PC.

Los sujetos debían de mirar un círculo rojo que aparecía en la pantalla de un monitor, fijando su vista en el objeto (círculo de fijación visual, FV; diámetro: 2° de ángulo visual); posteriormente, colocaban la mano derecha sobre la pantalla (monos) o el puntero del ratón (humanos) en un círculo blanco de fijación manual (círculo de fijación manual, FM; diámetro: 10° de ángulo visual) que aparecía en el centro de la pantalla. Transcurrido medio segundo (0.5 s) se presentaba un círculo que cambiaba de posición en la pantalla (círculo blanco, CB; 12° de diámetro). Este círculo permanecía en una posición determinada en un periodo de tiempo que, dentro de cada ensayo era elegido entre 0.5, 0.75 y 1 segundo y posteriormente, cambiaba de posición, haciéndolo así tres veces (periodo de sincronización, PS), marcando un patrón de movimiento que para los monos y los humanos era una alternancia entre el lado derecho y el lado izquierdo de la pantalla (10° de excentricidad). Para los humanos y uno de los monos se utilizó una configuración en la que el círculo se movía alrededor del centro de la pantalla en 6 posiciones y podía hacerlo en el sentido de las manecillas del reloj o al revés. Otra configuración que se usó era un contorno alrededor del centro de la pantalla. Sin embargo, esto solo fue probado con los humanos.

Después, desaparecía el círculo y los sujetos debían reproducir en su mente el patrón rítmico – espacial que se les había impuesto (periodo de continuación, PC) y, se pidió a los sujetos humanos que evitaran utilizar estrategias motoras como balancearse rítmicamente o mover una extremidad.

Repentinamente, y a la mitad de alguno de los intervalos de tiempo, el FV desaparecía o bien cambiaba de color indicando a los sujetos que debían responder (señal “Go”). De esta manera, los monos tocaban el lado de la pantalla donde ellos creían que el círculo debía de estar y los humanos movían el ratón de la computadora y hacían “click” sobre la posición que a su juicio era la correcta (en este caso se guardó y se analizaron las trayectorias del puntero en el momento de responder). Para un ensayo correcto se daba una recompensa (agua o jugo de fruta, en el caso de los monos) y retroalimentación haciendo aparecer el círculo en la pantalla pintado de verde durante 500 milisegundos (recibiendo 50 centavos de pesos mexicanos por cada ensayo correcto, en los humanos). Los errores no eran recompensados y a éstos les continuaba un periodo inter – ensayo un poco más largo (> 3 segundos) que el normal (> 1.5 segundos).

3.1.2 Equipos y aparatos

Se pidió que a los sujetos humanos se sentaran cómodamente en una silla frente a una mesa que tenía el monitor de una computadora (60 Hz). El cuarto estaba bien iluminado y libre de ruidos u otros distractores, y su temperatura se mantuvo a 23° C. Los sujetos utilizaban el ratón de la computadora para resolver el paradigma. Se pidió a los sujetos que fijaran la vista y no realizaran ninguna estrategia motora para resolver la tarea. Es importante destacar que las trayectorias del ratón en el momento que los sujetos emitían su respuesta fueron grabadas y analizadas.

En el caso de los monos, la conducta requirió más control. Para evitar que movieran la vista se utilizó un aparato para rastrear la posición de los ojos (*Eye-Trac*® 6, *Applied Science Laboratories*). Además, los movimientos de la cabeza fueron restringidos mediante la implantación de tres postes de titanio sobre el cráneo de los animales. De este modo, se fijaba la cabeza a un anillo de aluminio y, éste a su vez a la silla en la que el mono estaba sentado. Los monos utilizaron su mano derecha para resolver la tarea, interactuando con una pantalla táctil (*Elo Touch*®). Para el procesamiento de los datos se usó *Matlab*® versión R2011b (*The Mathworks*™).

3.1.3 Programas de captura, evaluación y análisis de la conducta

La tarea que se les presentó a los humanos fue programada, utilizando *Matlab*® versión R2011b (*The Mathworks*™) y una librería de funciones para crear experimentos psicofísicos (*The Psycho toolbox*, Brainard, 1997). En el caso de los monos, se programó la tarea usando el software EXPO (versión 1.5.11, Rob Dotson; 2011) para establecer la interfase entre la pantalla táctil que los monos ocuparon y la computadora que presentaba la tarea, se convirtió la posición de la pantalla táctil en una señal analógica de 2 canales, utilizando una tarjeta digitalizadora (USB 12-Bit DAQ Device, *Measuring computing*®) y una rutina computacional programada en el laboratorio. La señal del equipo rastreador de la posición de los ojos (*Eye-Trac*® 6, *Applied Science Laboratories*) fue recibida por la computadora que controlaba la conducta para poder abortar ensayos en los que se perdiera la fijación visual.

3.1.4 Entrenamiento de los animales

Se utilizó como método de aprendizaje el condicionamiento operante con aproximaciones sucesivas (Skinner, 1974). Las conductas deseadas eran seguidas de una

recompensa que consistía en cinco gotas (250 μ L) de agua o de jugo. Cabe señalar que los animales eran entrenados a la misma hora todos los días y durante las sesiones de entrenamiento se les permitía ingerir todos los líquidos que requirieran en un esfuerzo por minimizar el estrés.

A continuación, se detallarán las diferentes aproximaciones que se hicieron para modelar la conducta de los animales:

1. El primer paso fue sentar a los monos en su silla para primates. Mientras los animales permanecían sentados les ofrecíamos con una jeringa de 20 mL agua o jugo. De esta manera, en unos días (5 - 10 días), el animal se sentaba en su silla oponiendo mínima resistencia, ya que relacionaba la ingesta de líquidos con el horario y la condición (estar sentado en la silla).

Esto se realizó cinco días a la semana, los otros dos días, los animales tenían libre acceso a los líquidos.

2. Después se enseñó a los monos a tocar la pantalla táctil. Para ello se les permitió explorar pasivamente la mesa de registro y cuando tocaban la pantalla recibían recompensa por un tubo que estaba sujeto a la silla y apuntado hacia la boca del animal. De este modo, los animales fueron entrenados a tocar la pantalla cada vez que requirieran líquidos. Se permitió a los animales permanecer en el cuarto de registro bebiendo hasta que estuvieran saciados (alrededor de 4 horas). El animal retornaba a su jaula una vez que permanecía 30 minutos sin ingerir líquidos.

3. El tercer paso fue enseñar al animal a tocar un círculo central (CC) en la pantalla. Para ello, solo se daba reforzador cuando el animal tocaba el CC. Una vez que lo aprendió, se comenzó a dejar un intervalo de retardo entre que tocara el CC y recibiera recompensa, de tal forma que el animal aprendió a mantener la mano fija por al menos tres segundos.

4. Posterior a ello, se dedicaron algunas sesiones a una tarea en que consistió posteriormente a mantener la mano en el CC durante 500 ms, aparecía un segundo círculo (círculo blanco, CB) a la derecha o a la izquierda de la pantalla, y el mono debía mantener la mano en el CC, ignorando la presencia del CB hasta que el CC desaparecía y entonces el CB permanecía. Si el mono tocaba este último, recibía reforzador.

5. Cuando los animales se desempeñaron bien en esa tarea, se empezó a alternar la posición del CB mientras los monos mantenían la mano fija en el CC. Los monos debían esperar que desapareciera el CC (señal "go") y en ese momento tocar el CB. La alternancia del estímulo marcaba un ritmo, ya que se mantenía de cada lado durante 750 ms y la señal "go" llegaba a la mitad (375 ms) del cuarto o quinto intervalo.

6. Para enseñar a los monos a seguir el ritmo en ausencia de información visual, se usó de acuerdo al desempeño de los animales, alguna de las siguientes estrategias:

a) Tras 3 intervalos marcados con el CB, se disminuía el contraste entre el CB y el fondo de la pantalla; así los animales contaban con una señal visual más débil y debían obedecer a sus predicciones calculando los intervalos de tiempo.

b) Después de 3 intervalos en los que se presentaba el CB, solo en algunos ensayos se retiraba el siguiente intervalo y se hacía que la señal "go" llegara en el cuarto o quinto intervalo. Los animales tocaban en el lugar de la pantalla en el que ellos predecían que estaría el CB. Esto lo se hacía solo en algunos intervalos y la probabilidad de que este tipo de ensayos se iba incrementando conforme el porcentaje de respuestas correctas era mayor.

Mediante estas dos estrategias se logró que los animales contestaran correctamente (> 80% de respuestas correctas) al menos uno o dos intervalos del periodo de continuación memoria. Cabe señalar que éste fue el periodo crítico del entrenamiento pues los animales debían predecir la posición del círculo blanco.

7. En una siguiente etapa se aumentó los intervalos de memoria, siempre por pares, para no sesgar el número de respuestas correctas a un lado de la pantalla.

Una vez que la conducta tenía un desempeño estable (que no hubiera diferencias significativas notorias entre una sesión y otra durante al menos 3 semanas, se procedió a la implantación de postes de titanio y a colocar el círculo de fijación visual rojo (FV). Para entrenar a los animales a mantener la vista fija en el círculo central se utilizó una tarea "center out" que consistía en colocar el FV y solo si la

vista estaba fija en él, colocábamos el CC. De esta forma, si el mono colocaba la mano, sin perder la fijación visual, aparecía el CB y entonces el FV se volvía más oscuro (señal "go"). Después que los monos lograron fijar la vista, se cambió a la tarea de ritmo cognitivo con la nueva señal "go").

3.1.5 Modelo de estimación temporal propuesto

Existe un modelo psicofísico que explica la variabilidad que ocurre al hacer la estimación de intervalos de tiempo. Este modelo se conoce como Ley de Weber generalizada (Getty, 1975). El coeficiente de variación (desviación estándar de las estimaciones divididas entre el promedio de las mismas) es conocido como Fracción de Weber (FW), y explica el hecho de que la variabilidad de la estimación crece de manera proporcional al intervalo por estimar. Otro de los elementos de la ecuación explica el nivel de variabilidad que está asociado a cualquier otro evento que no sea la cuantificación del tiempo, se ha comentado que puede deberse a distractores, planeación de movimientos, procesos de atención, etcétera (Ivry y Hazeltine, 1995).

La función matemática propuesta por David Getty en 1975 es una ecuación que representa la Ley de Weber generalizada y demuestra como las estimaciones temporales de sujetos humanos aumentan en variabilidad en función de la magnitud de los intervalos está definida por la Ecuación 1:

$$(Ecuación 1) \quad \sigma_t = \sqrt{WF^2 t^2 + V_R}$$

Donde:

V_R se refiere a la variabilidad asociada a cualquier evento que no sea la cuantificación temporal.

WF Fracción de Weber, (t / σ_t) .

La ecuación se comporta de manera lineal, por lo que es explicada por el Modelo Continuo de la estimación temporal (Laje y cols., 2011):

$$(Ecuación 2) \quad \sigma_t = \sqrt{WF*(t_1+t_2+t_3)^2+V_R}$$

En este caso t_1 , t_2 y t_3 son tres segmentos de un intervalo de tiempo.

Esta es una ecuación lineal y el intercepto es V_R mientras que la pendiente de la recta es la Fracción de Weber (FW). Con esta expresión se explican muchos de las

respuestas en paradigmas experimentales que involucran (ver revisión de Grondin, 2010). Aunque se ha descrito un cambio en la linealidad de los datos cuando se miden intervalos por arriba de 1.2 s (Merchant & de Lafuente, 2014) creyendo que esto se puede deber a que el mecanismo de cuantificación del tiempo es distinto para intervalos mayores a ese valor (Merchant y cols., 2013).

La variabilidad de una estimación de tiempo es menor si un intervalo es segmentado en otros más pequeños (Grondin y Killeen, 2009). En un esfuerzo por entender y explicar este fenómeno, se propuso el Modelo Discontinuo de la Ley de Weber (Laje y cols., 2011):

$$(Ecuación 3) \quad \sigma_t = \sqrt{WF*(t_1^2+t_2^2+t_3^2)+V_R}$$

Como la Tarea de Ritmo Cognitivo consiste en una sucesión de intervalos que son estimados por los sujetos, se quiso poner en primer lugar evaluar si la conducta observada era explicada por alguno de los dos modelos (continuo y discontinuo).

Ambas ecuaciones explican simplemente la variación de las estimaciones, sin embargo, no puede explicar la tendencia central de la estimación temporal. Para poder entender y explicar esto se decidió agregar a la ecuación dos nuevos parámetros, uno aditivo (*add*) y otro multiplicativo (*M*):

$$(Ecuación 4) \quad \sigma_t = \sqrt{WF*((t*M)+add)^2+V_R}$$

La figura 2 muestra dos ejemplos distintos de la variabilidad y desviación calculada para la estimación de un intervalo. En el panel A se observa la variabilidad dando al parámetro *M* el valor de la unidad ($M = 1$) y al parámetro *add* valor nulo ($add = 0$). Con éstos valores la ecuación se comporta como el Modelo Continuo; nótese que la variabilidad puede ser explicada, pero los valores siempre tenderían a estar concentrados en el estimado. Para poder ejemplificar mejor el fenómeno, la curva café muestra la distribución que tendría la reproducción por parte de los sujetos si se les solicita un intervalo de 3.5 s y la curva verde lo mismo pero para un intervalo de 7.5 s ($w = 0.1$; $Sr = 0.1$). El panel B muestra la misma estimación, pero ahora al valor *add* se le dio valor de 0.1 unidades ($add = 0.1$). Nótese como ambos trazos están desplazados hacia la derecha. En el panel C se dio además al parámetro *M* el valor de 0.9 y 1.1 para los trazos rojo y azul, respectivamente. Con el

parámetro M se puede explicar la tendencia central de la estimación temporal (Jazayeri y Shadlen, 2010).

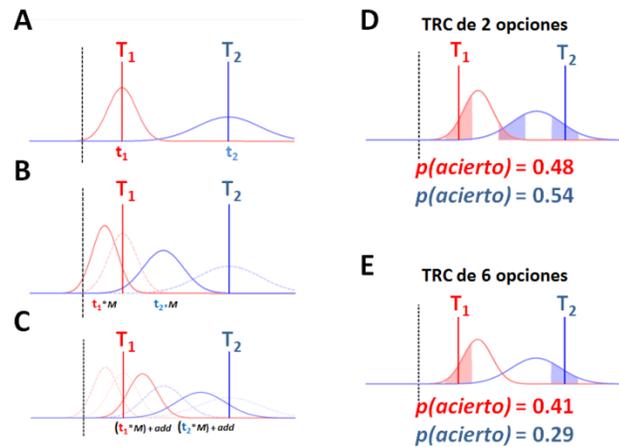


Figura 2: (A) Si a un sujeto se le pide estimar dos intervalos de tiempo (T_1 y T_2 , abscisas), la variabilidad seguiría la distribución que se observa en cada una de las curvas (rosa para T_1 y azul para T_2) (B) se multiplicó la media de la distribución por un valor de $M < 1$ y el tiempo que los sujetos generan se contrae. (C) Al resultado de la operación en B, se le sumó un parámetro $add > 0$ y las curvas se desplazan hacia la derecha, explicándose así la tendencia central de la estimación temporal. (D) Si se tratase de la TRC de 2 opciones, la probabilidad de las respuestas correctas es igual al área abajo la curva de las partes puntadas de rosa para T_1 y de azul para T_2 . (E) Se muestra la probabilidad de acertar para la TRC de 6 opciones.

Se ocupó el modelo continuo debido a que los datos no pudieron ajustarse adecuadamente al modelo discreto o discontinuo. Por no ser el objetivo de éste trabajo esos datos no se muestran (García-Garibay y cols., 2016).

3.1.6 Representación del modelo propuesto con la TRC

Nuestro paradigma conductual no es capaz de conocer de manera directa la duración de los intervalos que los sujetos generan de manera interna. Así que sólo el reporte final y el hecho de si la respuesta fue correcta o incorrecta y, en el caso de la tarea de 6 opciones, la posición de la respuesta incorrecta puede ayudarnos a ver el proceso a través de una máscara que discrimina un proceso continuo.

Nuestro modelo asume que el porcentaje de respuestas correctas es similar al área bajo la curva que hay en regiones que corresponden a los tiempos en los que si llega

la señal "go" la respuesta es correcta. La figura 3 muestra el porcentaje de aciertos calculados para 4 intervalos de tiempo y suponiendo la tarea de dos opciones, aplicando un parámetro aditivo de 0.1 segundos y uno multiplicativo igual a 1.2. La suma del área bajo la curva que está sobre el parche gris es igual a la probabilidad de acierto, ya que corresponde a los intervalos correctos.

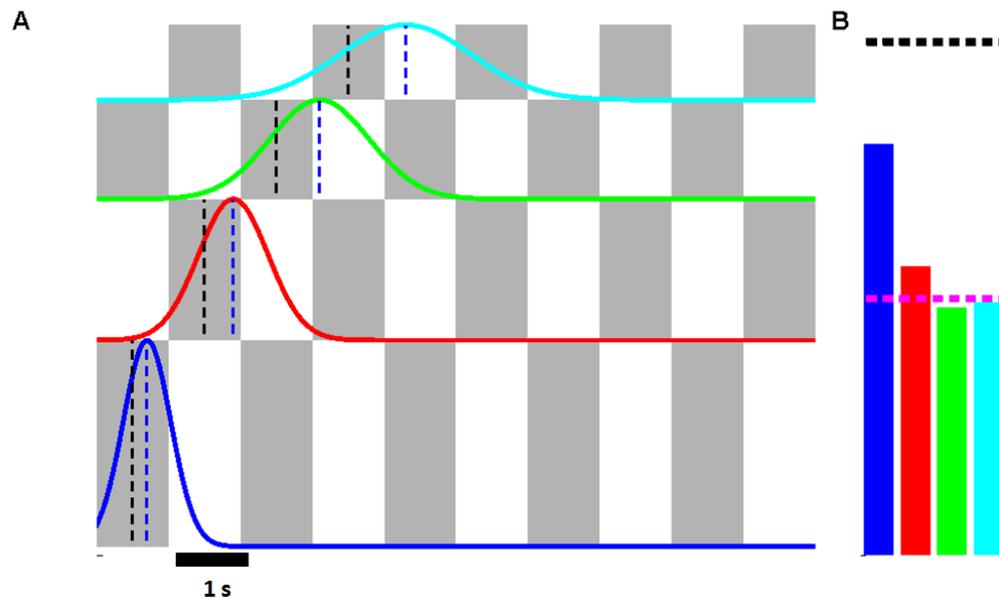


Figura 3: (A) Utilizando los siguientes parámetros: dos opciones (izquierda y derecha) y duración del intervalo igual a 1 s: sean cuatro intervalos de tiempo (0.5 s, azul; 1.5 s, rojo; 2.5 s, verde; 3.5 s, azul claro); se modela la conducta de un sujeto que realizará la TRC, cada curva muestra la distribución de los intervalos que un sujeto generaría. Los parches grises corresponden a los intervalos correctos por lo que solo el área bajo la curva que esté sobre un cuadro gris contará para cuantificar la proporción de aciertos; la barra de calibración marca 1 segundo. (B) Desempeño (área bajo la curva de las distribuciones del panel A) calculado para cada uno de éstos intervalos, la línea negra punteada representa el 100% y la roja el 50% (nivel de azar).

En el caso de la tarea de seis opciones se puede saber si los sujetos habían generado un intervalo mayor o menor al que había transcurrido. La figura 4 muestra el ejemplo de un intervalo generado en el que el experimento modelado representa una aceleración del reloj, es decir, siguiendo la trayectoria circular del estímulo a lo largo de las seis opciones el sujeto respondió una posición adelante (iba más rápido).

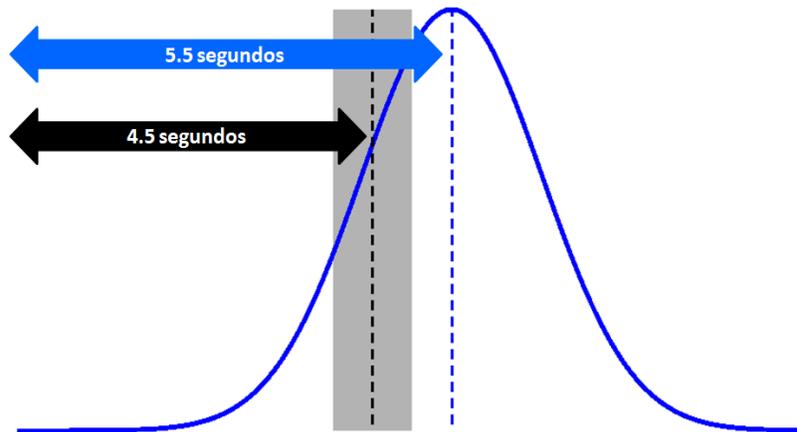


Figura 4: Se presenta un intervalo de la TRC en la que la señal “go” (línea vertical negra punteada), llegó a los 4.5 segundos; como el intervalo de éste ejemplo es de 1 segundo, la señal “go” llegó a la mitad del quinto intervalo, sin embargo la tendencia de las respuestas era a responder más adelante (curva azul). Así se puede calcular el tiempo que en realidad el sujeto estimó (5.5 segundos en este ejemplo) y la dispersión de los datos.

En los paradigmas con más de dos opciones siempre se puede calcular cuántas posiciones se adelantan o atrasan los sujetos. En este caso la curva azul representa la distribución de muchas estimaciones y se observa que la media de las estimaciones cae en 5.5 segundos, aunque el tiempo transcurrido real es de 4.5 segundos. En la tarea de seis opciones se pudo calcular el tiempo estimado, así como la desviación estándar de las estimaciones (dispersión de la curva).

La media de la distribución de las posiciones en las que el sujeto responde, representa el intervalo que el sujeto realmente estimó durante el tiempo real del ensayo, y la desviación estándar calculada de ésta manera representa la variabilidad temporal de las estimaciones. Para realizar los ajustes con seis opciones se tomó en cuenta el cálculo de la desviación estándar y del intervalo estimado, pero fueron igualmente ponderados con el desempeño, normalizándolos con respecto al máximo para cuando la señal “go” llegará en el primero, segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto intervalo del PC.

3.1.7 Método de ajuste

Para lograr realizar los ajustes al modelo continuo, utilizando dos o más parámetros (en el caso de la TRC de dos opciones, no podíamos calcular el parámetro M y el parámetro add), se usó la función *fmincon* (Optimization toolbox, Matlab 2011, The Mathworks®). Esta función encuentra el valor mínimo que puede tener un escalar que es calculado a partir de varios argumentos de entrada.

Para nuestro análisis se calculó el error mínimo con la siguiente fórmula::

Para 6 opciones:

(Ecuación 5)

$$\begin{aligned}
 \text{Error} = & \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Aciertos}_p - \text{Aciertos}_o) \\
 & + \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Desviación}_p - \text{Desviación}_o) \\
 & + \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{T tiempo estimado}_p - \text{T tiempo estimado}_o)
 \end{aligned}$$

Para 2 opciones:

(Ecuación 6)

$$\text{Error} = \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Aciertos}_p - \text{Aciertos}_o)$$

Donde:

<i>Error</i>	Es la diferencia entre lo predicho y lo observado.
<i>intervalo</i>	Número del intervalo del PC en el que la señal "go" ocurrió.
<i>Aciertos_p</i>	Proporción de aciertos que el modelo predice.
<i>Aciertos_o</i>	Proporción de aciertos observados en los experimentos.
<i>Desviación_p</i>	Desviación estándar de las estimaciones que el modelo predice.
<i>Desviación_o</i>	Desviación estándar de las estimaciones observada en los experimentos.
<i>T tiempo estimado_p</i>	Tiempo estimado por el sujeto que el modelo predice.
<i>T tiempo estimado_o</i>	Tiempo estimado por los sujetos en los experimentos.

Es importante mencionar que los parámetros observados y predichos fueron normalizados antes de calcular el error, la normalización para cada parámetro se realizó de la siguiente manera:

(Ecuación 7)

$$\text{Valor normalizado} = \frac{\text{Valor} - \min(\text{valores observados})}{\max(\text{valores observados}) - \min(\text{valores observados})}$$

Donde el "Valor" es aquel que pertenece a determinada duración y número de intervalos, el mínimo y el máximo se obtienen a partir de todos los valores obtenidos para una duración (0.5, 0.75 y 1 s) con diferente número de intervalos del PC (de 1 a 6 para humanos y de 1 a 4 para monos).

Para poder calcular los parámetros del modelo se creó una función en Matlab® (The Mathworks) cuyos argumentos de entrada fueron:

tGo (Tiempo al que ocurrió la señal "go").
nChoices (Número de opciones).
intervalDur (duración del intervalo)
wFraction (Fracción de *Weber*).
std0 (desviación estándar independiente del tiempo).
tGoScaleProd (parámetro multiplicativo "M").
tGoScalePlus (parámetro aditivo "add").
Esta función devolvía como argumentos de salida:
hitT (probabilidad de respuestas correctas).
stdT (desviación estándar del intervalo generado, 6 opciones).
estT (tiempo estimado, 6 opciones).

En el [Apéndice "B"](#) se incluye el código de la función, así como un par de ejemplos para reproducir el modelado.

Para las pruebas estadísticas, se usó como criterio para rechazar la hipótesis nula un valor de $p < 0.05$.

3.2 Metodología parte 2

3.2.1 Comité de bioética

Todos los procedimientos, cirugías y atención que se brinda a los animales han sido aprobados por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Sin embargo, se procuró que los animales estuvieran en un ambiente enriquecido, por lo que el experimentador dedicó al menos media hora diaria para

interactuar con los monos y periódicamente se complementaba su dieta con frutas de la preferencia de cada mono.

3.2.2 Implante sobre el cráneo

Una vez que los monos dominaron la tarea se procedió a realizar una cirugía en la que se retiraba el cuero cabelludo para implantar tres postes de titanio que se atornillaron directamente en el cráneo. Estos postes de titanio se anclaron a un anillo metálico colocado en la silla del primate fabricada en aluminio. De ésta manera, se restringieron los movimientos de la cabeza mientras los animales realizaron la TRC. Éste fue un requisito para poder implementar la fijación de la vista y además para poder tener registros estables.

3.2.3 Fijación de la vista

Para fijar la vista de los animales se colocó un sistema de rastreo ocular (*Eye-Trac*[®] 6, *Applied Science Laboratories*).

Posterior a la fijación ocular, hubo una disminución en el porcentaje de aciertos de cada uno de los monos, así que se esperaba tener una conducta estable para poder así comenzar nuestros registros electrofisiológicos. La disminución en el desempeño se debe a que mientras los animales convalecen, no entrenan y tienen libre acceso a líquidos y alimentos. La figura 5 muestra el desempeño de los animales en sesiones posteriores a la fijación de la vista. Con el mono "I" se esperaba alrededor de 90 días y con el mono "M" se esperó 180 días aproximadamente, pues la conducta tenía altibajos. Es importante mencionar que solamente se realizó registros de los monos que hicieron la TRC de dos opciones.

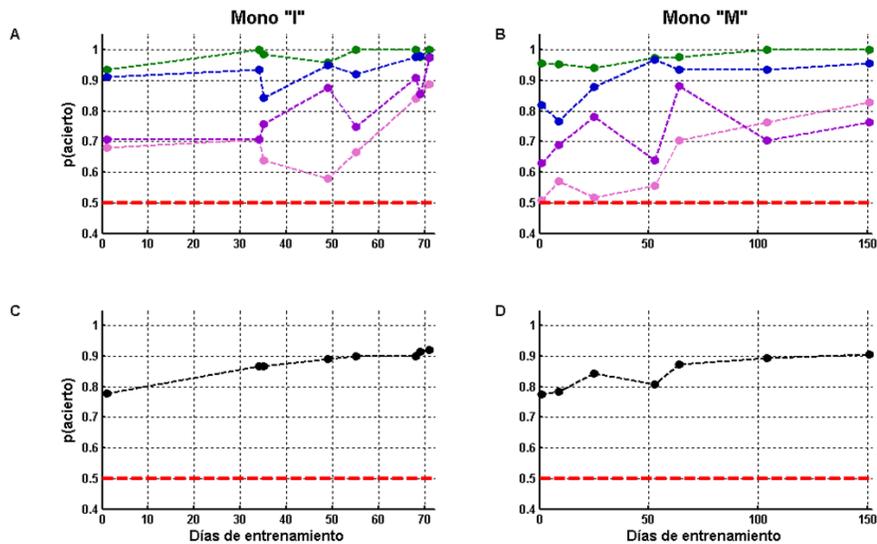


Figura 5: Desempeño de los monos en la TRC de 2 opciones. (A) Para el mono "I", se muestra el desempeño a lo largo de 72 días posteriores a que se fijó la vista para cada uno de los intervalos de memoria del PV: verde (primero), azul (segundo), morado (tercero) y rosa (cuarto). (B) Igual que A pero para el mono "M". (C) Desempeño global del mono "I" (D) Desempeño global del mono "M". La línea horizontal roja en todos los paneles representa el nivel del azar.

3.2.4 Implantación de la cámara de registro

Para colocar la cámara de registro, se realizó un trepano en el cráneo sobre el área de interés y ahí se colocó un cilindro que permitirá acceder con los electrodos a la corteza cerebral. El cilindro tiene una tapa que permite realizar los registros y limpiar la superficie de la corteza cerebral del animal. Se anestesió a los animales inyectando por vía intramuscular una mezcla de Ketamina / Xilazina a razón de 2:1 (.01 mL/Kg) cada 40 minutos. Para localizar el área de interés se basó en coordenadas estereotáxicas que están publicadas (Saleem y Logothetis, 2007). Se utilizó un aparato estereotáxico para primates.

Una vez colocada la cámara se realizaba una resonancia magnética estructural en la que se colocaba sobre la cámara una cápsula de vitamina E y así se verificaba que la posición fuera correcta (figura 6).

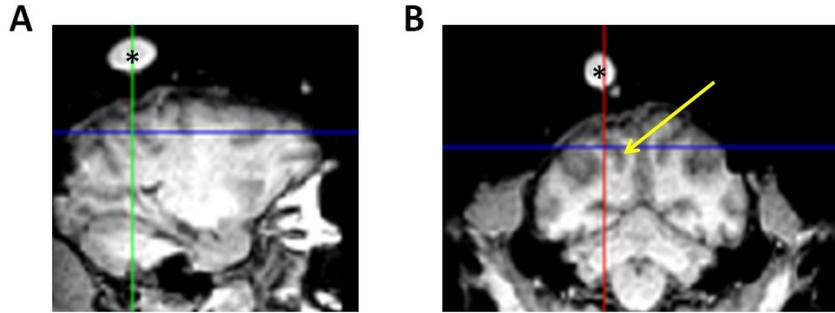


Figura 6: Una vez implantada la cámara, se corroboró su posición, realizando una resonancia magnética estructural, colocando una cápsula de vitamina E dentro de la cámara. Se muestra la imagen del mono “I” y la vitamina E (*) colocada sobre la cámara. (A) Vista sagital. (B) Vista coronal, en esta imagen se aprecia el surco intraparietal (flecha amarilla).

3.2.5 Registros electrofisiológicos

Cuando la cámara de registro estuvo debidamente implantada se iniciaron los registros. El equipo de registro fue un procesador de señales neurales (*Cerebus® Neural Signal Processor, BlackRock Microsystems®*) que recibía la información que era capturada por una matriz de siete canales (*7-Channel Single Electrode System, Thomas Recording®*) que contenía electrodos fabricados en el laboratorio del Doctor Hugo Merchant dentro del Instituto de Neurobiología (agradecemos al Sr. Raúl Paulín por la fabricación de los electrodos). Se vigilaba que la impedancia fuera de 0.5 - 2.5 MΩ.

Se registró cada evento importante dentro de cada ensayo para poder sincronizar en el tiempo las señales registradas con la conducta del animal para su posterior análisis.

La figura 7 muestra un diagrama del equipamiento usado para los registros electrofisiológicos.

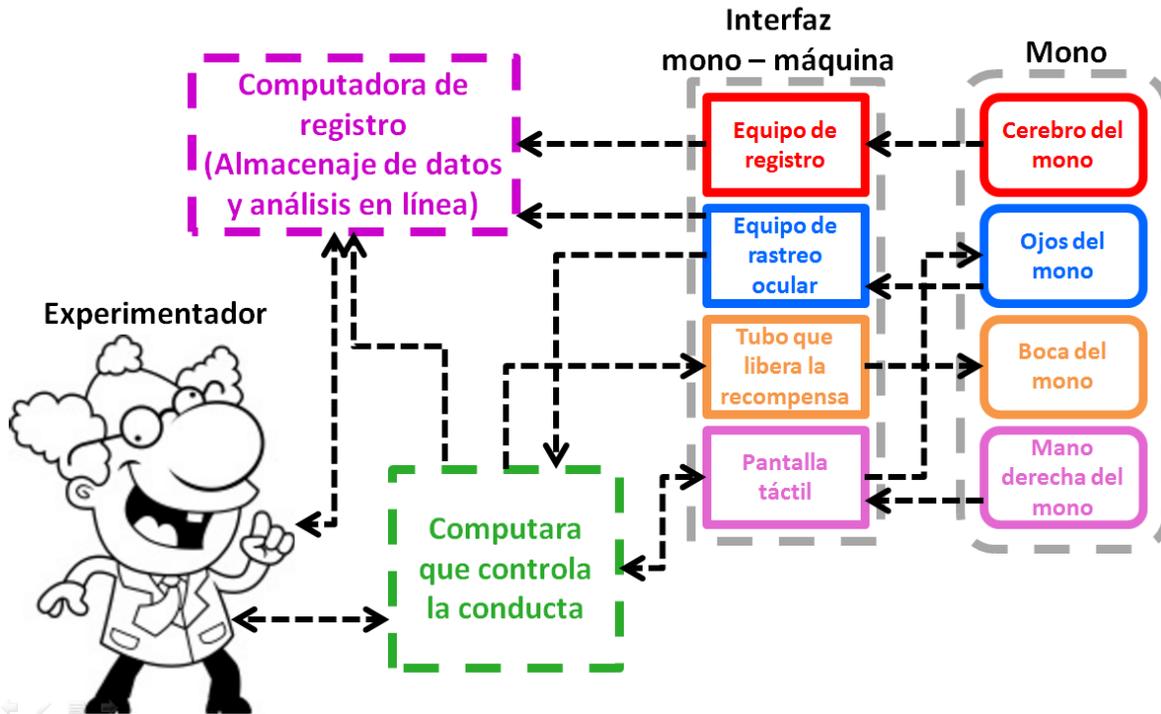


Figura 7: Diagrama del registro: Yendo de derecha a izquierda, se adquirió las señales del cerebro del mono, la posición ocular y la posición en la que toca la pantalla táctil. Esta información viaja al equipo que constituye la interfaz mono – máquina e incluye: el equipo de rastreo ocular, el equipo de registro, la pantalla táctil y el tubo por el que el mono recibe la recompensa. En verde se representa la computadora que controla la conducta, ésta envía las imágenes a la pantalla táctil y a su vez recibe la posición donde el mono toca, la máquina también libera la recompensa cuando los ensayos se resuelven correctamente y, también recibe la información de la posición ocular, por lo que así fue posible abortar los ensayos en los que se perdiera la fijación visual. Por último, esta computadora informa los eventos conductuales a la computadora de registro (representada en violeta), ésta recibe además la señal filtrada desde el equipo de registro y digitaliza la posición ocular. La computadora de registro fue configurada para poder realizar análisis en línea (*raster plots*, densidades de espigas, desempeño de los monos) y almacena los experimentos en el formato indicado en el Apéndice “E”. El experimentador puede interactuar con ambas computadoras para vigilar el registro y controlar la conducta del animal.

3.2.6 Pre-procesamiento de las señales

El equipo de registro tiene una resolución temporal de $1/30000$ s de tal modo que la máxima frecuencia de muestreo que puede alcanzar es de 30 KHz.

El equipo fue configurado para que filtrara altas frecuencias y de esa señal extrajera las espigas (potenciales de acción de neuronas cercanas al electrodo), como todo aquello que rebasara 2.5 raíces de la media cuadrática de la distribución del ruido de la señal.

Para asegurarnos de que los monos efectivamente no estuvieran moviéndose al ritmo de la tarea, se realizaron registros de electromiografía en algunas sesiones en busca de contracciones isotónicas o isométricas que reflejaran el ritmo que el animal seguía, para ello se utilizó el equipo de registro electrofisiológico y se colocaron electrodos de superficie sobre los músculos de interés.

En el Apéndice "E" se describen las estructuras de almacenaje de los datos tanto de conducta, como las de electromiografía, el rastreo ocular, el potencial de campo local y las espigas registradas.

3.2.7 Construcción de las densidades de espigas

Los instantes de tiempo en el que ocurrieron las espigas de alguna de las unidades registradas eran alineados con el momento en el que un ensayo dado era iniciado. Se separaron los ensayos por lado inicial (izquierdo o derecho) y duración (0.5, 0.75 y 1 s).

Al tener las espigas alineadas a cada ensayo se pudo contar el número de espigas por cada ensayo dentro de una ventana de 200 ms de ancho que inició 2 s antes de que los ensayos iniciaran, se promediaron las espigas por el número de ensayos y se dividieron entre 5 para así obtener la frecuencia de disparo promedio dentro de esa ventana. La ventana se deslizó 20 ms hacia la derecha y se volvió a calcular la tasa de disparo. Al final se convolucionó con un *kernel gaussiano* y se obtuvo la función de densidad de espigas que dice cuál sería la tasa de disparo más probable en un determinado instante de la tarea. De esta manera, se construyeron seis densidades de espigas por unidad: 3 duraciones de intervalo por 2 lados de inicio.

3.2.8 Identificación de neuronas que oscilan o tienen preferencia espacial durante el periodo de continuación

En algunas de las unidades registradas, Los instantes de tiempo en el que ocurrieron las espigas estaban alineados con el momento en el que un ensayo dado era iniciado con el objetivo de conocer si durante el PC las neuronas modulaban su tasa de disparo en función con la duración del intervalo.

Para ello se ajustó la densidad de espigas normalizada con respecto al máximo valor en el periodo comprendido entre la mitad del primer intervalo del PC hasta la mitad del tercer intervalo del PC la siguiente ecuación:

$$(Ecuación 8) \quad F_{disparo}(t) = mt + A(\text{seno}(t\omega + \varphi)) + \text{const}$$

Donde:

- t es el tiempo transcurrido
- $F_{disparo}(t)$ es la frecuencia de disparo de la unidad que cambia en función de t
- m es la pendiente del componente lineal
- A es la amplitud del componente periódico
- ω es la frecuencia
- φ es la fase
- constante es un componente que indica la tasa de disparo a la que estaba la neurona cuando terminó el periodo de muestra, si existe sintonía espacial o temporal en ese periodo, este parámetro lo reflejaría.

Dependiendo la relación que existiera entre A y m, se consideró a una neurona como más o menos oscilatoria (si A es proporcionalmente mayor a m, la neurona es oscilatoria) y se podía evaluar el periodo $1/\omega$ para saber si correspondía al ritmo impuesto.

Para conocer si las neuronas tenían preferencia por algún lado del espacio, se obtuvoun índice de lateralidad aplicando la siguiente ecuación:

$$(Ecuación 9) \quad IL = \frac{I - D}{I + D}$$

Dónde:

- IL: Índice de lateralidad.
- I: Tasa de disparo de para el lado izquierdo en un momento dado.
- D: Tasa de disparo de para el lado derecho en un momento dado.

3.2.9 Electromiografía de superficie

Para comprobar que los animales no realizaran contracciones musculares con la intención de seguir o captar un ritmo mientras realizaban la TRC, se procedió a usar electromiografía.. Para ello, se utilizaron electrodos de superficie (uno por músculo y una referencia en el cráneo). Para el registro de la señal se ocupó el equipo de registro

(*Cerebus® Neural Signal Processor, BlackRock Microsystems®*) con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz. La señal de electromiografía fue registrada sin filtro y para analizarla se utilizó una ventana móvil de 200 ms con la cual se calculó la raíz cuadrada de la media cuadrática y se desplazó sobre la serie de tiempo a razón de 5 ms.

3.3.0 Estadística

Para rechazar las hipótesis de las pruebas realizadas se consideró como valores significativos a $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

4.1 Resultados parte 1

4.1.1 La tendencia central se preserva en ambas especies

En la modalidad de seis opciones, al conocer la posición que los sujetos señalaban al responder, se pudo saber si la respuesta era en una posición más adelante o más atrás a la correcta. Con ello, se calculó si los sujetos tenían un sesgo a adelantarse (acelerar su reloj interno) o a retrasarse (desacelerar su reloj interno).

En la figura 8 se muestra el error constante, que es la resta del tiempo generado por los sujetos menos el tiempo transcurrido. Si el resultado es mayor que cero significa que los sujetos se adelantaron (reloj acelerado) y si el resultado es menor que cero se tiene que los sujetos se atrasaron.. En la figura se comparan las observaciones para los veinticuatro sujetos humanos (diamantes) y uno de los monos (estrellas) en la tarea de 6, con opciones para las duraciones de 0.5, 0.75 y 1 segundo. Nótese como se preserva la tendencia central porque las estimaciones son más mayores a cero para intervalos cortos (azul) y menores a cero para intervalos largos (rojo). En el caso de los monos, se probó el intervalo de 0.75 segundos que representa el promedio y se puede observar como hay estimaciones mayores y otras menores a cero (trazo verde), indicando que no existe un sesgo a adelantarse o a retrasarse.

La tendencia central contexto dependiente observada anteriormente en otros paradigmas (Jazayeri y Shadlen, 2010) se mantiene en nuestros datos tanto para sujetos humanos como para el mono entrenado en la tarea de seis opciones, sin embargo, la Ley de Weber generalizada no puede explicar ésta tendencia y es por ello se agregaron dos parámetros a ésta (ver Métodos parte 1).

Tiempo generado menos tiempo transcurrido

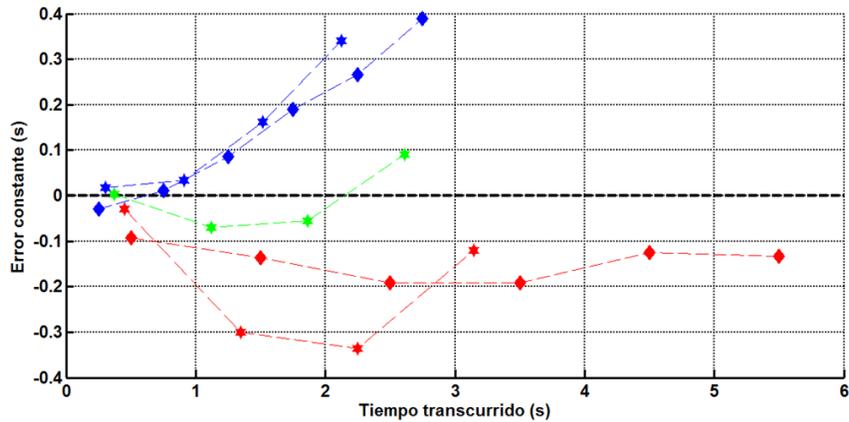


Figura 8: Se presenta la diferencia entre el tiempo estimado por los sujetos y el tiempo transcurrido, a esto se le llama error constante. Se muestran los resultados de los sujetos (estrellas: monos; diamantes: humanos); los trazos azules representan intervalos de 0.5 s, los verdes de 0.75 ms y los rojos intervalos de 1 segundo. La línea negra punteada representa el cero.

4.1.2 La variabilidad en las respuestas crece en función del tiempo transcurrido

La Ley de Weber generalizada describe un crecimiento prácticamente lineal en la variabilidad (desviación estándar) de los intervalos generados por uno o varios sujetos con respecto a la magnitud del intervalo que se debe generar (Getty, 1975). (Ver *Ecuación 1* en [Métodos Parte 1](#) o [Apéndice "C"](#)).

La figura 9 muestra como la desviación estándar fue aumentando en función del intervalo de tiempo que duró el PC para monos y sujetos humanos. Éstos datos coinciden con las predicciones de la Ley de Weber.

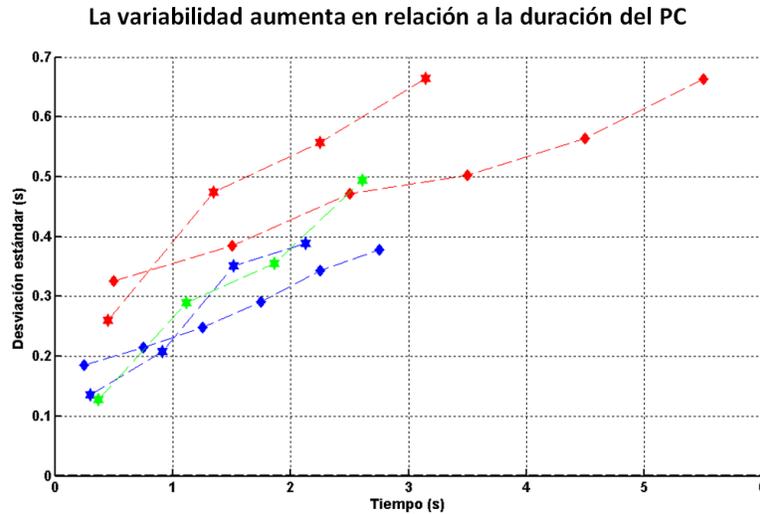


Figura 9: Se muestra la desviación estándar calculada a partir de la posición de respuesta (adelante o atrás de la correcta) en el paradigma de seis opciones, para uno de los monos (estrellas) y para los sujetos humanos (diamantes). Los trazos azules se refieren a una duración de intervalo de 0.5 s, los verdes son ensayos cuya duración de intervalo fue de 0.75 y los rojos muestran el resultado para duraciones de intervalo de 1 s.

4.1.3 Desempeño de sujetos humanos y de monos *Rhesus*

Se calculó el desempeño de los sujetos como la fracción de ensayos correctos dividido entre el total de ensayos de cada una de las condiciones experimentales. La figura 10 muestra el desempeño de monos y humanos. Es notable observar cómo la fracción de aciertos va disminuyendo conforme los ensayos contienen más intervalos dentro del PC. Esto puede estar reflejando la propiedad escalar, ya que al hacerse ensayos más largos se tiene un aumento en la variabilidad, y como las respuestas son discretas (acierto / error) la mayor variabilidad genera más errores.

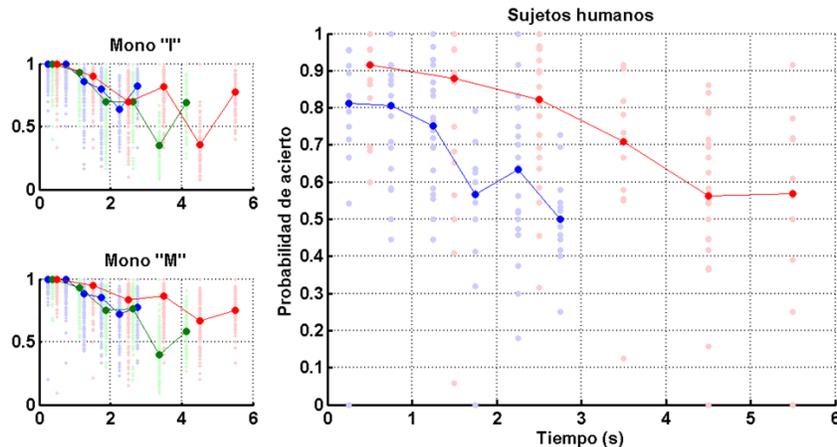


Figura 10: Se observa el desempeño para los monos (paneles pequeños) y para los sujetos humanos. Los trazos y símbolos azules corresponden a los ensayos cuyo intervalo duraba 0.5 s, los verdes corresponden a 0.75 ms y los rojos a 1 s. En el caso de los monos, cada punto aislado representa el resultado de una sesión experimental (1753 sesiones para el mono "I" y 1470 para el mono "M"); para los humanos cada punto aislado representa el promedio de cada sujeto. Los símbolos unidos por la línea representan el gran promedio (entre sesiones para cada mono, o entre sujetos para los humanos).

Se aplicó una prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) de tres factores (especies, tiempo de llegada de la señal "go" y duración de intervalo) donde todos los factores tuvieron un efecto significativo sobre el desempeño.

Los monos presentaron mejor desempeño (menor probabilidad de equivocarse), debido al sobre entrenamiento que están sometidos (4 horas diarias / más de 5 veces por semana). Además se observa un efecto interesante en esta especie primate porque la caída en el desempeño en función del número de intervalo dentro del PC no es continuo para el máximo número de intervalos probable (4 intervalos).

Para explicar este fenómeno se plantearon dos hipótesis: 1) Que el error del mono se acumule a tal grado que aparecen falsos positivos, es decir, que el *tempo* del mono se desfase dos intervalos y que las respuestas, aunque desfasadas, resulten en un acierto; 2) que el animal cuente los intervalos y prediga que el cuarto es el último, es decir, que en ese momento detenga su reloj y tome como última respuesta probable el cuarto intervalo.

La primera hipótesis fue descartada porque nuestro modelo (Ver [Ecuación 4](#) en [Métodos Parte 1](#) o [Apéndice "C"](#)) predijo que para que ocurriera un error tan desfasado las fracciones de Weber tendrían que ser enormes y el desempeño global sería muy bajo.

Así que, es muy probable que los monos calcularan el número de intervalos y decidieran si transcurre mucho tiempo por la posición que corresponde a los intervalos pares. Conductualmente, esto fue puesto a prueba, pues tenemos series de experimentos con cuatro intervalos máximos en el PC y otras series experimentales con seis intervalos (figura 11).

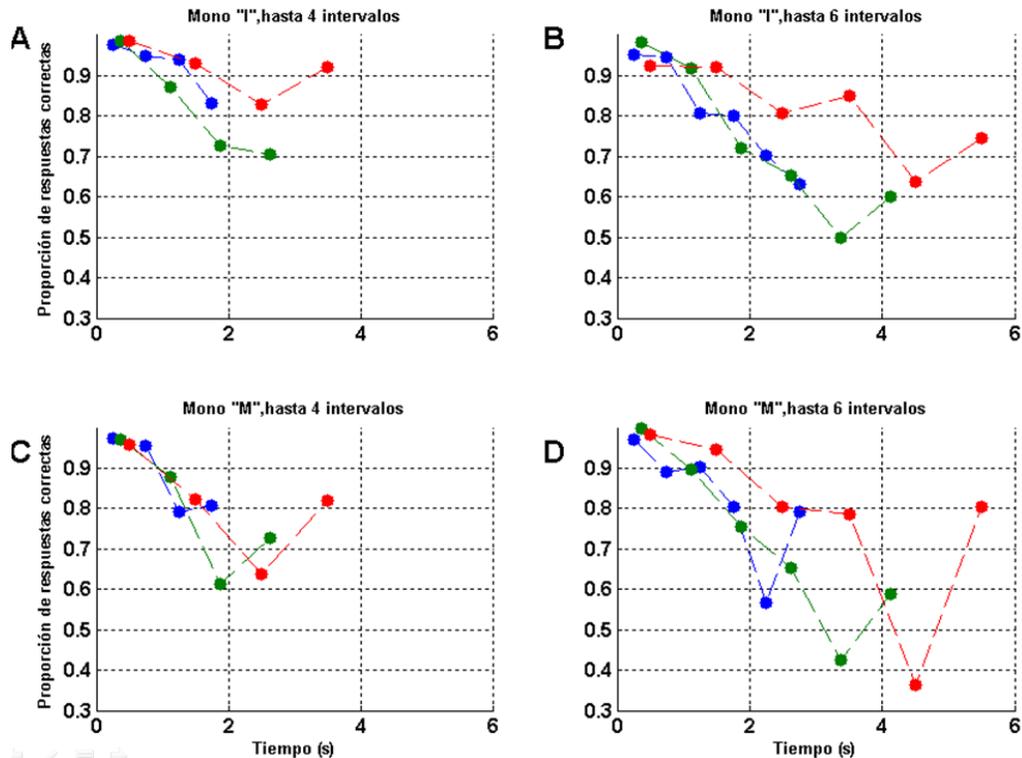


Figura 11: A) El mono "I" muestra el efecto en el cuarto y último intervalo del PC, en particular para los ensayos con intervalo de 1 s (rojo). B) Igual que en A pero para ensayos con 6 intervalos, el efecto ocurre en el sexto de 0.75 segundos (verde) y de 1 segundo (rojo). El mono "M" mostro el efecto en todos los ensayos tanto cuando había hasta 4 intervalos (C) y hasta 6 intervalos del PC (D).

4.1.4 Tiempos de reacción y tiempos de movimiento

La figura 12 muestra los tiempos de reacción y de movimiento con respecto a la condición experimental para ambas especies. All parecer, no existe un efecto significativo dentro de cada especie que se deba a la condición experimental, esto se probó al comparar estadísticamente los tiempos de reacción para el PC más corto y el más largo (prueba t, $p < 0.05$). Sin embargo, en el caso de los humanos existe una tendencia en el que los tiempos de reacción para los intervalo más largos son más cortos, esto puede estar reflejando una

sincronización a la señal "go" con una mayor certidumbre de su llegada, ya que conforme el PC es más largo, la probabilidad de arribo de la señal "go" aumenta. Los tiempos de movimiento no fueron afectados por ninguna de las condiciones y aunque son más rápidos en los monos, esto seguramente se debe a que a se les limitó el tiempo para emitir su respuesta, por lo que estaban forzados a responder rápidamente.

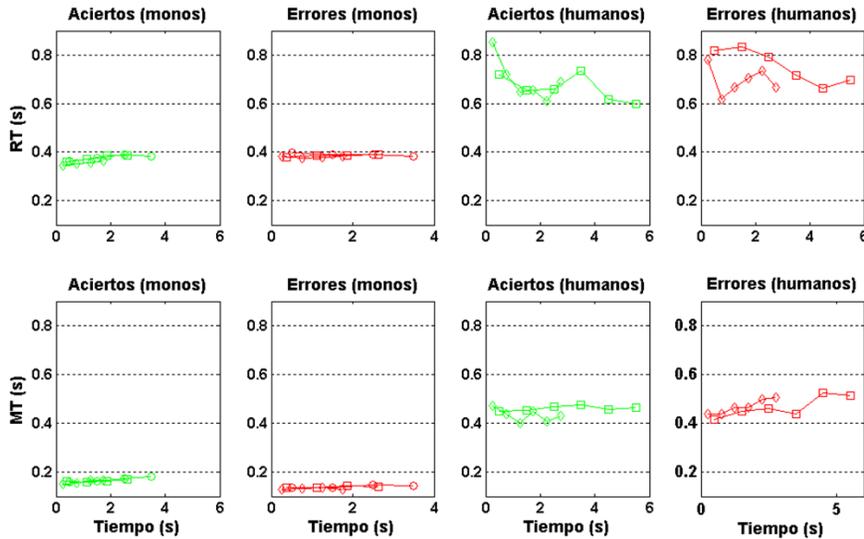


Figura 12: La figura representa una matriz de cuatro dimensiones, las filas son tiempos de reacción (RT) y tiempos de movimiento (MT), en las columnas tenemos los aciertos y los errores tanto de monos como de humanos. Las gráficas representan los tiempos de reacción y de movimientos para cada tipo de ensayo, dada la duración de intervalo, como el número de intervalos del "PC".

4.1.5 La precisión decae cuando no se segmentan los intervalos (sujetos humanos)

Se contó con la tarea continua, aquella en la que los sujetos observan un círculo que se mueve a lo largo de una órbita que, a determinada velocidad, en éste caso durante el PC, desaparece el círculo y los sujetos deben imaginar la trayectoria hasta que la señal "go" les demanda que reporten su respuesta.

Cuando se ajustaron los datos de esa tarea al modelo continuo con seis opciones (ver Ecuación 4 en Métodos Parte 1 o Anexos B y C) se encontró que las fracciones de Weber son del doble del valor que tienen cuando se calculan en la TRC de 6 opciones (~0.24 versus ~0.13). La desviación estándar aumenta significativamente (~0.23 versus 0.079) y se observa una tendencia central, pero a un tiempo que es el promedio de todas las duraciones de intervalo.

4.1.6 Análisis de las trayectorias de respuesta

Uno de los objetivos del estudio es entender los procesos cognitivos superiores, uno de ellos es la decisión. Se pudo evaluar cambios de decisión al guardar la cinemática del movimiento del ratón de la computadora con el que los sujetos humanos emitieron sus respuestas.

Se desarrolló un algoritmo para detectar los cambios de decisión, que evaluaba básicamente dos factores:

- La linealidad de la respuesta: que los sujetos respondieran describiendo una trayectoria recta.
- La cinética de la velocidad durante la producción de la trayectoria.

Un cambio de decisión fue detectado cuando la velocidad de la respuesta descendía en un momento a la mitad de la trayectoria y que la trayectoria se desviaba de lo que sería una línea recta más allá de cierto valor.

La figura 13 muestra el ejemplo de una trayectoria directa y otra desviada que sugiere un cambio de decisión.

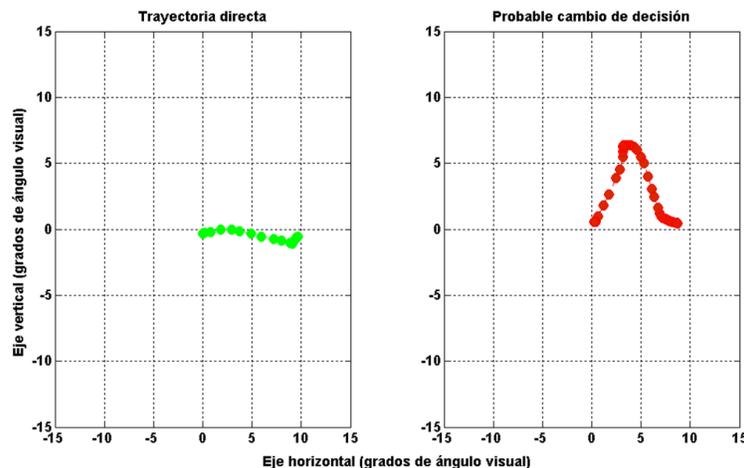


Figura 13: Para los humanos se grabaron las trayectorias del ratón cuando emitían su respuesta, de lado izquierdo en verde se muestra una trayectoria “directa” y de lado derecho en rojo se observa una trayectoria que sugiere un cambio de decisión.

Se preguntó si la primera decisión era mejor que la final, es decir, si cambiar de decisión ayudó a los sujetos para mejorar su desempeño, y se encontró que el desempeño con la decisión final fue mejor, pero solamente para ensayos cortos (figura 14).

El [Apéndice "D"](#) contiene los algoritmos utilizados para medir si había o no cambios de decisión y para conocer la elección original.

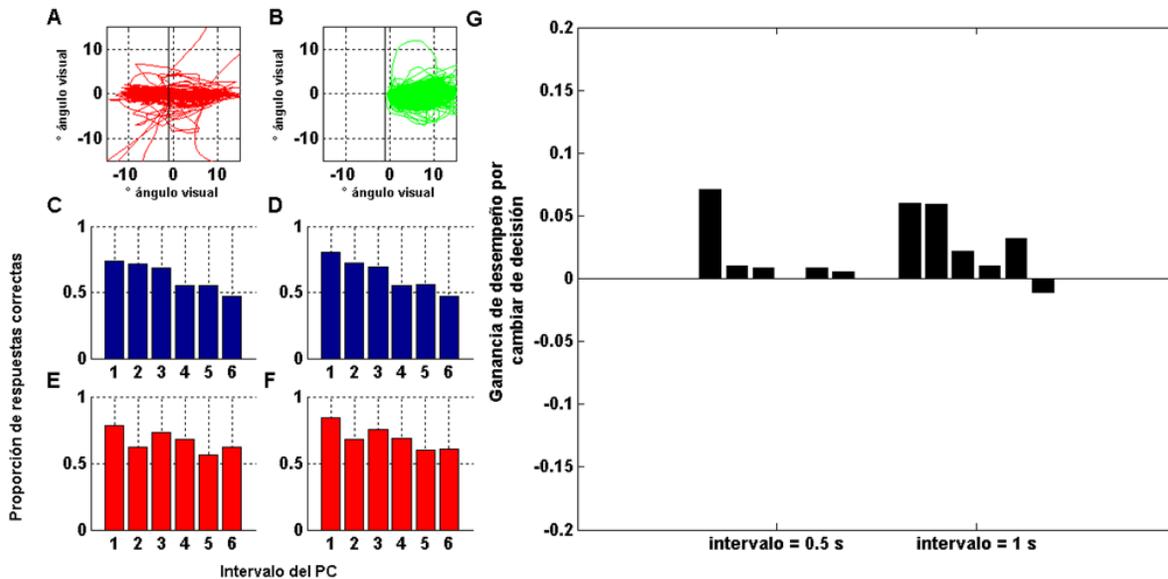


Figura 14: Los cambios de decisión mejoran el desempeño si poco tiempo ha pasado. (A) Trayectorias con cambios de decisión. (B) Trayectorias sin cambio de decisión. (C) Desempeño de los sujetos con la respuesta registrada para duración de intervalo de 0.5 s. (D) el mismo caso para la gráfica C, pero para la duración de intervalo de 1 s. (E) Lo mismo que en la gráfica C pero en este caso es el desempeño que hubiesen tenido los sujetos si hubieran seguido la dirección de la trayectoria original (duración de intervalo: 1 s). (F) Lo mismo que en la gráfica E, pero con duración de intervalo de 1 s. (G) Se restó el desempeño final menos el desempeño que hubiera resultado con la dirección de la trayectoria original.

4.1.7 Ajustes del desempeño de los sujetos con el modelo propuesto

Se realizaron los ajustes al modelo propuesto (Ver *Ecuación 4* en [Métodos Parte 1](#) o [Apéndice "C"](#)) Se evaluó la bondad de los ajustes. A continuación, se presentan los ajustes para las distintas series experimentales: monos y humanos, 6 y 2 opciones discretas; humanos, 6 opciones continuas (ver [figura 1](#) en [Métodos Parte 1](#)).

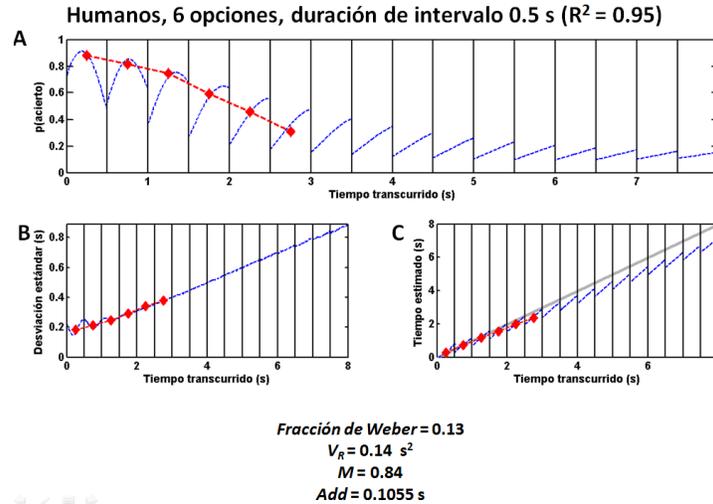


Figura 15: Ajuste del modelo a los datos de humanos con la TRC de 6 opciones y duración de intervalo de 0.5 s. Para todos los paneles las líneas verticales negras representan los intervalos de la tarea discreta. Los diamantes rojos representan los datos y los trazos azules discontinuos representan las predicciones del modelo. (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go”. (B) Desviación estándar. (C) Tiempo estimado por los sujetos, la diagonal gris representa la línea de identidad (Tiempo estimado = Tiempo transcurrido).

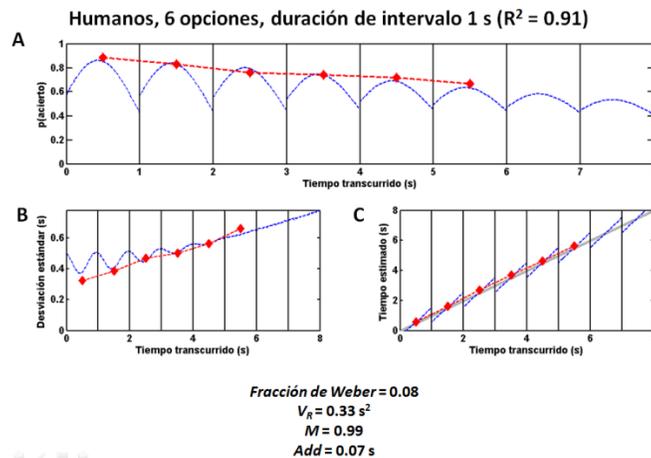


Figura 16: Ajuste del modelo a los datos de humanos con la TRC de 6 opciones y duración de intervalo de 1 s. Las líneas y símbolos tienen los mismos significados que en la figura 12. (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go”. (B) Desviación estándar. (C) Tiempo estimado por los sujetos, la diagonal gris representa la línea de identidad (Tiempo estimado = Tiempo transcurrido). Se muestran los parámetros de ajuste y la bondad del mismo (R^2).

Los humanos fueron capaces de seguir la TRC de 6 opciones con un desempeño aceptable. El ajuste al modelo propuesto fue excelentemente bondadoso ($R^2 > 0.9$) y se obtuvieron fracciones de Weber de 0.13 y 0.08 para duraciones de intervalo 0.5 y 1

segundo, respectivamente. En el caso de la varianza independiente de tiempo se encontraron valores de 0.14 y 0.33 s² para 0.5 y 1 s, respectivamente. Para el parámetro multiplicativo (*M*) se tuvieron valores de 0.84 y 0.99 s² para 0.5 y 1, respectivamente. Finalmente, para el parámetro aditivo (*add*) tuvo valores de 0.1055 y 0.07 s para 0.5 y 1 s, respectivamente.

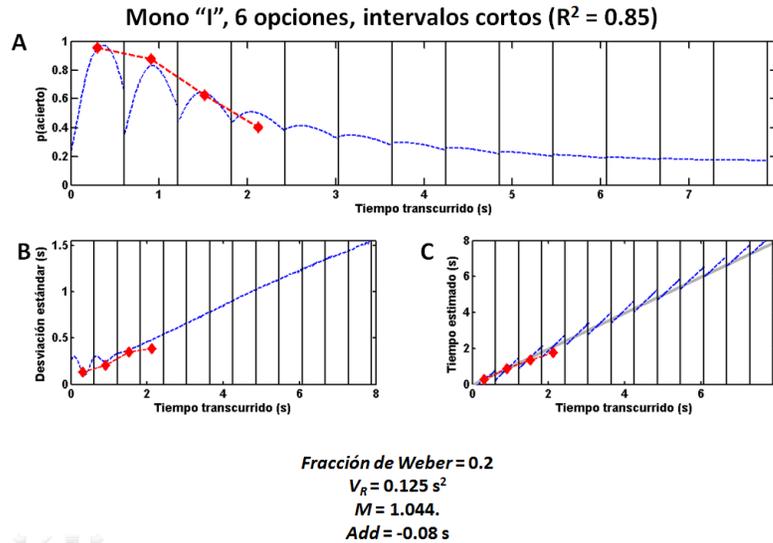


Figura 17: Ajuste del modelo a los datos del mono "I" con la TRC de 6 opciones y duraciones de intervalo en el rango (0.5 – 0.66 s). Los colores y símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12. (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal "go". (B) Desviación estándar. (C) Tiempo estimado por los sujetos, la diagonal gris representa la línea de identidad (Tiempo estimado = Tiempo transcurrido). Se muestran los parámetros de ajuste y la bondad del mismo (R^2).

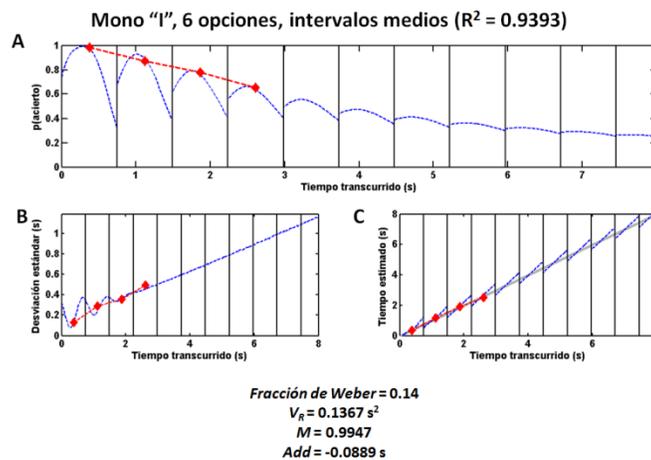


Figura 18: Ajuste del modelo a los datos del mono "I" con la TRC de 6 opciones y duraciones de intervalo en el rango (0.66 – 0.83 s). Los colores y símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12. (A) Probabilidad de acertar en

función de la llegada de la señal “go”. (B) Desviación estándar. (C) Tiempo estimado por los sujetos, la diagonal gris representa la línea de identidad (Tiempo estimado = Tiempo transcurrido). Se muestran los parámetros de ajuste y la bondad del mismo (R^2).

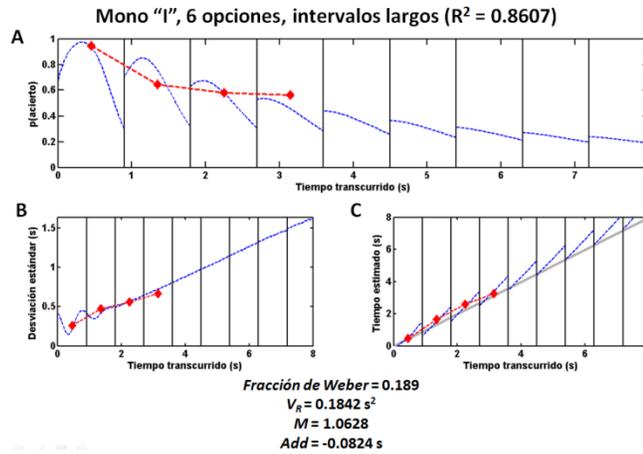


Figura 16: Ajuste del modelo a los datos del mono “I” con la TRC de 6 opciones y duraciones de intervalo en el rango (0.83 – 1 s). Los colores y símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12 (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go”. (B) Desviación estándar. (C) Tiempo estimado por los sujetos, la diagonal gris representa la línea de identidad (Tiempo estimado = Tiempo transcurrido). Se muestran los parámetros de ajuste y la bondad del mismo (R^2).

Uno de los monos (*mono "I"*) fue entrenado y resolvió la TRC con 6 opciones, el ajuste al modelo propuesto fue suficientemente bondadoso ($R^2 > 0.8$) y se obtuvieron fracciones de Weber de 0.2, 0.14 y 0.189 para duraciones de intervalo cortas (0.5 - 0.83 s), medianas (0.66 - 0.83 s) y largas (0.83 - 1 s), respectivamente. En el caso de la varianza independiente de tiempo se encontraron valores de 0.125, 0.1367 y 0.1842 s^2 para duraciones de intervalo cortas (0.5 - 0.83 s), medianas (0.66 - 0.83 s) y largas (0.83 - 1 s), respectivamente. Para el parámetro multiplicativo (M) se tuvieron valores de 1.044, 0.9947 y 1.0628 para duraciones de intervalo cortas (0.5 - 0.83 s), medianas (0.66 - 0.83 s) y largas (0.83 - 1 s), respectivamente. Finalmente, para el parámetro aditivo (add) se tuvo valores de -0.08, -0.0889 y -0.0824 s para duraciones de intervalo cortas (0.5 - 0.83 s), medianas (0.66 - 0.83 s) y largas (0.83 - 1 s), respectivamente.

Humanos, 2 opciones

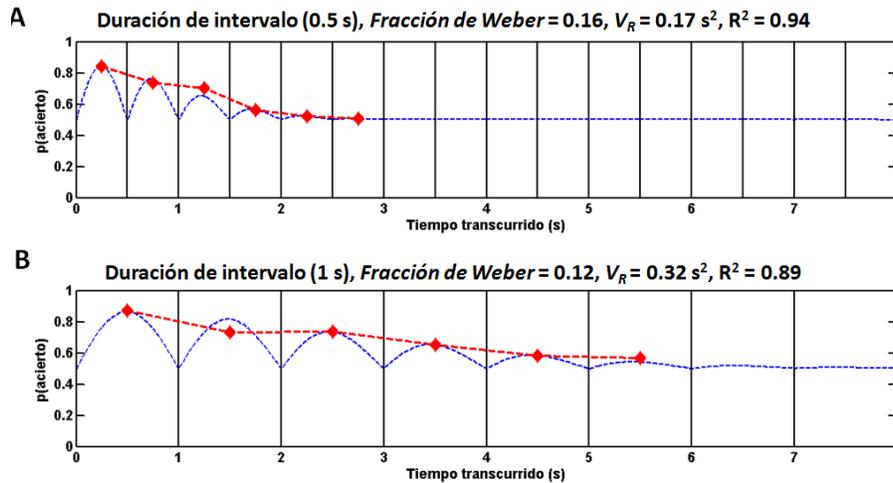


Figura 17: Ajuste del modelo a los datos de humanos con la TRC de 2 opciones. Para todos los paneles las líneas verticales negras representan los intervalos de la tarea discreta). Los colores y símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12. (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go” con duración de intervalo de 0.5 s. (B) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go” con duración de intervalo de 1 s.

Los humanos realizaron la TRC de 2 opciones, el ajuste al modelo propuesto fue suficientemente bondadoso ($R^2 > 0.8$) y se obtuvieron fracciones de Weber de 0.16 y 0.12 para duraciones de intervalo 0.5 y 1 segundo, respectivamente. En el caso de la varianza independiente de tiempo se tuvieron valores de 0.17 y 0.32 s^2 para 0.5 y 1 s, respectivamente. Recordemos que para dos opciones no se ajustaron los parámetros “M” y “add” ya que no se puede conocer si los sujetos se adelantan o se atrasan.

Ambos monos fueron sobreentrenados para resolver la TRC con 2 opciones, donde el ajuste al modelo propuesto fue moderadamente bondadoso ($R^2 > 0.7$) y se obtuvieron fracciones de Weber de 0.8 para duraciones de intervalo de 0.5, 0.75 y 1 s. En el caso de la varianza independiente de tiempo se encontraron valores de 0.08, 0.16 y 0.218 s^2 para duraciones de intervalo de 0.5, 0.75 y 1 s, respectivamente. Recordemos que para dos opciones no se ajustaron los parámetros “M” y “add” ya que no hay manera de conocer si los sujetos se adelantan o se atrasan.

Los humanos fueron capaces de seguir la TRC en la modalidad continua, para calcular el desempeño segmentamos la trayectoria circular en 6 partes cada una abarcando 60° y se aplicó el modelo como si se tratase del TRC de 6 opciones. El ajuste al modelo propuesto fue moderadamente bondadoso ($R^2 > 0.7$) y se obtuvieron fracciones de Weber

de 0.15 y 0.24 para velocidades angulares de 120 y 60°s⁻¹, respectivamente. En el caso de la varianza independiente de tiempo encontramos valores de 0.23 y 0.1 s² para velocidades angulares de 120 y 60°s⁻¹, respectivamente. Para el parámetro multiplicativo (M) se obtuvieron valores de 1.33 y 0.73 para velocidades angulares de 120 y 60°s⁻¹, respectivamente. Finalmente, para el parámetro aditivo (add) se tuvo valores de 0.29 y 0.69 s para velocidades angulares de 120 y 60°s⁻¹, respectivamente.

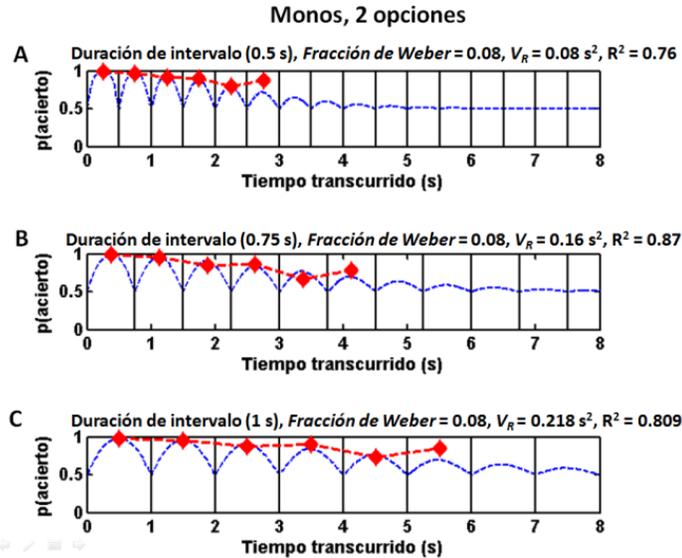


Figura 18: Ajuste del modelo a los datos de monos con la TRC de 2 opciones. Para todos los paneles las líneas verticales negras representan los intervalos de la tarea discreta. Los símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12. (A) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go” con duración de intervalo de 0.5 s. (B) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go” con duración de intervalo de 0.75 s. (C) Probabilidad de acertar en función de la llegada de la señal “go” con duración de intervalo de 1 s.

Humanos, TRC continuo

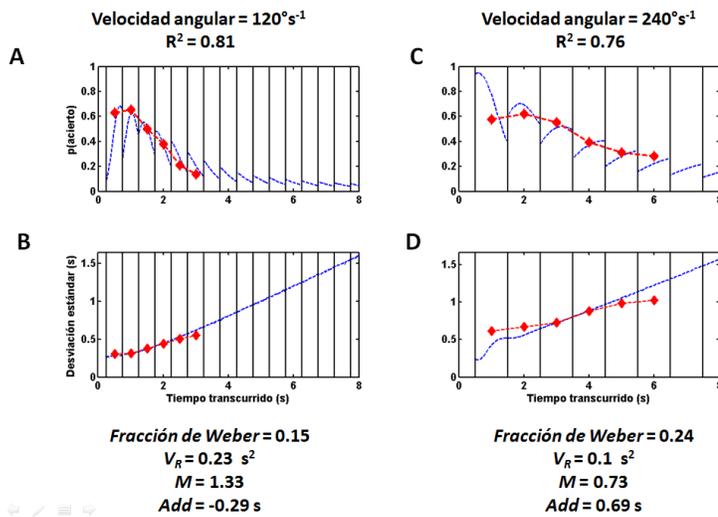


Figura 19: Ajuste del modelo a los datos de humanos con la TRC continúa segmentada para su análisis en 6 opciones. Para todos los paneles las líneas verticales negras representan los intervalos de la tarea discreta. Los símbolos tienen el mismo significado que en la figura 12. (A y B) Probabilidad de acertar y desviación estándar respectivamente en función de la llegada de la señal “go” cada 60 grados que el CB se movía equivalen a 0.5 s. (C y D) Probabilidad de acertar y desviación estándar respectivamente en función de la llegada de la señal “go” cada 60 grados que el CB se movía equivalen a 1 s. Se muestran los parámetros de ajuste y la bondad del mismo (R^2).

La figura 20 resume los resultados de los ajustes al modelo propuesto para cada una de las series experimentales.

Resumen de los ajustes con el modelo propuesto

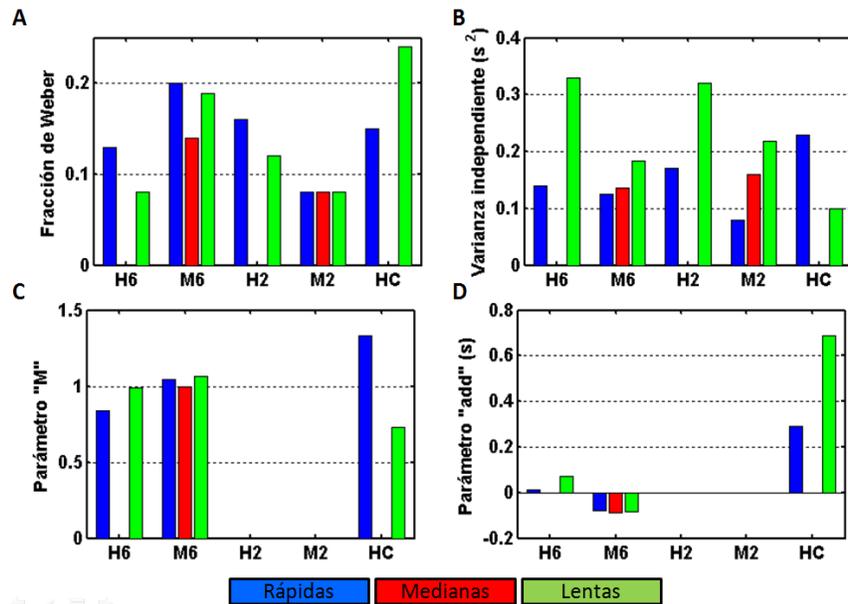


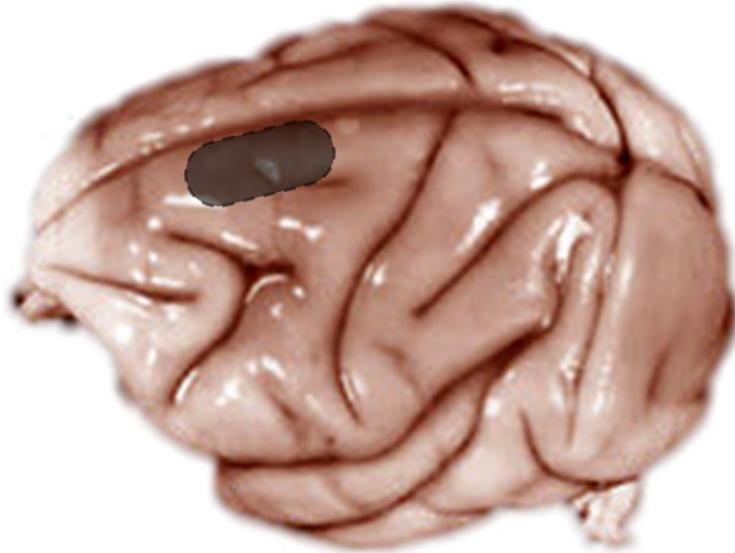
Figura 20: Para todos los paneles H6, M6, H2, M2 y HC representan las series experimentales (Humanos con 6 opciones, monos con 6 opciones, humanos con 2 opciones, monos con 2 opciones y humanos continua respectivamente). (A) Valores para la fracción de Weber encontrada. (B) Valores para la varianza independiente de tiempo. (C) Valores para el parámetro multiplicativo "M". (D) Valores para el parámetro aditivo "add".

4.2 Resultados parte 2

4.2.1 Las neuronas de SMA mantienen el ritmo impuesto durante el PC

Al analizar las neuronas de la SMA (figura 28, 2751 unidades), se encontró que éstas son capaces de cambiar su tasa de disparo en función del intervalo que los monos están manteniendo durante el PC. La figura 29 muestra un gráfico de arado de una unidad típica que modula su tasa de disparo en incrementándola y disminuyéndola. El periodo de esta oscilación es parecido a la duración de intervalo de cada ensayo (0.5, 0.75 y 1 s). En la figura 29 se muestra una neurona con estas características.

Corteza premotora medial



2751 unidades, 2 monos

Figura 21: Cerebro de mono donde se muestra la corteza premotora medial (marca gris).

Para ubicar bien este tipo de células y además para saber si estaban modulando su tasa de disparo y representando la duración de intervalo respectiva (0.5, 0.75 y 1 s), se recortó el tramo comprendido entre la mitad del primero y el tercero de los intervalos del PC (en la figura 28 es la región que está sobre el sombreado gris y se ajustaron a la ecuación 9 (ver [Métodos Parte 1](#) o [Apéndice C](#)). Los ajustes para esta neurona se muestran en la figura 30.

NEURONA QUE MODULA SU TASA DE DISPARO DEPENDIENDO EL TIEMPO DE LA TAREA DURANTE EL PC

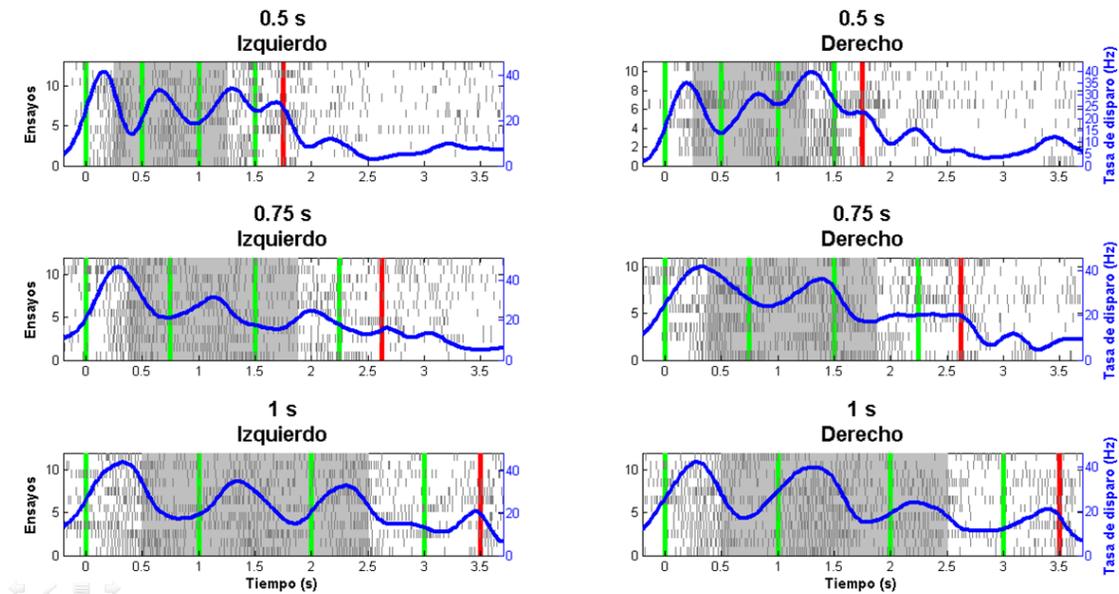


Figura 22: Se muestra la actividad de una neurona que mantiene el ritmo sin importar si los ensayos comenzaron de lado izquierdo o derecho. Los tres renglones de arriba hacia abajo corresponden a las duraciones de intervalo de 0.5, 0.75 y 1 s respectivamente. La columna izquierda son ensayos iniciados de lado izquierdo y la de la derecha tiene ensayos que comenzaron de lado derecho.

Para cada uno de los paneles se observa sombreada una región que fue considerada para los ajustes a la ecuación 8 (ver Apéndice C).

En cada gráfica se observan cuatro líneas verticales que separan los tres primeros intervalos del PC, la última línea vertical roja representa la llegada de la señal “go”.

En cada gráfica el eje vertical izquierdo representa los ensayos y cada renglón tiene de manera horizontal marcada la ocurrencia de una espiga.

En cada gráfica la línea gruesa azul representa la función de densidad de espigas (ver Metodología Parte 1) cuya escala se encuentra en el eje vertical derecho.

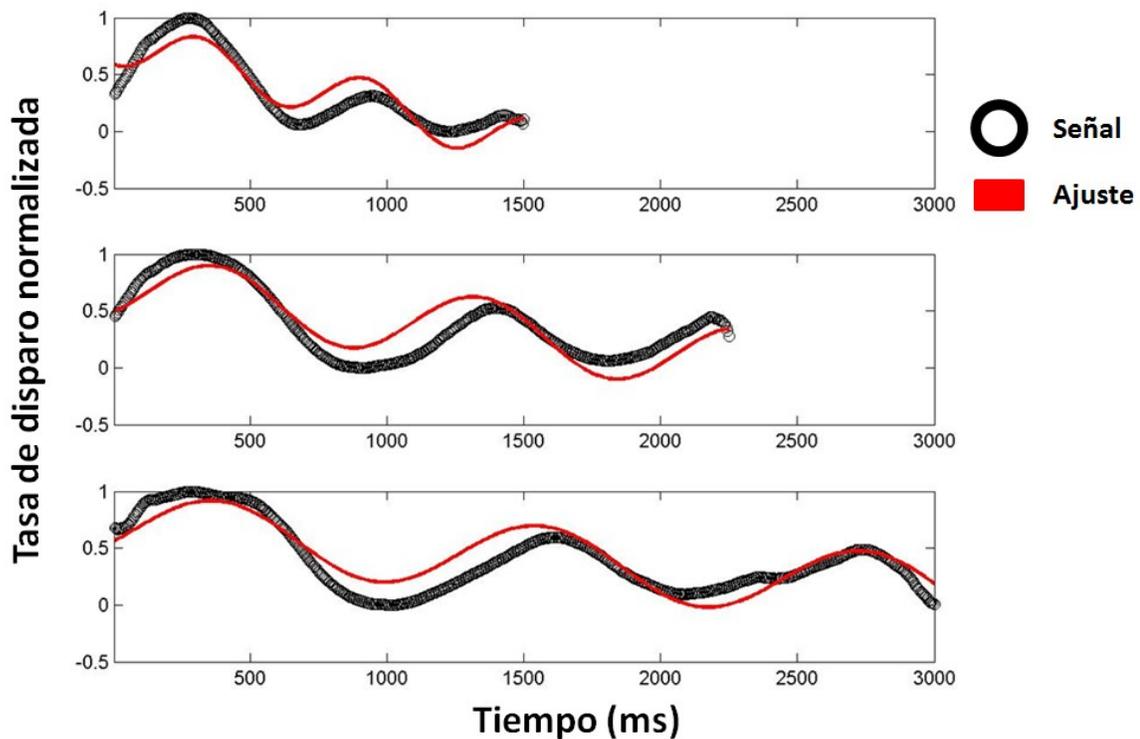


Figura 23: Ajustes del tramo de interés (sombreado gris de los paneles en la figura 28) a la ecuación 9 (ver Métodos Parte 2 y Apéndice C).

Se eligió esa región porque en la conducta se observó que los monos probablemente cambian de estrategia cuando se acerca el cuarto y último intervalo (ver *figura 8* en [Resultados Parte 1](#)).

La relación que existe entre el valor del parámetro A y m del ajuste indica qué tanto oscila esta neurona, estableciendo un umbral y aquellas neuronas que lo rebasaron fueron consideradas como "rítmicas". La figura 31 muestra la densidad de espigas normalizada para aquellas neuronas que rebasaron el umbral.

Figura 31 (siguiente página): Neuronas de SMA clasificadas como rítmicas. Se grafican los primeros tres intervalos del PC. (A) Se muestra la tasa de disparo de 147 neuronas para PC con duración de intervalo de 0.5 s; la escala de color representa la tasa de disparo normalizada para cada ellas, las neuronas fueron alineadas de acuerdo al tiempo que tardo en ocurrir el primer pico. (B) Se muestra el promedio y error estándar de la media de la tasa de disparo de las 147 neuronas.

(C) y (D): igual que (A) y (B), pero para duración de intervalo de 0.75 s. (E) y (F): igual que (A) y (B), pero para duración de intervalo de 1 s.

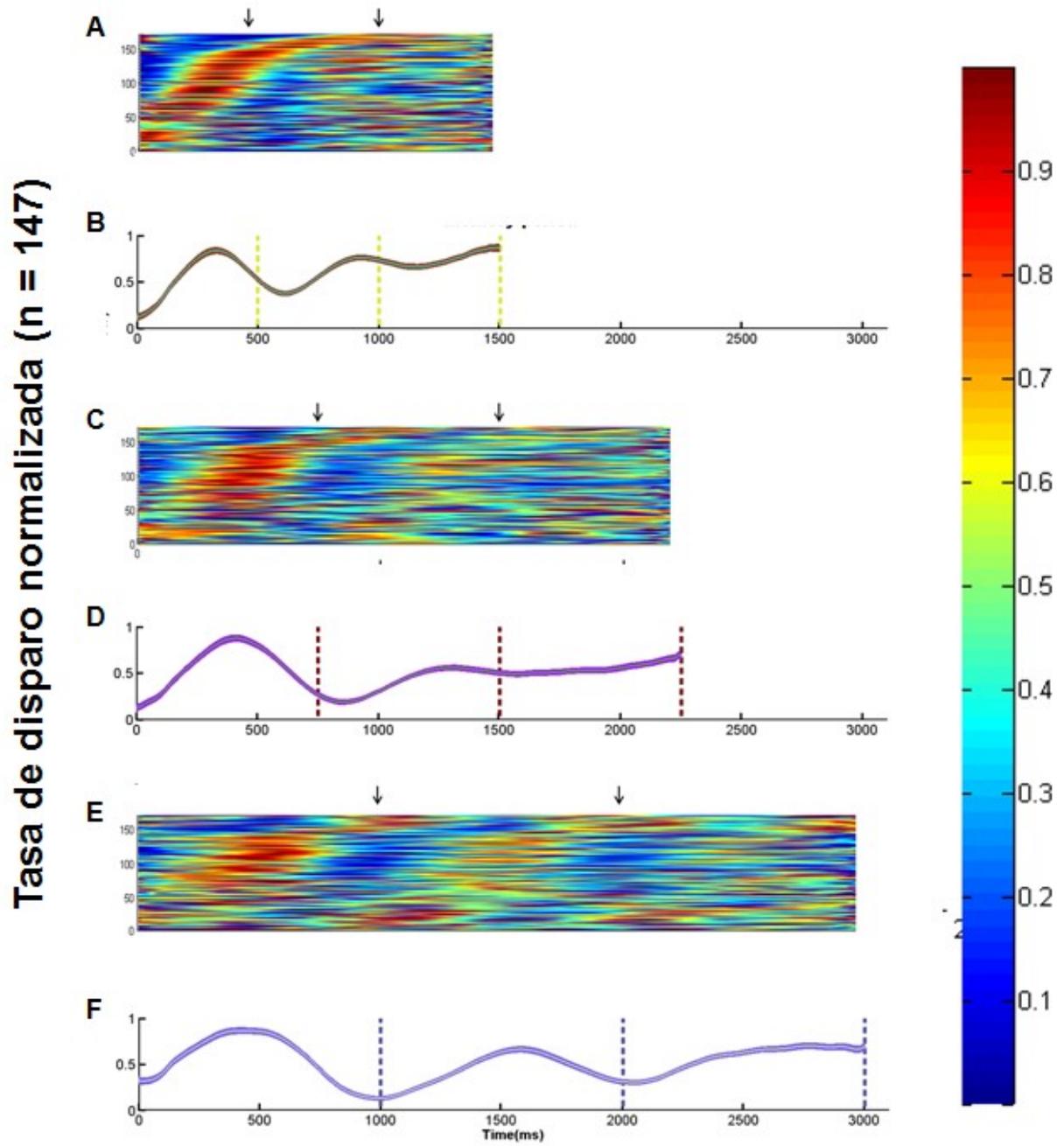
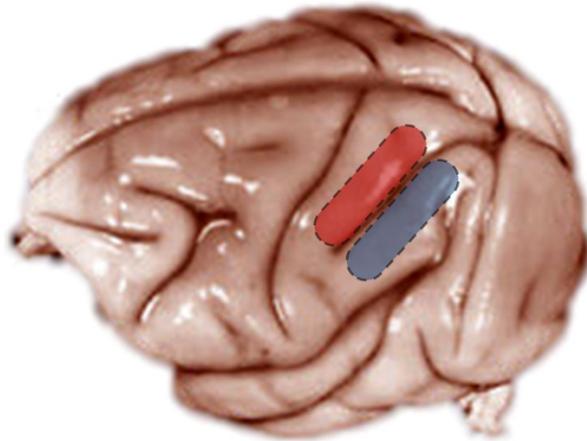


Figura 24: Densidad de espigas normalizada para aquellas neuronas que rebasaron el umbral.

4.2.2 Las neuronas de la corteza parietal tienen una representación espacial y temporal de la tarea

La corteza del surco intraparietal tienen dos bancos: el lateral y el medial (LIP y MIP por sus siglas en inglés). La figura 32 muestra una imagen de la localización de estas áreas en el cerebro del mono. Registramos 1323 unidades en estas cortezas.

Corteza del surco intraparietal (LIP y MIP)



1323 unidades, 2 monos

Figura 25: marcamos los dos bancos de la corteza adyacente al surco intraparietal en rojo el banco medial de la corteza intraparietal (MIP, por sus siglas en inglés) y en azul el banco lateral (LIP, por sus siglas en inglés).

Cuando ajustamos la ecuación 8 a las unidades moduladas observamos que el periodo obtenido era del doble de la duración de intervalo durante el PC y observamos además que tenían preferencia por un lado (figura 33). Esto nos pareció muy relevante pues para resolver la tarea hay que mantener el patrón temporal (ritmo) y el espacial (posición CB).

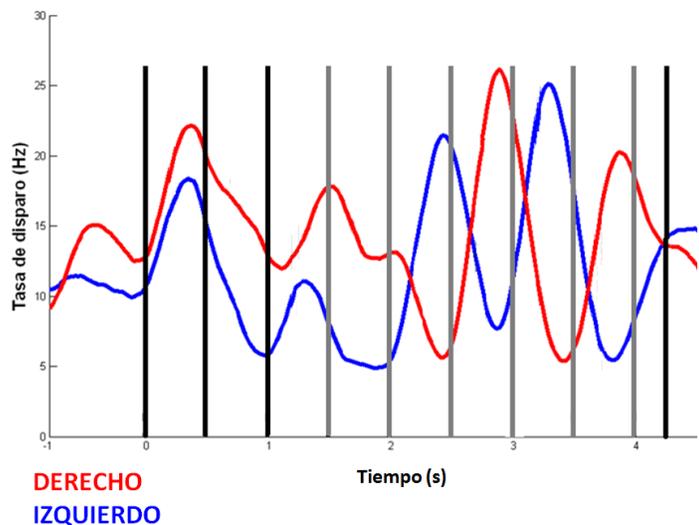


Figura 26: Una neurona de la corteza parietal (LIP) que muestra preferencia cuando el CB está de lado izquierdo durante el PC. Las líneas verticales negras marcan el inicio de los intervalos del PS y las grises el inicio de los intervalos del PC. La línea negra al final marca la señal “go”. El trazo rojo representa la tasa de disparo en aquellos ensayos que iniciaron de lado derecho y la azul representa los ensayos que inician de lado izquierdo.

Para filtrar éstas unidades aplicamos para cada uno de los intervalos del PC la ecuación 9 (ver Métodos Parte 1 y Apéndice C) y consideramos "espacio-temporales" a aquellas neuronas cuyo índice de lateralidad tuviera un valor absoluto mayor a 0.5 para los tres primeros intervalos del PC. La figura 34 muestra la población de neuronas que cumplieron ese criterio, ello no significa que son las únicas, sin embargo el criterio tan estricto solo lo cumplieron las que aquí se muestran.

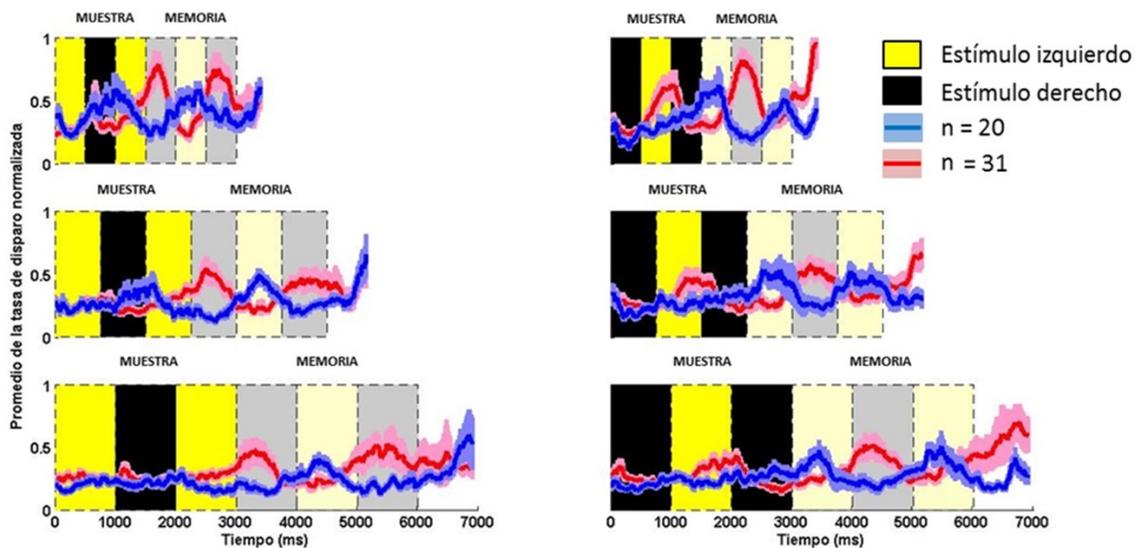


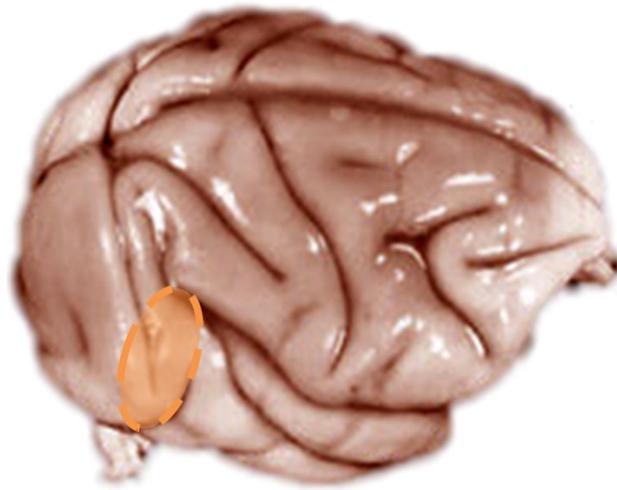
Figura 27: Encontramos neuronas que codificaban de manera muy fiel el patrón espacial y el patrón temporal de la tarea. La primera columna muestra ensayos que comienzan con el estímulo de lado izquierdo, los tres primeros intervalos son el PS y los últimos (más claros) son el PC. El primer renglón representa los ensayos cuya duración fue de 0.5 s; el segundo representa los de 0.75 s y tercer renglón representa aquellos con duración de intervalo de 1s (1000 ms). Se grafica la tasa de disparo promedio de 20 neuronas que prefieren el lado izquierdo y 31 neuronas que prefieren el lado derecho.

4.2.3 En el área visual 4 (V4) las neuronas representan el lado y el ritmo de la TRC

Dado que nuestro estímulo es visual, decidimos registrar la corteza V4 (figura 35). En ésta área registramos un total de 498 neuronas.

Encontramos dos grupos principales de neuronas (figura 36), a las primeras les llamamos sensoriales y a las otras de expectativa. Las primeras tenían campos de referencia y se activaban durante el PS, durante el PC mostraban pocas modulaciones. Las de expectativa se modulaban durante el PS; sin embargo, en el PC (donde ya no hay estímulo visual) mostraban una alta modulación de su tasa de disparo en función de la duración del intervalo y del lado en el que se supone estaría el CB.

Corteza visual 4 (V4)



498 unidades, 2 monos

Figura 28: Localización de la corteza visual 4 (V4).

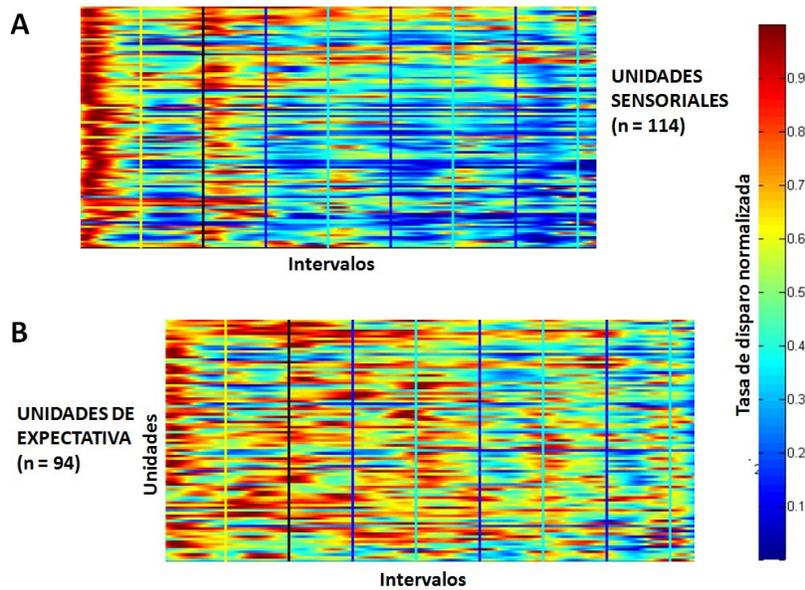


Figura 36: (A) Unidades sensoriales de V4, se muestra la tasa de disparo de 114 unidades que respondían preferentemente a un lado durante el periodo de sincronización. Se muestran ensayos que comenzaron de lado izquierdo y solamente estamos mostrando la duración de intervalo de 0.5 s. Las líneas verticales azul claro y azul oscuro representan los intervalos del periodo de continuación. (B) Igual que en (A), pero para las unidades de expectativa (n = 94). Estas neuronas modulan su tasa de disparo también en el periodo de continuación.

4.2.4 Resumen de los registros electrofisiológicos

Registramos un total de 4831 neuronas, hemos clasificado un pequeño porcentaje de éstas (17.4%); sin embargo, con éstas hemos podido encontrar las dimensiones importantes que requiere el animal para resolver nuestro TRC (tiempo y posición). La Tabla 1 muestra el total de neuronas por área, es importante destacar que registramos en un mono la corteza prefrontal dorsolateral, pero esas base de datos aún no ha sido debidamente explorada y clasificada.

Área registrada	Mono "I"	Mono "M"	Total	Total por área	Comentarios
SMA	495	984	1479	2751	Estas unidades parecen estar codificando principalmente la duración del intervalo.
preSMA	302	157	459		
SMA o M1	0	485	485		
SMA O preSMA	328	0	328		
LIP	201	152	353	1323	Las unidades de estas áreas de ambos monos codifican tanto la dimensión temporal como la posición del estímulo durante el PC.
MIP	447	287	734		
Parietal porsterior (IPS)	236	0	236		
V4	374	124	498	498	Una población de éstas las neuronas registradas (18.9 %) codifican tiempo y posición durante el PC
DLPFC	259	0	259	259	Aún no han sido analizadas
Cerebro	2642	2189	4831	4831	Es necesario integrar la información de las áreas registradas (y otras estructuras que se registren a futuro) para tratar de establecer mecanismos de estimación temporal durante nuestra TRC

Tabla 1: Resumen de las áreas registradas en ambos monos.

4.2.5 La EMG demuestra que no hay actividad muscular asociada al ritmo durante el PC

Para corroborar que los monos no estuviesen realizando contracciones isométricas al ritmo impuesto mientras resolvían la TRC realizamos registros electromiográficos. Los músculos analizados fueron: deltoides derecho, biceps braquial derecho, triceps braquial derecho, pectoral mayor derecho, dorsal ancho derecho, ambos lados de las fibras superiores del trapecio, flexores y extensores del antebrazo. Al analizar la media cuadrática encontramos que no hay actividad muscular significativa durante el PC en comparación con el momento en el que el mono estudiado (mono "M") respondía (*prueba t*, $p > 0.001$).

V. DISCUSIÓN

5.1 Discusión parte 1

Nuestros datos demuestran que tanto monos *Rhesus* como humanos compartimos características en la estimación temporal cuando se mantiene un ritmo en ausencia de movimiento (García-Garibay y cols., 2016). Además de ello, las características psicofísicas que han sido reportadas en ambas especies de primates (Zarco y cols., 2009; Merchant y cols., 2013b) son similares a las que nosotros calculamos mediante el ajuste a nuestro modelo.

La primera de éstas características es la tendencia central dependiente del contexto que ya ha sido reportada como una manera de utilizar información conocida cuando existe incertidumbre (Jazayerly y Shadlen, 2010). El trabajo consistió en pedir a seis sujetos humanos que reprodujeran intervalos de tiempo que provenían de distribuciones uniformes cuyos límites inferior y mayor podían variar sin cambiar el rango. Los resultados demostraron que dependiendo del contexto los sujetos se sesgaban a producir el intervalo promedio dentro de la distribución de intervalos solicitados.

Cuando se repitió el estudio con percusionistas (Ciccini y cols., 2012), el efecto desapareció; al tratarse de una población experta en estimación de ritmos se cree que el fenómeno podría deberse a la incertidumbre que existe en cuanto a la estimación en población inexperta (*i. e.* no percusionistas).

En nuestra tarea se preserva el efecto: tanto monos como humanos tienen la tendencia a acelerar su reloj en los intervalos lentos y a enlentecerlo en los rápidos, tal como lo demuestran los ajustes y los valores del parámetro "*M*" obtenidos (ver [Figura 20 C](#) en [Resultados Parte 1](#)).

La segunda característica de la estimación temporal es que no es físicamente exacta (Ivry y Schlerf, 2008), de modo que un intervalo de un segundo puede ser percibido o producido más corto o más largo por diferentes individuos o por un mismo individuo en diferentes momentos. La razón de la desviación estándar y media de los intervalos estimados o generados (coeficiente de variación) es conocida como la fracción de Weber (Getty, 1975; Gibbon, 1977; Ivry y Hazeltine, 1995; Zarco y cols., 2009; Laje y Buonomano, 2011; ver una revisión en Grondin, 2010b) y explica la tasa a la que la variabilidad crecerá en función de la magnitud del intervalo.

Nosotros encontramos en nuestros datos fracciones de Weber similares a las reportadas anteriormente para monos y humanos (Zarco y cols., 2009), sin embargo encontramos que para los humanos las fracciones de Weber fueron mayores cuando los intervalos de tiempo eran cortos lo que implica menor precisión en esos ensayos.

Es importante entender si la variabilidad de las estimaciones se debe a cambios en la temporalidad de los eventos fisiológicos que subyacen la conducta o bien se debe a una disminución en la relación señal ruido considerando la señal como la memoria del intervalo generado y el ruido un proceso estocástico, si esto ocurriera, al pasar más tiempo (*i. e.* intervalos más largos) la señal se diluiría más en los procesos estocásticos.

En cuanto al desempeño nuestros resultados demuestran que los monos son más eficientes al resolver la TRC, sin embargo es importante considerar que los monos fueron sobre entrenados (4 horas diarias y más de 5 días a la semana). Interesantemente los monos fueron más eficientes para los intervalos cortos (varianza dependiente de ruido = 0.08 s^2) que para los largos (varianza dependiente de ruido = 0.218 s^2) con idénticas fracciones de Weber, mientras que los humanos tuvieron mayores fracciones de Weber para los intervalos cortos.

La última característica que se ha reportado es el hecho de que cuando se segmenta un intervalo de tiempo en otros más pequeños, la variabilidad en las estimaciones disminuye (Fetterman y Killeen, 1990; Hinton y Rao, 2004; Hinton y cols., 2004; Grondin y Killeen, 2009).

Nosotros pudimos poner a prueba este efecto con humanos pues contamos con la conducta en la tarea continua. La [figura 20](#) demuestra como la variabilidad (fracción de Weber) fue casi dos veces mayor en esta tarea que en la discreta.

Es importante mencionar que las diferencias entre la estimación temporal de la TRC discreta y continua puede radicar en que durante la tarea continua se esté percibiendo movimiento y que se codifique velocidad, más no tiempo, ya que al ser un estímulo visual, podrían estarse excitando neuronas sintonizadas a la velocidad en la corteza visual 5 (V5), área donde la sintonía a la velocidad ha sido descrita (Zeki; 1974). Esta diferencia sugiere que cuando calculamos cambios de posición (velocidad) no usamos los mismos mecanismos que cuando medimos tiempo.

Para la TRC discreta pusimos a prueba el modelo "reset" de la estimación temporal (Laje y cols.; 2011), sin embargo los ajustes fueron poco bondadosos, aunque

debemos mencionar que si se compara la bondad del ajuste con este modelo entre especies, fue mejor con los monos, actualmente trabajamos en el diseño de un modelo mixto ("*reset*" y *continuo*).

El ajuste del parámetro "*add*" (ver [Figura 20 D](#) en [Resultados Parte 1](#)) arrojó valores de mayor magnitud para los humanos y en la tarea continua: éste parámetro podría estar representando una corrección al cálculo del intervalo generado. Es necesario buscar tales correcciones en señales electrofisiológicas que sean sensibles.

Las diferencias entre los parámetros de nuestros ajustes debido a la duración del intervalo podría deberse a cualquiera de las siguientes razones:

Existen diferentes mecanismos neuronales que se ocupan para realizar estimación de intervalos de distinta magnitud.

Es el mismo mecanismo, solamente que su precisión disminuye en función de la duración de los intervalos cuantificados pues se agota.

El análisis de los tiempos de movimiento no mostró diferencias que se debieran a la duración de intervalo, aunque fue distinta entre especies, seguramente debido al entrenamiento (ANOVA de dos factores, $p < 0.01$).

Sin embargo en el caso de los tiempos de reacción de los humanos existió una tendencia a decrecer en función de la duración del PC. Probablemente los sujetos se sincronizaron mejor al estímulo y podían predecir la llegada de la señal "*go*".

Finalmente tenemos el análisis de las trayectorias de respuesta de los sujetos humanos (ver [Figura 10](#) Y [Figura 11](#) en [Resultados Parte 1](#) y [Apéndice "D"](#)) y al analizarla pudimos detectar cambios de decisión.

Es bien conocido que los cambios de decisión generalmente tienen resultados más exitosos que si no se realizaran (Resulaj y Shadlen, 2009), así que nos propusimos saber si en nuestra tarea, los cambios de decisión mejoraban el desempeño y encontramos que si lo hacen, pero solamente para intervalos de tiempo cortos.

Esto concuerda con los resultados de Resulaj y Shadlen (2009) apoyando la teoría de la existencia de acumuladores que tienen cierto nivel de fuga dependiente de tiempo (Simen y cols., 2011). Dichos acumuladores podrían guardar el ritmo y recalcular la

decisión; sin embargo, al tener fuga, conforme el tiempo pasa ya no podrían ayudar a mejorar la decisión pues la relación señal - ruido habría disminuido.

Las decisiones se construyen a lo largo de la jerarquía cortical (de Lafuente y Romo; 2006), ésto significa que construirla lleva cierto tiempo (alrededor de 300 ms), es probable que después de ese tiempo la información que se guarda en memoria de trabajo sea reevaluada; sin embargo, nuestros datos sugieren que aunque eso ocurra, los cambios de decisión no parecen mejorar el desempeño cuando a transcurrido mucho tiempo, lo cual es quizás porque la información se ha diluido en procesos estocásticos.

La conducta registrada en ambas especies de primates es similar, salvo pequeñas diferencias debido a las condiciones más controladas que tuvieron los monos. Nuestro análisis y los ajustes al modelo propuesto nos permiten analizar señales electrofisiológicas y asumir que los procesos que registramos en la corteza de los monos pueden parecerse a lo que estaría ocurriendo en el cerebro de los humanos.

5.2 Discusión parte 2

Nuestros registros electrofisiológicos demuestran de manera contundente que en las áreas registradas existe durante el PC un rastro del ritmo que el mono está manteniendo para resolver la TRC.

Por ejemplo, las neuronas de la *SMA* y *preSMA* en mostraron actividad rítmica subiendo y bajando su tasa de disparo con un periodo similar a la duración del intervalo (0.5, 0.75 y 1 s) durante el PC. Existe un porcentaje de las neuronas registradas (47 %) que muestran otro tipo de modulaciones y forman parte de la base de datos que será analizada en los años futuros. Sin embargo éstas neuronas "rítmicas" reflejan claramente la actividad cognitiva que el animal está realizando. Debemos destacar que en un reporte previo fueron descritas en *SMA* distintos tipos de neuronas que son capaces de cuantificar intervalos de tiempo (Mita y cols., 2009; Merchant y cols., 2011); además de ello las neuronas de la *SMA* son capaces de sincronizarse a intervalos específicos de tiempo (Merchant y cols., 2013).

Éstas cortezas se activan aún en ausencia de movimiento, por ejemplo: al escuchar música (Zatorre y cols., 2005) y en otras conductas rítmicas (Macar y cols., 1990; Macar y cols., 2001). La *SMA* recibe conexiones que provienen del cerebelo y de los ganglios basales (Akkal y cols., 2007), por lo que su participación en la integración motora es evidente. En un meta - análisis con estudios de resonancia magnética que concentro datos

de más de seiscientos sujetos se pudo establecer un gradiente tiempo - tópico, es decir, las regiones más caudales eran más activas en tareas sensoriales e intervalos superiores a un segundo, mientras que las rostrales (i. e. *preSMA*) parecieron activarse más con intervalos de tiempo menores a un segundo (Schwartz y cols., 2012).

Nosotros registramos principalmente la SMA (más caudal) y encontramos neuronas que se reflejaban los intervalos impuestos, lo interesante de nuestro trabajo es que los monos durante el PC no tenían ninguna entrada sensorial de ninguna modalidad y esa actividad rítmica similar a la registrada por Merchant y cols. (2011 y 2013) ocurría en ausencia de actos motores.

Podemos considerar las respuestas registradas de tipo rampas, es decir, un incremento gradual de la tasa de disparo hasta llegar a determinado umbral, estos procesos han sido descritos como acumulativos y se dice que la acumulación podría ser uno de los mecanismos responsables de la estimación temporal (Casini y Vidal, 2012).

En la corteza parietal encontramos un alto porcentaje de neuronas moduladas, y de éstas más de la mitad (54%) mostraron preferencia a un lado en el que el CB se encontraba aún durante el PC. En la corteza del surco intraparietal con sus regiones lateral (LIP) y medial) MIP ha sido descrita actividad tipo rampa durante tareas de estimación temporal (Leon y Shadlen, 2003; Schneider y Ghose, 2012). También hay evidencias con sujetos humanos de que esta área está involucrada en estimación temporal (Rao y cols., 2001). Nuestros resultados demuestran como en éstas áreas codifican tanto el ritmo impuesto como el lado en el que el estímulo se encuentra (ver la *figura 33* en la sección de Métodos, parte 2).

Las neuronas de la corteza V4 también mostraron importantes modulaciones tanto en el PS como en el PC, en la figura 34 se observan dos grupos de neuronas que se modulaban, las primeras (24.9 %) lo hacían durante el PS y por ello las llamamos "sensoriales"; hubo otras (20.5%) que se modulaban durante el PC siguiendo tanto ritmo como posición.

Las neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral no han sido analizadas aún, sin embargo en esa área encontramos importantes modulaciones durante el periodo de sincronización.

De nuestro trabajo podemos constatar que múltiples áreas cerebrales se sincronizan a un ritmo y que para ello no es necesario realizar una ejecución motora, es probable que

existiera una influencia subcortical que comandara la acumulación de potenciales de acción en las neuronas piramidales de la corteza. Algunos autores han propuesto que el sistema de los ganglios basales en coordinación con las cortezas cerebrales podrían funcionar como un generador de pulsos; y, éstos pulsos estarían siendo acumulados como incremento en la tasa de disparo de las neuronas corticales piramidales (Mattel y Meck, 2004; Meck y cols., 2008); además, durante una tarea de *tapping* se registró el potencial de campo local en el putamen (Bartolo y cols., 2014). Ellos encontraron modulaciones de la banda *gamma* lo que indica modulaciones postsinápticas en esa estructura.

Finalmente mencionaremos que la electromiografía no reveló ninguna contracción isométrica o isotónica que siguiera el ritmo de la tarea durante el PS al menos en los músculos registrados. Eso es un argumento concluyente que explica que los monos son capaces de abstraer un ritmo.

VI. CONCLUSIONES

6.1 Parte 1

- 1) Los monos Rhesus y los humanos son capaces de resolver la TRC.
- 2) Los monos tienen menores valores para las fracciones de Weber en la tarea de dos opciones.
- 3) En la tarea de seis opciones el mono "I" tuvo mayor valor de la fracción de Weber, sin embargo el entrenamiento en esa tarea fue por un periodo corto (< 7 semanas).
- 4) Ambas especies muestran la tendencia al intervalo promedio, aunque el efecto es más fuerte en humanos (valor mayor del parámetro "M").
- 5) El modelo continuo ajusta a los datos, tanto de monos como de humanos.
- 6) La TRC continua tuvo mayor variabilidad y los parámetros de ajuste se comportaron de manera distinta a la TRC de seis opciones, lamentablemente no entrenamos a ningún mono en esa tarea.

6.2 Parte 2

- 1) La corteza premotora medial (preSMA y SMA por sus siglas en inglés) codifica el ritmo impuesto durante el PS.
- 2) Las cortezas del surco intraparietal (LIP y MIP por sus siglas en inglés) conservan durante el PC información temporal y espacial, ya que reflejan la posición donde debe estar el estímulo.
- 3) Una población de las neuronas del área visual 4 (V4) reflejan tanto tiempo como espacio.

VII. FUTURAS INVESTIGACIONES

Nuestro paradigma es el primero que pone a prueba la generación de un ritmo de manera cognitiva en sujetos humanos y monos *Rhesus*; por lo tanto el reporte final para evaluar el buen desempeño es un movimiento que ocurre en un momento en el que el ritmo ha sido detenido.

En los sujetos humanos que estudiamos aplicamos tres variantes del paradigma: dos opciones, seis opciones y continuo. Al aplicar el ajuste al modelo que en este manuscrito propusimos, observamos como los parámetros son muy distintos para las tareas dos y seis opciones en contraste con la continua. Ello sugiere que los mecanismos neuronales que se activan al resolver ambas tareas son distintos. Uno de los propósitos de nuestro grupo de trabajo es entrenar a un mono *Rhesus* en esa tarea.

Sin embargo otra aproximación importante para entender el correlato neuronal y cerebral que existe detrás de la ejecución de las tareas planteadas es el estudio de la actividad cerebral registrada mediante electroencefalografía (EEG).

La técnica de EEG consiste en registrar la actividad eléctrica cerebral a través de la colocación de electrodos sobre el cuero cabelludo, éstos electrodos registran la suma de señales que provienen de distintas "*fuentes*", por fuentes entendemos a las sinapsis donde llega el potencial de acción de las neuronas y los cambios de potencial eléctrico de las membranas en respuesta a interacciones químicas, el EEG es muy útil en medicina para tratar y diagnosticar enfermedades como la epilepsia (Niedemeyer y da Silva, 2006).

Creemos que al aplicar esta técnica en sujetos humanos adultos sanos y comparar la actividad que haya en la ejecución de la TRC de seis opciones *versus* la continua podremos responder las siguientes preguntas: ¿Qué estructuras subcorticales se activan en cada fase de la TRC? ¿Cómo es la estructura temporal de esta activación? ¿Qué tipo de actividad ocurre cuando se llevan a cabo los cambios de decisión que describimos en el análisis de las trayectorias (ver Resultados Parte 1)

En el Apéndice F encontramos algunos análisis que realizamos con una versión pasiva de la tarea. No se incluyó en el manuscrito por ser ajena al tema central de la tesis, sin embargo esos datos explican la presencia de neuronas en la SMA que se activan en periodos críticos de la tarea cuando los monos *Rhesus* son espectadores de la misma. Es motivo de investigaciones futuras entender los mecanismos que suprimen un movimiento,

la SMA podría ser crucial en ello ya que han sido descritas conexiones directas con segmentos espinales (Dum y Strick, 2005).

En el grupo de trabajo estamos actualmente realizando un análisis detallado de esas células y de los patrones de activación en la tarea que llamamos pasiva.

Otro fenómeno importante que observamos lo mostramos en el Apéndice G, en este caso se trata de neuronas de la SMA que no son capaces de seguir el ritmo impuesto, se ha propuesto un modelo de ciclo límite para explicarlo y si podemos ajustar los datos eso podría ayudarnos a entender la estructura de los circuitos responsables de la estimación temporal al menos en esa área.

Tenemos pendiente el análisis de los sacádicos pues los fueron registrados mientras los monos realizaban la tarea. El mono "M" mantenía una fijación estable, sin embargo el mono "I" tendía a realizar microsacádicos, analizaremos si: Los sacádicos del mono "I" seguían el ritmo impuesto. En caso de que así fuera compararemos la actividad de las neuronas y el potencial de campo local en los ensayos donde hubo microsacádicos y en aquellos que no, y de ser iguales las señales podremos tener argumentos para decir que la estimación temporal es independiente de la ejecución motora, apoyando lo publicado anteriormente (Donnet y cols., 2013).

Los registros de espigas y del potencial de campo local que realizamos con la TRC también los realizamos con una tarea tipo "*center out*" (ver [Apéndice H](#)), en el grupo de trabajo compararemos los registros de esa tarea y de la TRC alineando al inicio del movimiento, para buscar alguna diferencia en la actividad asociada al movimiento en un contexto de estimación temporal y en uno de memoria espacial.

Los resultados obtenidos a partir del análisis psicofísico sostienen que tanto humanos como monos Rhesus tienen conductas similares durante la TRC, esto podría deberse a la presencia de un mecanismo que se mantiene en la evolución, y puesto que el cerebro de ambos primates es distinto en lo particular, la similitud en la conducta podría apuntar a la existencia de alguna estructura crucial en la estimación temporal (reloj central). Creemos que muchos de los análisis a posteriori deben orientarse a buscar las pistas nos guíen a encontrar esa estructura, o bien a descartar de manera robusta su existencia.

VIII. LITERATURA CITADA

- Bartolo, R. & Merchant, H. 2009. "Learning and generalization of time in humans: rules of transfer across modalities and interval durations". *Experimental Brain Research*. 197 (1): 91-100.
- Bartolo, R., Prado, L. & Merchant, H. 2014. "Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping". *Journal of neuroscience*. 34 (11): 3910-3923.
- Brainard, D. H. 1997. The psychophysics toolbox. *Spatial vision*. 10: 433-436.
- Brody, C. D., Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. 2003. "Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex". *Cerebral cortex*. 13: 1196–1207.
- Buhusi, C. V. & Meck, W. H. 2005. "What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing" *Nature reviews neuroscience*. 6: 755-765
- Cassenti, D. N. 2011. "The intrinsic link between motor behavior and temporal cognition" *New Ideas in Psychology*. 29: 72e79.
- Cicchini, G. M., Arrighi, R., Cecchetti, L., Giusti, M. & Burr, C. D. 2012. "Optimal Encoding of interval timing in expert percussionists". *The journal of neuroscience*. 32 (3): 1056–1060.
- Coull, J.T., Hwang, H.J., Leyton, M. & Dagher, A. 2012. Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and SMA. *J. Neurosci*. 32: 16704–16715.
- de Lafuente, V. & Romo, R. 2006. Neural correlates of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 103. 39.pp. 14266-14271.
- Dum, R.P. & Strick, P.L. 2005. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *Journal of Neuroscience* 25: 1375–1386.

- Fetterman, J.G. & Killeen, P.R. 1990. "A componential analysis of pacemaker-counter timing systems". *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 16 (4): 766-80.
- García-Garibay O, Cadena-Valencia J, Merchant H and de Lafuente V (2016) Monkeys Share the Human Ability to Internally Maintain a Temporal Rhythm. *Front. Psychol.* 7:1971.
- Getty, D. 1975. "Discrimination of short temporal intervals: a comparison of two models". *Perception and Psychophysics.* 18 (1): 1-8.
- Gibbon, J. 1977. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychol Rev.* 84: 279 –325.
- Gibbon, J., Malapani, C., Dale, C. L. & Gallistel, C. 1997. "Toward a neurobiology of temporal cognition: advances and challenges". *Curr Opin Neurobiol.* 7 (2): 170-84.
- Grondin, S. 2010a. "Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions". *Attention, Perception & Psychophysics* 72: 561-582.
- Grondin, S. 2010b. "Unequal weber fractions for the categorization of brief temporal intervals". *Attention, Perception, & Psychophysics.* 72 (5): 1422-1430.
- Grondin, S., & Killeen, P. R. 2009 "Tracking time with song and count: different Weber functions for musicians and nonmusicians". *Atten. Percept. Psychophys.* 71: 1649–1654.
- Grondin, S., & Killeen, P. R. 2009. Tracking time with song and count: different Weber functions for musicians and nonmusicians. *Atten. Percept. Psychophys.* 71: 1649–1654.
- Ivry, R. 1996. The representation of temporal information in perception and motor control. *Current Opinion in Neurobiology.* 6: 851-857.

- Ivry, R.B. & Hazeltine, R.E. 1995. Perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence of a common timing mechanism. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 21: 3–18.
- Jazayeri, M., & Shadlen, M.N. 2010. Temporal context calibrates interval timing. *Nat. Neurosci.* 13: 1020–1026.
- Laje, R., Cheng, K. & Buonomano, D.V. 2011. “Learning of temporal motor patterns: an analysis of continuous versus reset timing”. 61 (5).
- Laje, R., Cheng, K. & Buonomano, D.V. 2011. “Learning of temporal motor patterns: an analysis of continuous versus reset timing”. 61 (4).
- Leon, M.I. & Shadlen, M.N. 2003. Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron.* 38: 317–27.
- Lewis, P.A. & Miall, R.C. 2003a. Brain activation patterns during measurement of sub- and supra-second intervals. *Neuropsychologia.* 41: 1583–1592.
- Lewis, P.A. & Miall, R.C. 2003b. Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13: 250–255.
- Lewis, P.A. & Miall, R.C. 2006a. A right hemispheric prefrontal system for cognitive time measurement. *Behav. Processes.* 71: 226–234.
- Lewis, P.A. & Miall, R.C. 2006b. Remembering the time: a continuous clock. *Trends Cogn. Sci.* 10: 401–406.
- Mauk, M.D. & Buonomano, D.V. 2004. The Neural Basis of Temporal Processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 307–340.
- Merchant, H., Harrington, D.L. & Meck, W.H. 2013a. "Neural basis of the perception and estimation of time". *Annu Rev Neurosci.* 36: 313-336.
- Merchant, H., Luciana, M., Hooper, C., Majestic, S. & Tuite, P. 2008b. "Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance". *Exp Brain Res.* 184 (2): 233-48.

- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W. & Gámez, J. 2013b. "Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism". *J Neurosci.* 33 (21): 9082-9096. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013.
- Merchant, H., Zarco, W., & Prado, L. 2008a. "Do we have a common mechanism for measuring time in the hundreds of milliseconds range? Evidence from multiple-interval timing tasks". *J Neurophysiol.* 99: 939–949.
- Merchant, H., Zarco, W., Pérez, O., Prado, L. & Bartolo, R. 2011. "Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task". *Proc Natl Acad Sci USA.* 108 (49): 19784-19789.
- Mita, A. Mushiake, H., Shima, K., Yoshiya, M. & Tanji, J. 2009. "Interval time coding by neurons in the pressupplementary and supplementary motor areas". *Nature.* 4 (12): 502-507.
- Rao, S.M., Mayer, A.R. & Harrington, D.L. 2001. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nat. Neurosci.* 4: 317–323.
- Resulaj, A., Kiani, R., Wolpert, D. M. & Shadlen, M. N. 2009. Letters to Nature. Change of mind in decision making. Vol. 46. doi:10.1038/nature08275.
- Schneider, B.A. & Ghose, G.M. 2012. Temporal Production Signals in Parietal Cortex. *PLoS Biol.* 10: e1001413.
- Scwartz, M., Rothermich, S. & Kotz, S. A. 2012. "Functional dissociation of pre-SMA and SMA-proper in temporal processing". *Neuroimage.* 60: 290–298.
- Xu, M., Zhang, S., Dan, Y. & Poo, M. 2013. "Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex". *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 111 (1): 480–485.
- Yumoto, N., Lu, X., Henry, TR., Miyachi, S., Nambu, A., Fukai, T. & Takada, M. 2011. "A neural correlate of the processing of multi-second time intervals in primate prefrontal cortex". *PLoS One.* 6 (4): e19168.

- Zarco, W., Merchant, H., Prado, L. & Mendez, J.C. 2009. "Subsecond timing in primates: comparison of interval production between human subjects and rhesus monkeys". *J Neurophysiol.* 102 (6): 3191-202.
- Zatorre, R. J., Chen, J. L. & Penhune, V. B. 2007. "When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production". *Nature Reviews Neuroscience.* 8 (7): 547-58.
- Zeki, S. M. 1974. Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the Rhesus monkey. *Journal of physiology.* Vol. 236, pp. 549-573.

IX. APÉNDICE

9.1 Apéndice “A”

Código de la función con el modelo matemático propuesto para explicar la conducta de los sujetos.

La función `modeloContinuo` servirá para modelar la conducta, si se necesita entrega un gráfico:

Ejemplo:

Se realizaron ensayos en los que la señal "go" llegó a los 3.5 segundos del periodo de continuación, la tarea fue de 6 opciones y la duración del intervalo era de 1 segundo; usaremos como fracción de Weber 0.1 y como desviación estándar independiente de tiempo 0.15, el parámetro "M" vale 1.2 y el parámetro "add" vale 0.05.

Ésta sería la sintaxis para Matlab®:

```
tGo = 3.5;
nChoices = 6;
iDur = 1;
wF = 0.1;
std0 = 0.15;
M = 1.2
add = 0.05
grafico = 1;
[hitT,
                                stdT,estT]           =
modeloContinuo(tGo,nChoices,iDur,wF,std0,M,add,grafico)
```

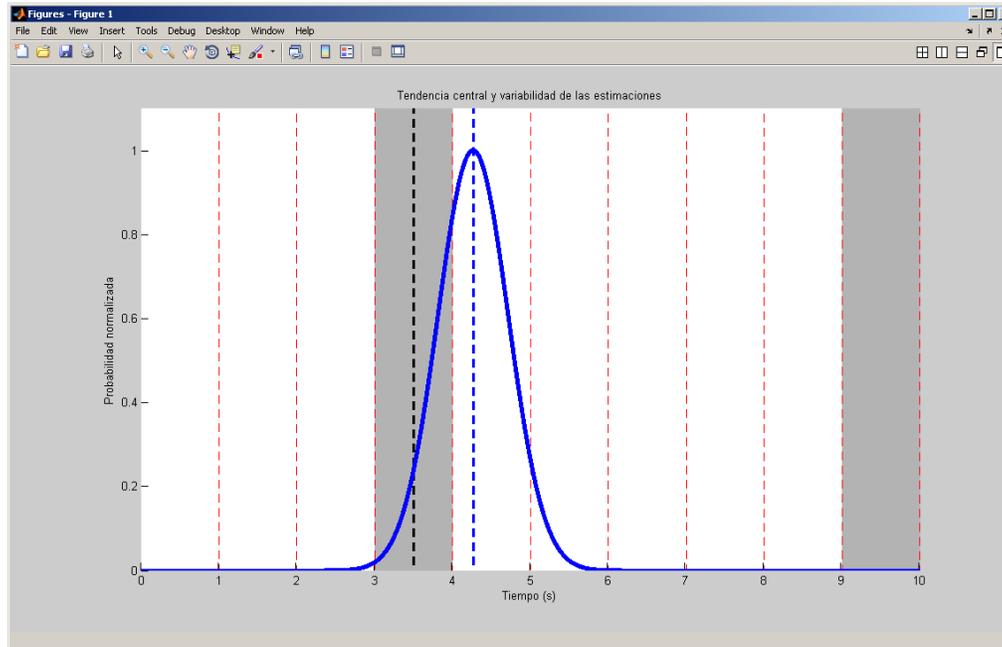
La respuesta será:

```
hitT =
    0.2798

stdT =
    3.7653

estT =
    4.2600
```

Y devolverá el siguiente gráfico:



Las que las líneas rojas punteadas representan cada intervalo, los parches grises representan los intervalos que darían una respuesta correcta, la línea negra punteada representa el tiempo transcurrido y la línea azul punteada representa el tiempo estimado; la curva representa la distribución de las estimaciones de un sujeto.

Copiar el código en el editor de Matlab® y guardarlo como [modeloContinuo](#) en un directorio accesible:

```
function [hitT,stdT,estT] =
modeloContinuo(tGo,nChoices,intervalDur,...
    wFraction,std0,M,add,grafico)
%Los argumentos de entrada de ésta función son:
%
% -tGo: es el tiempo en el que ocurre la señal "go", es la
%       duración total del periodo de continuación.
% -nChoices: número de opciones del paradigma, en nuestros
%            experimentos fueron 2 y 6 opciones.
% -intervalDur: duración del intervalo (0.5, 7.5 y 1 para los
%              experimentos realizados).
% -wFraction: fracción de Weber (es uno de los parámetros que se
%             ajustaron usando "fmincon" (ver Métodos Parte 1).
% -std0: desviación estándar independiente de tiempo (Gety,
1975).
% -M: parámetro multiplicativo.
% -add: parámetro aditivo.
%
%Los argumentos de salida son:
```

```

%
% -hitT: proporción de aciertos.
% -stdT: desviación estándar de la estimación (para dos opciones
%       es NaN).
% -estT: tiempo estimado (para dos opciones es NaN).

% Defino los límites y ensayos "hit", son los tiempos que
delimitan
% cada uno de los intervalos que el sujeto va a producir.
iniLim = tGo-(intervalDur/2)-(intervalDur*20):intervalDur:tGo+...
        (intervalDur/2)+(intervalDur*20);

% Encuentro la posición que corresponde a la respuesta correcta.
goodIntervals = zeros(1,length(iniLim) - 1);
cont = 1;
primerGood = 0;
while primerGood >= 0
    primerGood = 21 - (nChoices * cont);
    cont = cont + 1;
end
primerGood = 21 - (nChoices * (cont - 2));

% El vector "lokote" contiene las posiciones de las respuestas
correctas.
lokote = primerGood:nChoices:length(iniLim);
lokote(lokote < 1) = [];

% el vector "goodIntervals" tiene un valor verdadero en la
posición que
% sería una respuesta correcta dependiendo del número de opciones
goodIntervals(lokote) = 1;
goodIntervals = logical(goodIntervals(1:41));
iniLim = iniLim(1:41);

% Modifico "tGo" y obtengo el argumento de salida "estT"
if nChoices > 2
    estT = (tGo + add) * M;
else
    estT = tGo;
    disp({'Para dos opciones no se pueden calcular';...
        'los parámetros "add" y "M"'})
end

% Calculo la desviación estándar total que es la raíz cuadrada de
la
% suma de las varianzas dependiente e independiente de tiempo.
varTime = (wFraction^2) * (estT^2);
stdTotal = sqrt(varTime + std0^2);

% Calculo la probabilidad de acierto como el área bajo la curva de
la
% distribución de las estimaciones que corresponde a cada posición

```

```

% correcta (argumento de salida hitT).
pHit = normcdf(iniLim + intervalDur,estT,stdTotal) -...
      normcdf( iniLim,estT,stdTotal);
hitT = sum(pHit.* goodIntervals);

% "valorBola es la variable que guardará la posición de la
respuesta
% relativa a la respuesta correcta (solo para una tarea con más de
2
% opciones).
valorBola = [];
while length(valorBola) <= 18 + nChoices
    valorBola = [valorBola 0:nChoices - 1]; %#ok<AGROW>
end
valorBola(19:end) = [];
valorBola = fliplr(-valorBola);
valorBola(18) = [];
while length(valorBola) <= 41
    valorBola = [valorBola 0:nChoices - 1]; %#ok<AGROW>
end
valorBola(42:end) = [];

% Si multiplico "valorBola" por la duración de intervalo y por las
áreas
% bajo la curva correspondientes a cada intervalo, estoy
ponderándolo y
% equivale a la resta de las observaciones con la media, lo guardo
en la
% variable "errorTiempoP".
errorTiempoP = valorBola.* intervalDur.* pHit;

% La desviación estándar (argumento de salida "stdT") es la
sumatoria del
% valor absoluto de "errorTiempoP".
stdT = sum(abs(errorTiempoP));

% Si son dos opciones no se puede calcular ni la desviación
estándar ni el
% tiempo estimado.
if nChoices == 2
    stdT = nan;
    estT = nan;
    warning(strcat('Para dos opciones no se calcula
desviación',...
                  ' estándar ni tiempo estimado'))
end

% Si la variable "grafico" es verdadera dibujo el modelo.
if grafico == 1
    set(gcf,'WindowStyle','docked')

```

```

    curvaNormal =
pdf('norm',iniLim(1):.01:iniLim(end),estT,stdTotal);
    curvaNormal = curvaNormal./ max(curvaNormal);
    maxiC = max(curvaNormal).*1.1;
    patchecitos = iniLim(logical(goodIntervals));
    for t = 1:length(patchecitos)
        h = patch([patchecitos(t) patchecitos(t) patchecitos(t) +
intervalDur patchecitos(t) + intervalDur patchecitos(t)], [0 maxiC
maxiC 0 0], [0 0 0 0 0]);
        set(h, 'EdgeAlpha',0, 'FaceAlpha',.3, 'FaceColor','k')
    end
    hold on
    plot([tGo tGo], [0 maxiC], '--k', 'LineWidth',2)
    plot([iniLim;iniLim], [maxiC.*
ones(size(iniLim));zeros(size(iniLim))], '--r')

plot(iniLim(1):.01:iniLim(end), curvaNormal, 'Color','b', 'LineWidth'
,3)
    plot([estT estT], [0 maxiC], '--b', 'LineWidth',2)
    axis([0 10 0 maxiC])
    title('Tendencia central y variabilidad de las estimaciones')
    xlabel('Tiempo (s)')
    ylabel('Probabilidad relativa')
    hold off
end
end

```

9.3 Apéndice “B”

Ecuaciones.

Ecuación 1: Ley de Weber generalizada (Getty, 1975).

$$\sigma_t = \sqrt{WF^2 t^2 + V_R}$$

Donde:

V_R : Se refiere a la variabilidad asociada a cualquier evento que no sea la cuantificación temporal.

WF : Fracción de Weber, (t / \square_t).

Ecuación 2: Ley de Weber generalizada (Getty, 1975), versión continua según Laje y colaboradores (2011).

$$\sigma_t = \sqrt{(WF * (t_1 + t_2 + t_3))^2 + V_R}$$

Donde:

$t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$: Se refiere a intervalos iguales en los que uno mayor podría ser segmentado

Ecuación 3: Ley de Weber generalizada (Getty, 1975), versión "reset o discontinua" según Laje y colaboradores (2011).

$$\sigma_t = \sqrt{WF * (t_1^2 + t_2^2 + t_3^2) + V_R}$$

Donde:

$t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$: Se refiere a intervalos iguales en los que uno mayor podría ser segmentado

Ecuación 4: Modelo propuesto en esta tesis modificando la Ley de Weber generalizada (Getty, 1975), y agregando los parámetros "add" y "M"

$$\sigma_t = \sqrt{(WF * ((t * M) + add))^2 + V_R}$$

Donde:

add : Parámetro que comprime y expande el tiempo.

M : Parámetro que desplaza el tiempo estimado.

WF : Fracción de Weber.

t : Tiempo por estimar (tiempo objetivo).

V_R : Varianza independiente de tiempo.

Ecuación 5: Cálculo del error, ecuación programada y resuelta con la función **fmincon** de Matlab® (The Mathworks®), para 6 opciones:

$$\begin{aligned} \text{Error} = & \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Aciertos}_p - \text{Aciertos}_o) \\ & + \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Desviación}_p - \text{Desviación}_o) \\ & + \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Tiempo estimado}_p - \text{Tiempo estimado}_o) \end{aligned}$$

Donde:

Error: Es la diferencia entre lo predicho y lo observado.

Intervalo: Número del intervalo del PC en el que la señal "go" ocurrió.

Aciertos_p : Proporción de aciertos que el modelo predice.

Aciertos_o : Proporción de aciertos observados en los experimentos.

Desviación_p : Desviación estándar de las estimaciones que el modelo predice.

Desviación_o : Desviación estándar de las estimaciones observada en los experimentos.

Tiempo estimado_p : Tiempo estimado por el sujeto que el modelo predice.

Tiempo estimado_o : Tiempo estimado por los sujetos en los experimentos.

Ecuación 6: Cálculo del error, ecuación programada y resuelta con la función **fmincon** de Matlab® (The Mathworks®), para 2 opciones:

$$\text{Error} = \sum_{\text{intervalo}=1}^{\text{número de intervalos}} \text{abs}(\text{Aciertos}_p - \text{Aciertos}_p)$$

Las variables son las mismas que en la ecuación 5.

Ecuación 7: Normalización.

$$\text{Valor normalizado} = \frac{\text{Valor} - \min(\text{valores observados})}{\max(\text{valores observados})}$$

Donde el "Valor" es aquel que pertenece a determinada duración y número de intervalos y el mínimo y el máximo se obtienen a partir de todos los valores obtenidos para una duración (0.5, 0.75 y 1 s) con diferente número de intervalos del PC (de 1 a 6 para humanos y de 1 a 4 para monos).

Ecuación 8: Modelo para ajustar la tasa de disparo.

$$F_{\text{disparo}}(t) = mt + A(\text{seno}(t\omega + \varphi)) + \text{const}$$

Donde:

$F_{\text{disparo}}(t)$: Frecuencia de disparo en función del tiempo.

t: Tiempo transcurrido del PC.

m: Pendiente del componente lineal

A: Amplitud del componente senoide.

ω : Frecuencia del componente senoide.

φ : Fase del componente senoide.

const: Constante de ajuste.

Tiempo estimado_p: Tiempo estimado por el sujeto que el modelo predice.

Tiempo estimado_o: Tiempo estimado por los sujetos en los experimentos.

Ecuación 9: cálculo del Índice de Lateralidad para la actividad de las neuronas registradas.

$$IL = \frac{I - D}{I + D}$$

Donde:

IL: Índice de lateralidad.

I: Tasa de disparo normalizada cuando el estímulo está del lado izquierdo.

D: Tasa de disparo normalizada cuando el estímulo está del lado derecho.

9.4 Apéndice “C”

Algoritmo para detectar un cambio de decisión y la dirección de la decisión original.

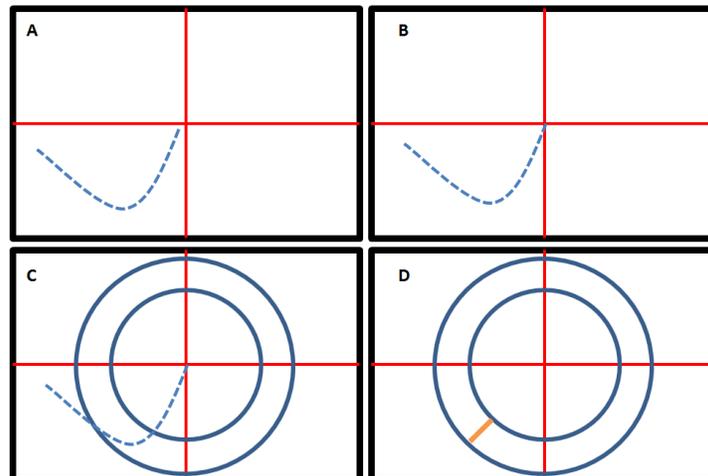
La función `esChangeOfMind` servirá para detectar si una trayectoria descrita en un plano cartesiano tiene un cambio de dirección o no, y puede calcular la dirección original.

Sus argumentos de entrada son:

1. X es un vector donde el valor en cada posición representa un valor en el eje X a lo largo del tiempo.
2. Y es un vector donde el valor en cada posición representa un valor en el eje Y a lo largo del tiempo.
3. Fronteras es un vector de 2 elementos que define los radios r_1 y r_2 (ver figura a continuación).

Como argumento de salida devuelve el promedio de la dirección original en grados.

A continuación se describe cómo funciona el algoritmo:



- A. Sea una trayectoria cartesiana que se origina cerca del centro y se dirige hacia la periferia.
- B. Se le resta su origen y se centra en el plano cartesiano.
- C. Se convierte a coordenadas polares y se establecen dos circunferencias con radios r_1 y r_2 .
- D. Se obtiene el promedio del ángulo t cuando la magnitud del vector es mayor a r_1 y menor a r_2 .

Se agrega el código de la función:

```
function [angulo] = esChangeOfMind(x,y,fronteras)
% Ésta función devuelve en grados el ángulo que tenía una
trayectoria al inicio, al compararla con la dirección final se
podrá definir si hubo o no un cambio de decisión.
%
%   Se alimenta con los argumentos de entrada:
%
%       1) x: es un vector con las posiciones en x a lo largo
del
           tiempo.
%       2) y: es un vector con las posiciones en y a lo largo
del
           tiempo.
%       3) fronteras: es un vector con 2 elementos, el primero
es el
           radio 1 y el segundo el radio 2.

% Transito de coordenadas cartesianas a polares.
[angulo,magnitud] = cart2pol(x,y);

% Obtengo el promedio de "angulo" entre los valores de radio 1 y
radio 2 y
% lo transformo de radianes a grados.
angulo = mean(angulo(magnitud > min(fronteras) &...
magnitud < max(fronteras))).* (360./ (2.* pi));
end
```

9.5 Apéndice “D”

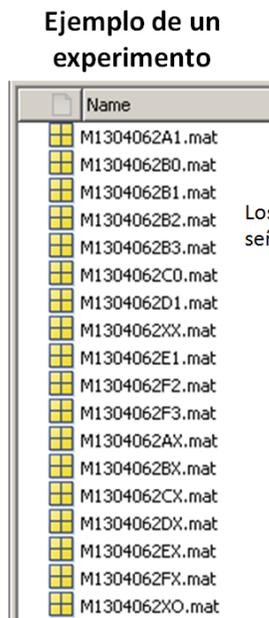
Organización de la base de datos.

Para poder manejar de manera eficiente el gran volumen de datos con el que contamos (4831 unidades o neuronas, 3749 registros de campo y más de 886 experimentos) diseñamos una base de datos que cumpliera las siguientes características:

1. Que cada experimento fuera una unidad similar a los otros experimentos.
2. Que utilizara el mínimo espacio en la memoria.
3. Que pudiera distinguir entre el tipo de señal (espigas, potencial de campo, rastreo ocular, electromiografía y conducta).
4. Que tuviera almacenada la información de la bitácora de los experimentos.

A continuación se describe la base de datos:

Ejemplo de un experimento



M1304062

Los primeros ocho caracteres el nombre codifican la fecha y el mono, en este caso es mono “M” y el registro es el segundo del 6 de abril de 2013

Los últimos dos caracteres del nombre antes de la extensión señalan que tipo de registro es:

- XX es conducta
- XO es la señal de los ojos.
- XM es electromiografía
- Si en la posición nueve hay una letra, se refiere al electrodo de la matriz;
 - A = electrodo 1
 - B = electrodo 2
 - C = electrodo 3
 - D = electrodo 4
 - E = electrodo 5
 - F = electrodo 6
 - G = electrodo 7

Si la letra de la posición 9 es seguida por una X guardamos el registro del campo a 1000 Hz. si es un número guardamos en ella las espigas de alguna unidad registrada.

Así pues tenemos 5 tipos de archivo que se distingue por los caracteres que hay

1. XX: Éste tipo de archivo guarda la conducta y la bitácora del experimento.
2. XO: Guarda la posición X y Y de los ojos a 500 Hz.
3. CX: Si tiene una letra (A, B, C, D, E, F, G) y una X al final es el registro de campo.
4. CM: Electromiografía a 1000 Hz.
5. C#: Si tiene letra y un número es una unidad específica.

Los registros de todas las áreas y de ambos monos son idénticos, por lo tanto las rutinas de análisis que se preparen para alguna pueden usarse para todas.

9.6 Apéndice "E"

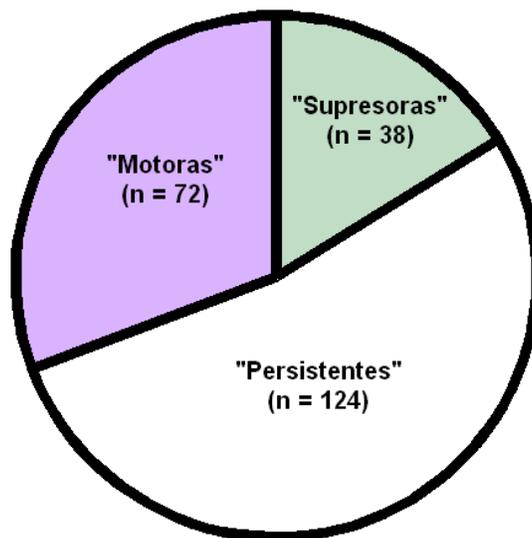
Neuronas "imaginarias".

Realizamos una serie de experimentos con una tarea pasiva, la versión pasiva consistió en una réplica de la TRC, sin embargo el círculo de fijación manual se pintaba de color azul y eso indicaba al animal no responder, al no hacerlo la recompensa llegaba de todas formas, sin embargo si intentaba responder el ensayo se abortaba.

En la parte en la que normalmente el mono tendría que responder, encontramos neuronas en SMA sensibles al movimiento (aquellas que se activaban normalmente si el mono movía su brazo mostraron tres tipos de actividad y de acuerdo a ello fueron clasificadas:

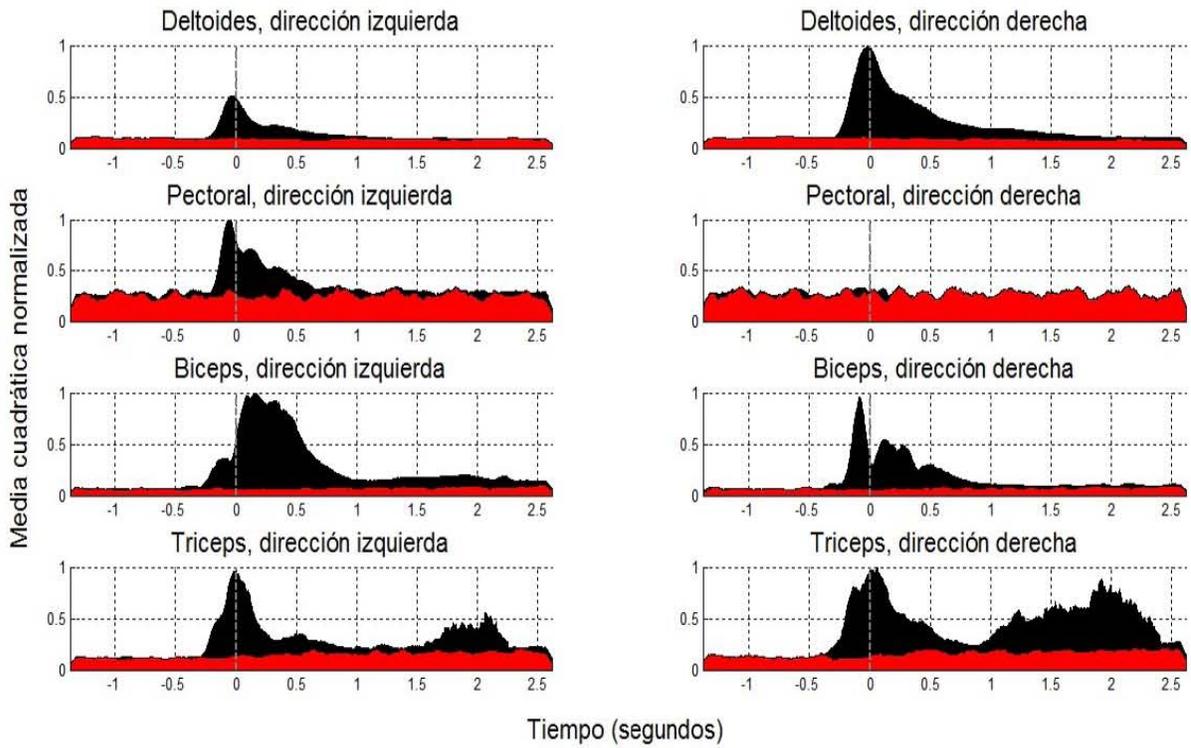
1. Motoras: aquellas que solamente respondieron cuando hubo movimiento y en la tarea pasiva no lo hacían.
2. Persistentes: neuronas que respondían de igual manera al mover el brazo el animal y al no hacerlo en la tarea pasiva.
3. Supresoras: neuronas que se activaron más en la tarea pasiva en el periodo donde normalmente se emitiría la respuesta.

La siguiente figura muestra la proporción de éstas en la SMA:



Para verificar que no existiera la intención de moverse a manera de contracciones isométricas en la extremidad efectora (brazo derecho) realizamos registros de electromiografía (EMG). A continuación se muestra la raíz cuadrada de la media cuadrática

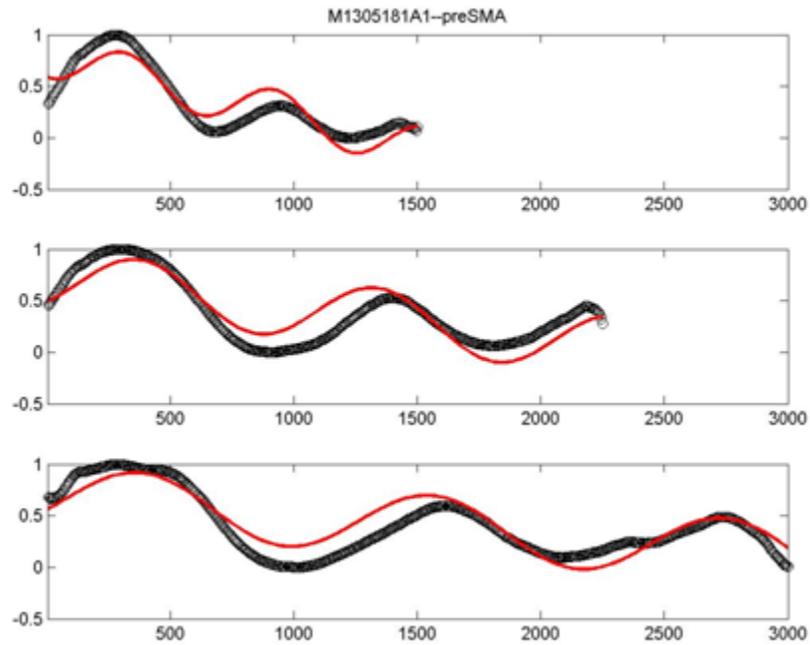
para las EMGs, en rojo cuando no hubo movimiento y en negro cuando sí lo hubo, la columnas de figuras de lado derecho se refiere a las respuestas hacia ese lado y las de lado izquierdo se refiere a las respuestas de lado izquierdo, las respuestas están alineadas al inicio del movimiento.



9.7 Apéndice “F”

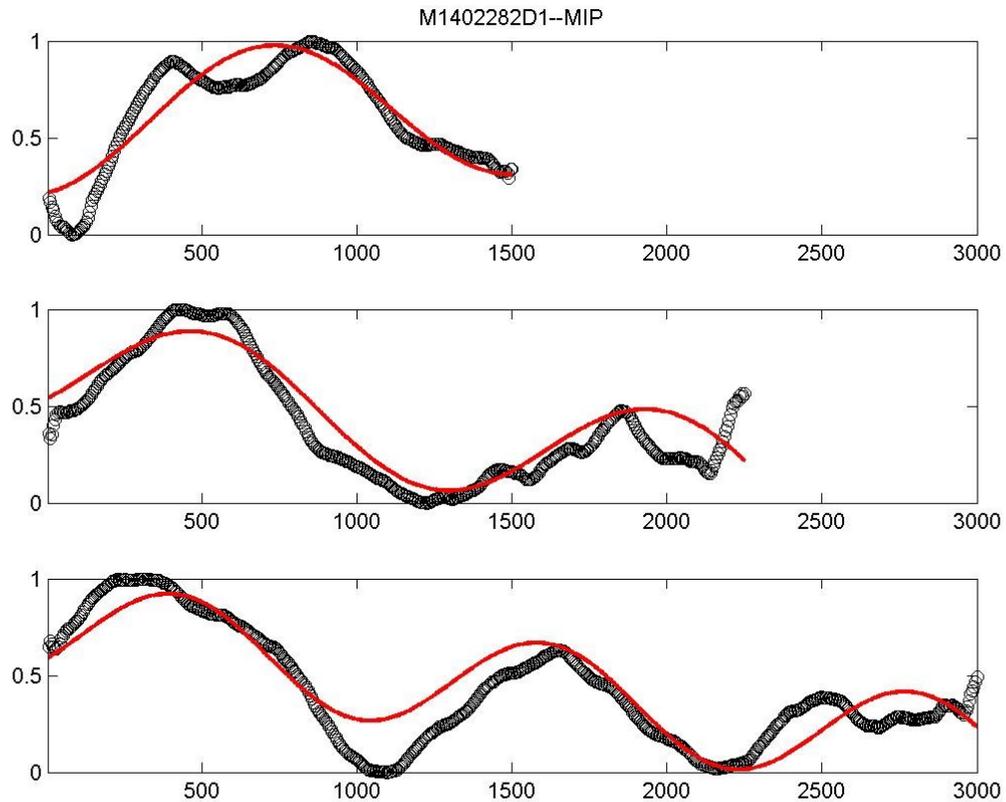
Neuronas que no siguen el ritmo.

En SMA encontramos neuronas que podían seguir el ritmo:



La figura muestra los ajustes a una senoide (línea roja) y el periodo calculado es similar al ritmo impuesto.

Sin embargo hubo otras que solamente podían seguir el ritmo con intervalos lentos, y con los rápidos daba la impresión de que no podían bajar su tasa de disparo:

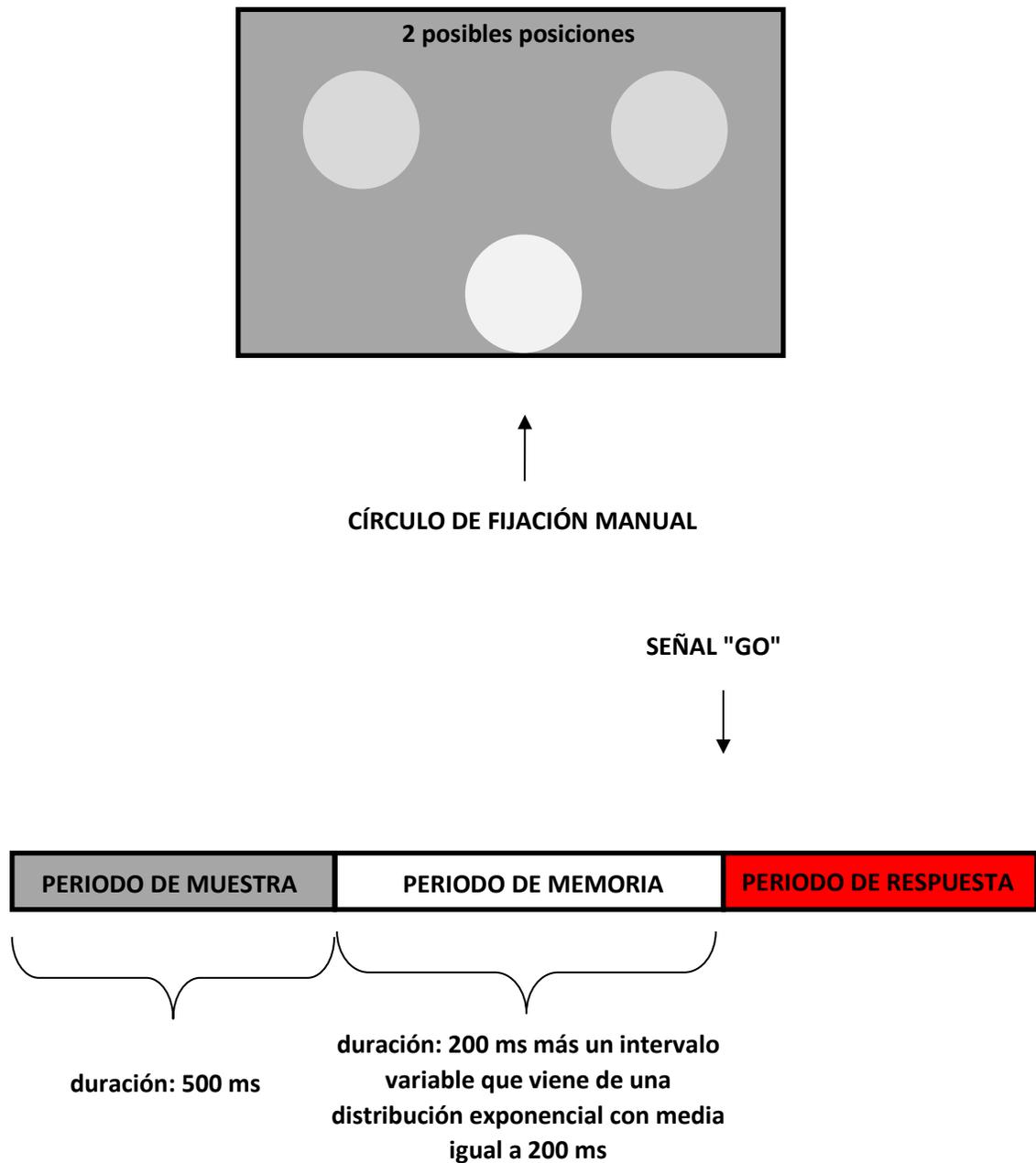


No encontramos neuronas que se ajustaran a los ritmos rápidos y no lo hicieran con los lentos, en investigaciones futuras cuantificaremos estas neuronas y trataremos de explicarlas mediante un modelo de ciclo límite.

9.8 Apéndice "G"

Tarea de memoria espacial o "center out".

Registramos en paralelo la actividad de las neuronas en la TRC y en una tarea de memoria espacial que a continuación se describe:



Durante el periodo de muestra los animales mantenían la vista fija y la mano sobre el círculo de fijación, en ese periodo se presentaba el estímulo de algún lado (izquierdo o derecho). Durante el periodo de memoria el animal debía mantener en memoria de trabajo la posición que se le había presentado. La señal "go" consistía en que el círculo de fijación manual desaparecía y entonces el animal tocaba el lado donde recordaba que el estímulo se presentó.