

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE CIENCIAS

DINÁMICA POBLACIONAL EN LA CORTEZA  
PREMOTORA DORSAL: SUBESPACIOS DE  
CODIFICACIÓN NEURONAL DURANTE UNA  
TAREA COGNITIVA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Físico**

PRESENTA:

**Jerónimo Zizumbo Colunga**

DIRECTOR DE TESIS:

Román Rossi Pool

Ciudad de México

Octubre 22, 2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



Dinámica poblacional en la corteza premotora dorsal:  
subespacios de codificación neuronal  
durante una tarea cognitiva

---

Jerónimo Zizumbo Colunga

*Octubre 22, 2018*  
Versión: primer borrador



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Ciencias

Tesis de licenciatura en física

**Dinámica poblacional en la corteza premotora dorsal:  
subespacios de codificación neuronal  
durante una tarea cognitiva**

Jerónimo Zizumbo Colunga

*Tutor* Román Rossi Pool

Octubre 22, 2018

**Jerónimo Zizumbo Colunga**

*Dinámica poblacional en la corteza premotora dorsal:*

*subespacios de codificación neuronal*

*durante una tarea cognitiva*

Tesis de licenciatura en física, Octubre 22, 2018

Tutor: Román Rossi Pool

**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Ciencias

Av. Universidad 3000, Circuito Exterior S/N Delegación Coyoacán, Ciudad Universitaria

C.P. 04510 Ciudad de México

# Índice general

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Diseño experimental</b>	<b>9</b>
2.1	Tarea de discriminación de patrones temporales . . . . .	9
2.2	Tarea control, con luces (LCT) . . . . .	11
2.3	Desempeño y consideraciones sobre la tarea . . . . .	12
2.4	Registros electrofisiológicos . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Análisis de neuronas individuales</b>	<b>17</b>
3.1	Codificación en neuronas individuales . . . . .	17
3.2	Varianza poblacional instantánea . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Aproximación poblacional</b>	<b>25</b>
4.1	Análisis de componentes principales (PCA) sobre tiempos particulares	26
4.2	Similitud entre componentes principales . . . . .	29
4.3	PCA, calculado sobre intervalos de tiempo . . . . .	30
4.4	Análisis desenlazado de componentes principales (dPCA) . . . . .	30
4.5	Varianza explicada, ruido y dimensionalidad . . . . .	33
<b>5</b>	<b>Señales temporales</b>	<b>43</b>
5.1	Diferencias entre las señales temporales en la TPDT y la LCT . . . . .	44
5.2	Diferencias entre las señales temporales en los aciertos y en los errores	46
<b>6</b>	<b>Codificación poblacional</b>	<b>49</b>
6.1	Variabilidad entre ensayos y eficiencia de decodificación . . . . .	50
6.2	Decodificación durante ensayos fallidos . . . . .	53
<b>7</b>	<b>Conclusión</b>	<b>61</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>67</b>



# Agradecimientos

Primerísimo quiero agradecerle a mi abuela. Sin ti, Nani, no habría nada. Te queremos mucho.

A Tere, por tu apoyo y tantos abrazos que me has dado cuando los necesitaba. Junto con mi abuela, hiciste de Villa un hogar para mi.

A mi abuela Chela y mis abuelos Daniel y Mario. Les llevo a donde voy; ojalá estuvieran aquí para que supieran cuánto les agradezco.

A mi familia, a quienes amo profundamente. Me saqué el boleto ganador en la lotería de la vida con mis padres, Patricia y Daniel; y no sé quién sería yo sin mis hermanos, Daniel y Eduardo. A Libia y Eugenia, con las que he compartido tanta vida. Es un inmenso privilegio aprender de ustedes, admirar de cerquita sus logros, y amar y ser amado por tan maravillosas personas. Espero compartir siempre con el mundo los frutos que gracias a ustedes puedo cultivar.

A mis familias grandes, Zizumbos y Colungas. Crecer fue un asunto emocionante y colorido gracias a cada uno de ustedes: tantos primos, primas, tías y tíos. Son mi raíces, mi fuerza.

A Ranulfo, por darme un lugar en tu laboratorio y tomarme como alumno. Ahora tengo una idea de lo que eso significa y lo aprecio mucho. Perdón por resultar ser un alumno indirigible.

A todo el laboratorio. Toño, Héctor, Serch, Gabriel, Sergio y Rafa, todavía tengo un doctorado por delante y estoy agradecido en enfrentarlo junto a ustedes.

A Román, mentor, amigo y compañero inigualable. Esto sólo es el comienzo ¡Fuerza, decisión y coraje!

A Juan, por haberme apoyado durante los primeros pasos de este largo camino, hace tanto años, y por seguirme apoyando.

A todos mis amigos de la Facultad de Ciencias y que conocí durante la licenciatura. No habría llegado al final de esta carrera sin ustedes... pero lo más importante, no habría sido igual de divertido. Ustedes saben quienes son.

A las amistades de toda una vida. Frank, hay tanto que aprendí de ti. K, verte ha sido como ver una continua explosión de la vida misma. San, siempre tendrás un lugar en mi vida, por más forzado que esté. Diana, mi casa estará abierta para ti, como la tuya estuvo abierta para mi. Daniel, ojalá pudiera desbordar cariño como tu. Mario, que nuestros caminos se entrelacen una y otra vez. A cada uno los amo, y tienen una parcela llena de flores en mi corazón ¡Espero que nuestros dados nunca dejen de rodar y las risas de sonar!

A Regina, nexa de todas estas palabras. Te amo.

A los que llegarán todavía a mi vida. Pienso en ustedes, y voy buscándoles.

# Introducción

Este trabajo está enmarcado dentro de la búsqueda científica por entender cómo funcionan los cerebros. Son una adaptación evolutiva presente en casi todos nuestros ancestros animales multicelulares. Los cerebros, y las mentes que suponemos que generan, muestran una amplia variedad de habilidades. Juegan un papel fundamental en la generación de emociones, sueños y planes; nos permiten percibir el mundo a partir de nuestros sentidos, produciendo una narración coherente y unificada de nuestra experiencia en él; también, a partir de las abstracciones de lo que nuestros sentidos reciben (perceptos sensoriales) nos permiten comparar alternativas, tomar decisiones y ejecutar motrizmente planes para volverlas realidad. Es este último proceso el que es de nuestro interés particular: la toma de decisiones.

Sin embargo, es importante notar que no sólo los primates podemos solucionar problemas cognitivos. La evolución ha producido cerebros distintos, pero con capacidades análogas, en los insectos, aves y moluscos. Incluso hay organismos que sin cerebros son capaces de tomar decisiones, en un sentido general: mohos mucilaginosos que optimizan rutas y plantas con aprendizaje asociativo. Entonces, si hay organismos descerebrados capaces de tomar decisiones, ¿para qué cerebros? Probablemente la respuesta esté íntimamente ligada a la ventaja evolutiva de poder identificar y elegir los mejores recursos disponibles en nuestro entorno. En las palabras de Wolfram Schultz:

*“Rewards are the most crucial objects for life. Their function is to make us eat, drink, and mate. Species with brains that allow them to get better rewards will win in evolution. This is what our brain does, acquire rewards, and do it in the best possible way. It may well be the reason why brains have evolved. Brains allow multicellular organisms to move about the world. By displacing themselves they can access more rewards than happen to come along by chance, thus enhancing their chance of survival and reproduction. However, movement alone does not get them any food or mating partners. It is necessary to identify stimuli, objects, events, situations, and activities that lead to the best nutrients and mating partners. Brains make individuals learn, select, approach, and consume the best rewards for survival and reproduction and thus make them succeed in evolutionary selection. To do so, the brain needs to identify the reward value of objects for survival and reproduction, and then direct the acquisition of these reward objects through learning, approach, choices, and positive*

*emotions. Sensory discrimination and control of movements serve this prime role of the brain.*" [1]

Podemos ver como la idea de la toma de decisiones subyace al párrafo anterior. En particular, habla de "discriminación sensorial". Esta habilidad, poder discriminar entre estímulos sensoriales, es la pieza fundamental del experimento que analizamos en este trabajo. En el experimento, monos fueron entrenados para realizar una actividad repetitiva, pero que requería de prestar mucha atención para tener éxito: una tarea cognitivamente demandante. En dicha tarea, los sujetos tenían que tomar una decisión basada en discriminar entre dos estímulos táctiles. Mientras repetían la tarea, se midieron las respuestas eléctricas de cientos de neuronas en múltiples áreas de la corteza cerebral. Gracias a la forma en la que estaba diseñada la tarea, con un poco de análisis estadístico podemos estudiar la relación que hay entre las respuestas de estas neuronas y los eventos que sucedían durante la tarea. A esta relación que hay entre la actividad de nuestro cerebro y los distintos aspectos del mundo externo (o de nuestros pensamientos internos) le llamamos "el código neural". A continuación, hablaré sobre cómo el sentido del tacto es una modalidad muy apropiada para estudiar el código neural. Después daré un poco de contexto sobre el experimento que analizamos en este trabajo; también motivaré la aproximación que tomamos para estudiarlo. Finalmente, enlistaré las preguntas relevantes que abordamos y daré un prelude de nuestros resultados.

Muchos procesos cerebrales están involucrados durante las tareas de toma de decisiones. Un punto fundamental para entender estos procesos es estudiar cómo se desenvuelve la secuencia de respuestas de las poblaciones neuronales, desde la activación de los receptores sensoriales de un sujeto hasta la ejecución de sus acciones. Dentro de la modalidad táctil de estimulación sensorial, la submodalidad de aleteo (comúnmente llamada *flutter* en inglés) es una forma de estimulación vibrotáctil (5-40 Hz) conveniente para estudiar la toma de decisiones perceptuales, basadas en la discriminación de patrones temporales. Su conveniencia se debe a lo siguiente: primero, ya que el estimulador se mueve de manera perpendicular a la piel, el mismo conjunto de receptores cutáneos es activado [2]; segundo, la sensación de flutter es transmitida a la médula espinal [3] y tálamo [4] por un grupo altamente específico de aferentes primarias, hasta su llegada a la corteza somatosensorial primaria [5, 6] (me referiré a esta corteza como S1); tercero, los monos y humanos son similares en sus capacidades de detección y discriminación para estos estímulos [2, 7], de tal suerte que el código neural para el flutter puede ser relacionado a la percepción [8]. Así, los patrones temporales de estimulación vibrotáctil estarán representados por una población homogénea de neuronas periféricas y centrales, directamente vinculadas a la percepción.

Por otro lado, esta homogeneidad no está presente en áreas posteriores a S1: esas áreas muestran una gran heterogeneidad entre las respuestas de sus neuronas a las tareas con flutter [9, 10, 11, 12]. Además de la heterogeneidad entre respuestas neuronales, cada neurona individual posee una dinámica compleja usualmente correlacionada con más de un componente de la tarea estudiada (a esto se le llama *mixed selectivity* en inglés [13]: lo llamaré “selectividad mixta”). Una aproximación razonable para hacer sentido de la dinámica de una población con estas dos características (heterogeneidad y selectividad mixta), es el uso de métodos de reducción de dimensionalidad. De esta manera, representamos a la dinámica poblacional en un espacio más compacto que podría reflejar señales más claras, que yacían latentes. La utilidad de esta aproximación está ampliamente respaldada por trabajos recientes que muestran su potencial para decodificar señales poblacionales que no podrían ser inferidas de las neuronas individuales [14, 15, 16].

En este trabajo, nos enfocamos en la respuesta poblacional de la corteza premotora dorsal (DPC, por sus siglas en inglés: *dorsal premotor cortex*), registrada en monos rhesus (*macaca mulatta*) mientras realizaban una tarea de discriminación de patrones temporales (TPDT, por sus siglas en inglés: *temporal pattern discrimination task*. Originalmente descrita en [17]). Durante la TPDT, los monos debían reportar si los patrones temporales creados por dos estímulos vibrotáctiles (de igual frecuencia) presentados secuencialmente eran iguales o distintos (Figura 1A). En cada ensayo, los sujetos tenían que: 1) prestar atención al patrón (P1) del primer estímulo; 2) guardar una traza de él durante el intervalo de tiempo entre estímulos; después, 3) prestar atención al patrón (P2) del segundo estímulo y compararlo con la traza recordada de P1; 4) posponer su decisión y recordar la comparación entre los patrones durante un segundo intervalo de tiempo; finalmente, 5) presionar uno de dos botones para indicar su decisión sobre si los patrones presentados coincidían ( $P_1 = P_2$ ), o eran distintos ( $P_1 \neq P_2$ ).

Como un preludeo a este trabajo, el perfil de codificación de las neuronas registradas fue estudiado exhaustivamente. Consideramos todas las posibles combinaciones de parámetros relacionados a la tarea para determinar la capacidad de codificación de cada neurona individual [17]. Encontramos que las neuronas de DPC codificaban los patrones de los estímulos como categorías amplias y las señalaban heterogéneamente durante los periodos de memoria de trabajo, comparación, y decisión pospuesta. Adicionalmente, un porcentaje mayoritario de las neuronas exhibieron selectividad mixta. Sin embargo, de qué manera la actividad conjunta de la heterogénea población neuronal de DPC puede relacionarse con la TPDT es una pregunta abierta.

Nosotros consideramos que los análisis a nivel poblacional son parte de un marco teórico útil para responder a la pregunta anterior. Por lo tanto, planteamos las siguientes preguntas para nuestra investigación: ¿Cuáles son las señales más re-

representativas que podemos extraer de la respuesta poblacional? En particular, (1) estamos interesados en que componentes codificantes aparecen durante el periodo de comparación, en relación a la decisión tomada por el sujeto. En ese periodo, una transición ocurre en la memoria de trabajo entre codificar P1 a codificar el reporte pospuesto de decisión. (2) ¿Los lectores poblacionales (funciones que transforman los datos experimentales) que podemos encontrar para decodificar P1 durante el primer periodo de memoria de trabajo son similares a aquellos para la decisión, durante el segundo periodo? Es posible que cada código sea mantenido dentro de la red de maneras distintas y/o por distintos subconjuntos de neuronas. Por otro lado, también es plausible que el mismo grupo de neuronas participe en la memoria de trabajo durante ambos periodos. (3) ¿Cómo se relacionan los códigos de decisión antes y después de que el sujeto reporte su decisión? Ese momento está marcado por un incremento en la codificación de decisión entre neuronas individuales (REF a figura), lo cual sugiere que este es otro periodo relevante para estudiar. (4) Además, estamos interesados en las señales puramente temporales (no codifican, i.e. no diferencian entre las condiciones experimentales), que podrían ser el sustrato para la dinámica de codificación en la DPC a lo largo de la tarea. (5) ¿Cómo se ven modificadas las señales poblacionales cuando los sujetos realizan una versión de la tarea que no es cognitivamente demandante? En esta versión control de la tarea, no encontramos entre las neuronas individuales ningún tipo de codificación de los parámetros estudiados. (6) De manera importante, estamos interesados en analizar cómo las señales poblacionales son diferentes durante ensayos que terminan en una decisión errónea. En estos casos, esperamos que las señales de decisión sigan presentes, pero invertidas; por otra parte, la forma en que otras componentes puedan ser afectadas nos parece menos clara. (7) Los monos realizaron la TPDT para varias frecuencias promedio distintas. ¿Qué tan robustas son las señales poblacionales a estos cambios? Finalmente, (8) la DPC históricamente ha sido vinculada a la codificación del control motor [18]. Nuestro análisis previo sobre sus neuronas individuales sugirió una labor más involucrada perceptualmente para esta área cortical. Por lo tanto, ahora examinamos hasta qué punto nuestra aproximación poblacional revela evidencia adicional que apoye esta idea.

Siguiendo la aproximación de reducción dimensional, logramos extraer propiedades fundamentales de las respuestas poblacionales para responder a las preguntas planteadas anteriormente. Hablando de la codificación de parámetros de la tarea encontramos que la dimensionalidad de los datos de DPC puede ser reducida a dos importantes componentes (lecturas de la actividad poblacional). Uno de estos componentes representaba la información de forma persistente y (sorprendentemente) era útil para decodificar durante ambos periodos de memoria de trabajo, incluso si la información codificada en cada periodo estaba relacionada con parámetros completamente distintos. La convergencia hacia un único mecanismo estable de representación podría simplificar el trabajo de decodificación para áreas posteriores.

El otro componente codificaba sólo de manera transitoria; este lector tuvo un comportamiento interesante durante los errores. Identificamos que durante el periodo de comparación estos dos componentes pueden combinarse para generar nítidas trayectorias poblacionales en un subespacio de la actividad neuronal, reducida así a dos dimensiones. Notablemente, para producir los diferentes componentes para decodificación, las neuronas no se tuvieron que separar en categorías discretas. Además, estos mecanismos de lectura son altamente invariantes a los cambios en la frecuencia media del estímulo; evidenciando un formato abstracto en el código poblacional. Finalmente, examinamos las diferencias presentes en las señales temporales no-codificantes entre diferentes contextos. Identificamos señales en la TPDT cuyas intensidades disminuían o que desaparecían por completo durante la versión no-demandante de la tarea; esto sugiere que estas señales eran cognitivamente relevantes. Curiosamente, las señales temporalmente permanecían inalteradas durante ensayos errados. Estos resultados muestran que la respuesta poblacional codifica la comparación activa y decisión pospuesta que son específicas al contexto de la TPDT; importante, enfatizan que la DPC juega un papel asociativo durante decisiones perceptuales, y no solamente en codifica acciones motoras.



# Diseño experimental

“ *The proper study of mankind  
is the science of design.*

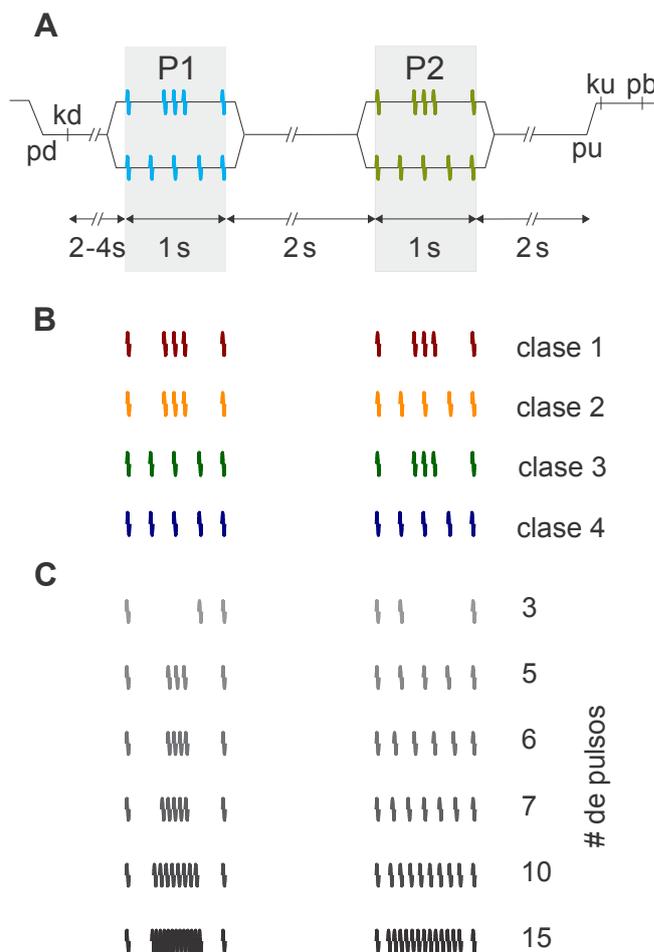
— **Herbert Simon**

*The Sciences of the Artificial*

En este capítulo hablaré del experimento y la naturaleza de los datos sobre los cuales se desarrolla este trabajo. Primero, explicaré las distintas partes de la tarea cognitiva en la que se entrenó a los sujetos, y como procedía una realización de ella. Segundo, daré una breve descripción de una tarea ligeramente distinta; esta fue utilizada como un control para comparar los resultados derivados de la tarea principal (o “activa”). Después, reportaré el desempeño que los sujetos lograron en las tareas diseñadas, junto con algunas consideraciones generales sobre ellas. Finalmente, explicaré a grandes rasgos cómo se midieron los datos de la actividad neuronal en la corteza y mostraré el comportamiento eléctrico de algunas neuronas ejemplares. Considero que, aunque sea directo entender la estructura final de la tarea, el diseño de ésta es la parte del trabajo que requiere de mayor visión y habilidad científica. De alguna forma el problema se asemeja a un acertijo; cuando no sabemos la respuesta, el diseño de una tarea cognitiva parece un objetivo brumoso, lleno de contradicciones. Pero una vez explicada la solución, su genialidad es difícil de apreciar entre lo orgánico de su estructura.

## 2.1 Tarea de discriminación de patrones temporales

La tarea de discriminación de patrones temporales (TPDT) fue originalmente descrita por Rossi et al. en [17]. Dos monos (*Macaca mulatta*) fueron entrenados en esta tarea, para la cual tenían que reportar si las estructuras temporales, o patrones, de dos estímulos vibrotáctiles ( $P_2$  y  $P_1$ ) eran iguales ( $P_2 = P_1$ ) o distintos ( $P_2 \neq P_1$ ). Los estímulos duraban siempre un segundo. Estaban constituidos por trenes de pulsos mecánicos de amplitud constante; cada pulso era un movimiento vertical sinusoidal de la punta, con periodo de  $20\text{ ms}$ . La figura 2.1 muestra la secuencia de eventos a lo largo de un ensayo. Todos los tiempos de la tarea los indicaré con referencia al inicio



**Fig. 2.1: Diagramas de la tarea cognitiva y los estímulos utilizados.**

**(A)** Secuencia de eventos en un ensayo de la tarea de discriminación (TPDT). La punta mecánica de goma desciende (pd), presionando la piel hasta  $500 \mu m$  de profundidad. El sujeto responde colocando su mano sobre la barra (kd). Después de un período de espera variable, entre 2 y 4 segundos, la punta oscila verticalmente para generar un estímulo. El primer estímulo ( $P_1$ , cian) es un patrón de pulsos ordenados de forma agrupada (arriba) o extendida (abajo); el estímulo completo tiene una duración de 1s, y cada pulso mecánico dura 20ms. Pasada una espera fija de 2s (período de memoria del estímulo), presentamos el segundo estímulo ( $P_2$ ); de nuevo, el estímulo dura un segundo y puede ser extendido o agrupado. Enseguida, hay una última espera con duración fija de 2s (período de memoria de la decisión). Finalmente, la punta se levanta (pu); el mono libera la barra (ku) y presiona uno de los dos botones disponibles (pb) para indicar su decisión sobre si  $P_1$  y  $P_2$  habían sido iguales o distintos. Los estímulos,  $P_1$  y  $P_2$ , siempre tenían el mismo número de pulsos (misma frecuencia media). La recompensa se dio inmediatamente después de pb, si la elección de botón era correcta.

**(B)** Diagrama de las cuatro combinaciones posibles entre los posibles  $P_1$  y  $P_2$ . A cada combinación le llamamos “clase”.

**(C)** Representación de la estructura de los estímulos agrupados (G, columna izquierda) y extendidos (E, derecha) en función del número de pulsos (frecuencia media).

del primer estímulo ( $0 s$  corresponde al inicio del primer pulso de  $P_1$ ). Los sujetos realizaban la tarea en bloques de ensayos en los cuales ambos estímulos tenían la misma frecuencia media (número de pulsos). Las frecuencias probadas fueron: 3, 5, 6, 7, 10 y 15  $Hz$ . La mayoría de los análisis presentados utilizan los datos medidos cuando los sujetos realizaban la TPDT con estímulos de 5Hz. Durante los ensayos, la mano, dedos y brazo derechos fueron sujetados de manera cómoda, pero firme. El brazo izquierdo estaba libre, para operar un barra con sensores infrarrojos (a la altura del codo flexionado a  $90 \text{ deg}$ ) y dos botones frente al sujeto, a nivel de los ojos y a  $25 \text{ cm}$  de distancia del hombro izquierdo. El centro de los botones estaba ubicado a 7 y 10  $cm$  a la izquierda del plano sagital medio del sujeto. Los estímulos eran presentados por medio de una punta redonda de goma ( $2 \text{ mm}$  de radio) sobre la piel glabra de la sección distal de un dígito de la mano derecha, controlada por un estimulador computarizado (BME Systems, Baltimore, MD).

Cada estímulo podía ser uno de dos posibles patrones: uno con pulsos agrupados al centro (al que llamaré “G”, por “grouped”); o un patrón con todos los pulsos distribuidos homogéneamente (al que llamaré “E”, por “extended”). De esta forma, hay cuatro combinaciones posibles de los estímulos  $P_1$  y  $P_2$  (Figura 1B), a las cuales llamaré “clases”: la primera es la combinación G-G (clase 1, c1); después G-E (c2); E-G (c3); y E-E (c4). A lo largo de las sesiones de trabajo, ensayos de cada clase eran presentados en un orden pseudo-aleatorio a los sujetos. Un sesión constituía de 80 ensayos: veinte repeticiones por clase. El orden no era completamente aleatorio para evitar que, por azar, hubiera demasiado orden en una sesión: e.g. que las veinte repeticiones de una clase sucedieran todas al final. Por lo tanto, el orden de los ochenta ensayos se aleatorizaba en bloques de diez, con lo que el máximo número de ocurrencias sucesivas de una misma clase sería dos.

Un ensayo inicia cuando la punta del estimulador baja (evento “pd”, por “probe down”, fig. 2.1), generando una deformación sobre la piel de  $500 \mu m$  de profundidad; el sujeto responde colocando su mano sobre la barra (evento “kd”, por “key down”). Después de un período de espera variable, entre 2 y 4 segundos, la punta oscila verticalmente para generar  $P_1$ , el primer estímulo. Pasada una espera fija de 2s, presentamos el segundo estímulo,  $P_2$ . Hay una última espera con duración fija de 2s antes de que el sujeto reporte su decisión; al final de estos 2s, la punta se levanta de la piel (evento “pu”, por “probe up”). El evento “pu” indica al sujeto que ya puede levantar su mano de la barra (evento “ku”, por “key up”). Entonces, el sujeto presiona uno de los dos botones con su mano izquierda para indicar la decisión a la cual llegó: si  $P_1 = P_2$  (iguales: clases 1 y 4) o  $P_2 \neq P_1$  (distintos: clases 2 y 3). Ya que ambos estímulos tenían la misma frecuencia media (el mismo número de pulsos a lo largo de 1 s de estimulación), el proceso de discriminación tenía que estar basado, de alguna forma, en su estructura temporal. El animal era recompensado con jugo si apretaba el botón correcto, inmediatamente después de haberlo presionado.

Los monos fueron cuidados de acuerdo a los estándares institucionales del National Institutes of Health (NIH) y de la Society for Neuroscience (SfN). Todos los protocolos fueron aprobados por el Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL), del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

## 2.2 Tarea control, con luces (LCT)

Durante los ensayos de esta tarea, una variante control de la TPDT, los eventos transcurrían exactamente de la misma manera que se describe en la sección anterior (fig. 2.1A); pero adicionalmente, en el momento en que la punta bajaba sobre la piel del sujeto al inicio del ensayo (pd), uno de los dos botones era iluminado (por

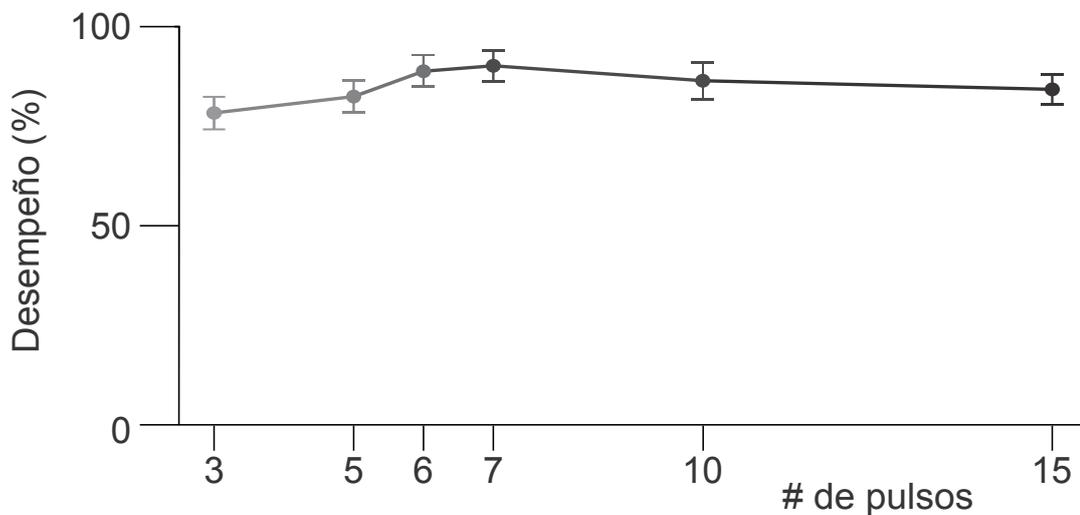
medio de un LED en su interior) para indicar la elección correcta. La luz se apagaba cuando la punta se levantaba al final del ensayo (pu) y el sujeto tenía que reportar su decisión; la recompensa se daba si presionaba el botón previamente iluminado. De esta forma, los estímulos y movimientos a lo largo de un ensayo control eran idénticos a aquellos en la TPDT (la tarea “activa”), pero la decisión era inducida por una señal visual. Los mismos sets de estímulos de  $5\text{ Hz}$  de la TPDT fueron usados para la LCT.

## 2.3 Desempeño y consideraciones sobre la tarea

La TPDT no es una simple variación de la tarea de discriminación de frecuencias vibrotáctiles (VFDT, [9]), que es considerada icónica del trabajo de Ranulfo Romo. Algunas exigencias cognitivas y la estructura básica son similares: ambas tareas requieren prestar atención a dos estímulos táctiles, mantenerlos en memoria de trabajo y compararlos para llegar a una decisión. Sin embargo, para resolver la TPDT se requiere una transformación del estímulo marcadamente distinta. Dado que los estímulos solamente difieren en su estructura temporal, cualquier transformación para pasar de una representación fiel (como aquella encontrada en S1) a una respuesta neuronal categórica que identifique los patrones o las clases debe restringirse a la estructura interna de los estímulos. Adicionalmente, el proceso de comparación también es significativamente distinto entre las tareas. Por un lado, la VFDT se puede resolver calculando la diferencia entre las representaciones paramétricas de las frecuencias de los estímulos, para resolver cuál tiene mayor frecuencia. Por el contrario, la TPDT no ofrece una solución equivalente: en cada ensayo, las frecuencias de  $P_1$  y  $P_2$  son idénticas. La TPDT requiere elegir un igualdad ( $P_2 = P_1$ ) contra una diferencia ( $P_2 \neq P_1$ ), por lo que la comparación tiene que utilizar representaciones categóricas de los patrones. En la 2.2 cuantificamos el promedio y desviación estándar del desempeño de los sujetos, a lo largo de las sesiones de registro en DPC, para cada frecuencia media.

Ahora, quisiera resaltar algunos elementos importantes de la estructura de la tarea. Principalmente, la importancia de los tiempos de espera. El primero, antes del primer estímulo, es variable. Esto es importante, ya que la intención es que el sujeto no pueda anticipar con precisión el comienzo del estímulo; por lo tanto, tendrá que prestar atención consistentemente. También, este período previo nos permite tener un referente de cuál es el estado base, pero atento, de las poblaciones de neuronas que medimos. Después, están los periodos fijos de 2s que siguen a los estímulos: la existencia de estas pausas es fundamental para todo el estudio posterior. El tiempo entre  $P_1$  y  $P_2$  nos permite analizar la dinámica neuronal detrás del mantenimiento de la memoria y de la transición entre la llegada del estímulo y su representación en memoria: en este caso de  $P_1$ , que debe ser recordado para compararse con  $P_2$ .

Análogamente, la espera entre  $P_2$  y pu nos permite estudiar la memoria sobre la decisión que el mono tomará, y los mecanismos para comparar las representaciones sensoriales y llegar a codificar dicha decisión. Consideremos ahora la tarea control. Sin ella, sería difícil diferenciar entre una respuesta neuronal que codifica la decisión y una que representa el plan motor (dirigirse al botón correspondiente). Sin embargo, dado que en la LCT el movimiento final es idéntico al de la TPDT podremos examinar esta diferencia. Por lo tanto, implementar un control como la LCT es muy acertivo. Y como veremos a continuación, la diferencia en el desempeño muestra que, aunque ambas son tareas cognitivas, la TPDT es definitivamente más demandante que la LCT: esta será otra perspectiva desde la cual podremos discutir las diferencias (y semejanzas) de la respuesta neuronal ante ellas.



**Fig. 2.2: Desempeño en la tarea de discriminación.**

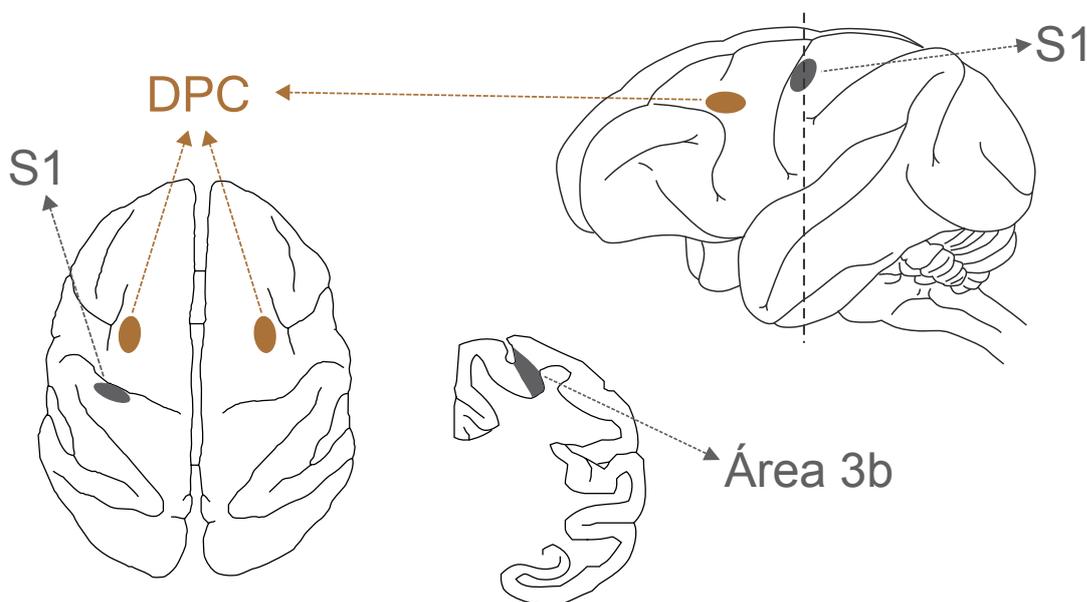
Porcentaje de respuestas correctas en los ensayos de las sesiones utilizadas para los análisis de la actividad neuronal, en función del número de pulsos (frecuencias medias iguales). Los puntos representan los promedios sobre todos los ensayos, con sus respectivas desviaciones estándar. Cada bloque contenía las cuatro combinaciones posibles entre los estímulos, ilustradas en la fig. 2.1B.

A pesar de que cada sujeto fue entrenado entre dos y tres años, la tarea es lo suficientemente difícil para no permitir que llegaran a un desempeño de 100%; esto es un reflejo de la alta exigencia cognitiva de la TPDT. Comparativamente, el tiempo usual de entrenamiento para alcanzar un nivel similar de desempeño en la VFDT es entre seis y ocho meses. Para la tarea de detección vibrotáctil [victor2006] el tiempo promedio es aproximadamente dos meses. Después de ser entrenados en la TPDT, los monos saturaron su desempeño en  $\sim 85\%$  (fig. 2.2): el desempeño fue estadísticamente igual entre las cuatro clases. Resumiendo, el desempeño fue consistente a través de frecuencias y clases. Es importante mencionar que la repetición de la tarea a lo largo de las sesiones de registro no incrementó el desempeño de los sujetos. Asimismo, el desempeño durante la LCT fue constantemente del 100%: esto indica que, a la inversa de la TPDT, esta tarea guiada no es cognitivamente demandante, lo

cual es parte intencional del diseño experimental. Como nota adicional, los animales fueron entrenados primero en la LCT y luego gradualmente introducidos a la TPDT. Durante las sesiones de registro, los sujetos alternaban entre realizar la TPDT y la LCT.

## 2.4 Registros electrofisiológicos

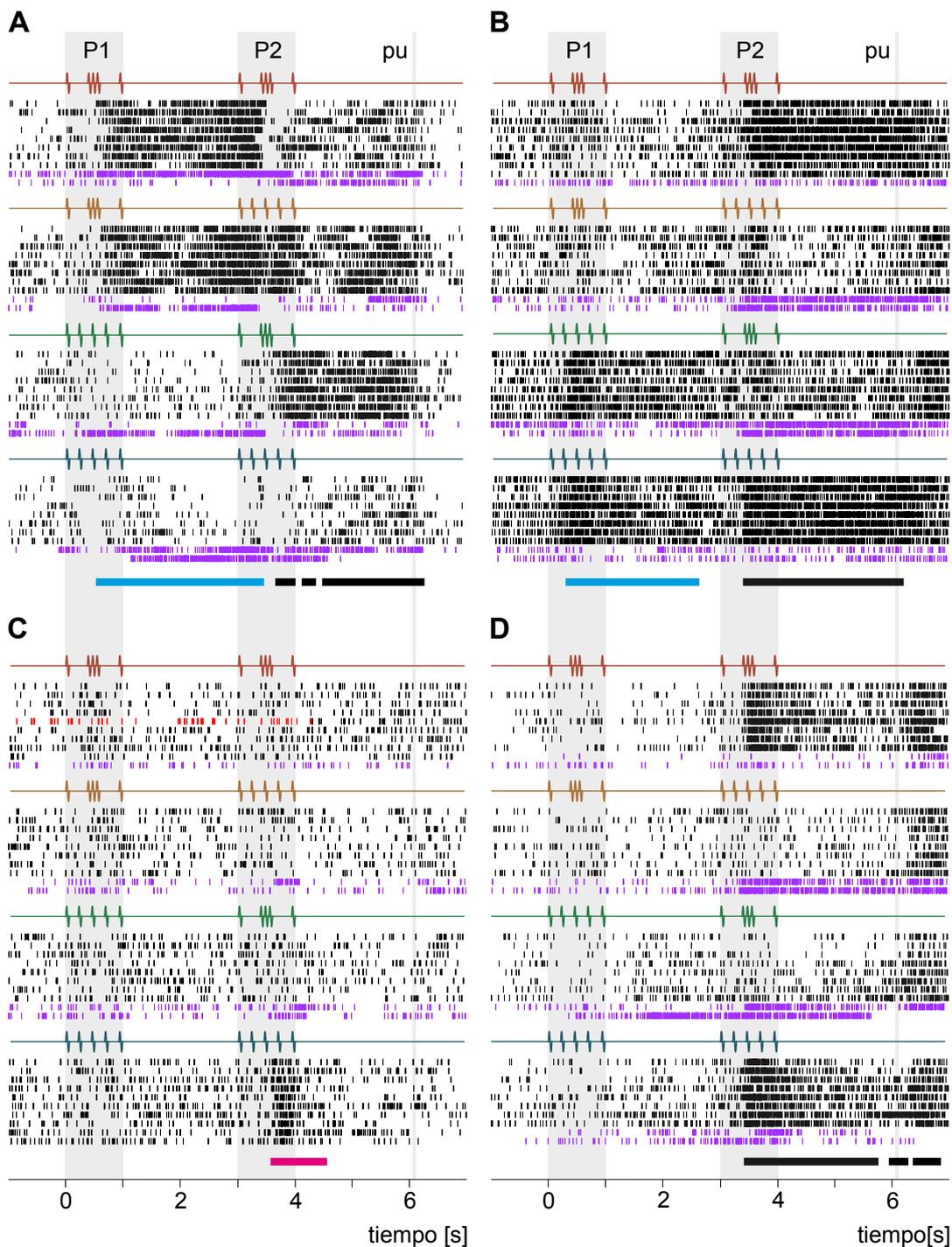
Las mediciones de la actividad eléctrica fueron realizadas con un arreglo de siete microelectrodos (impedancia de entre 2-3  $M\Omega$ ), cada uno capaz de moverse independientemente en una dirección. Esta técnica para hacer mediciones electrofisiológicas en la corteza de macacos es una adaptación del método de Reitböck [Mountcastle1991], desarrollada por Vernon B. Mountcastle junto con Heribert J. P. Reitböck en 1991. Los microelectrodos fueron introducidos a la corteza premotora dorsal (DPC, fig. 2.2), contralateral (hemisferio izquierdo) o ipsilateral (hemisferio derecho) a la mano estimulada. Los sitios de entrada a la corteza cambiaban entre sesiones de registro, y las profundidades de penetración fueron usadas para construir mapas superficiales de los sitios explorados. También, a lo largo del texto haré referencia a resultados obtenidos de datos neuronales procedentes de la corteza somatosensorial primaria (S1, fig. 2.2). Los registros fueron realizados de la misma manera, independientemente de si el sujeto realizaba la TPDT o LCT.



**Fig. 2.3: Áreas de la corteza cerebral estudiadas.**

Diagrama rostral (a la izquierda), lateral (derecha) y coronal (abajo). El enfoque de este trabajo es en la corteza premotora dorsal (DPC), marcada en dorado. Los registros electrofisiológicos en esta área se realizaron en ambos hemisferios. Además, indico en gris el área 3b (clasificación de Brodmann) de la corteza somatosensorial primaria (S1): esta fue estudiada en un artículo anterior [17] y es un punto de comparación útil para la dinámica en DPC. Sólo se midió en el área 3b contralateral al dedo estimulado.

Registramos la actividad electrofisiológica de 1574 neuronas de DPC mientras los sujetos realizaban la TPDT, con estímulos de  $5Hz$  de frecuencia media. Este fue el conjunto de datos más cuantioso. Los números de neuronas para las demás frecuencias medias fueron los siguientes:  $3Hz$ ,  $N = 204$ ;  $6Hz$ ,  $N = 265$ ;  $7Hz$ ,  $N = 207$ ;  $10Hz$ ,  $N = 145$ ;  $15Hz$ ,  $N = 206$ . Todas estas bases de datos nos permitieron estudiar la consistencia de la dinámica de codificación poblacional a través de cambios en el número de pulsos. Finalmente, tenemos un conjunto importante de  $N = 462$  neuronas que fueron registradas bajo la LCT, pero también bajo la TPDT (con frecuencia de  $5Hz$ ) Por lo tanto, aprovechamos a estas neuronas para estudiar las señales puramente temporales y las de codificación entre la TPDT, cognitivamente demandante, y la LCT, que no lo era. En todas nuestras bases de datos, los trenes de espigas registrados fueron transformados a tasas de disparo, una señal continua, para cada ensayo de cada neurona. Sin embargo, en la última figura de esta sección muestro la actividad "bruta" de cuatro neuronas ejemplares de la población medida en DPC, i.e. la secuencia de potenciales de acción producidos por las células a lo largo de ensayos particulares. Así el lector puede tener una perspectiva del tipo de datos con los que estamos trabajando, antes de ser sometidos a transformaciones y análisis.



**Fig. 2.4: Actividad eléctrica de neuronas individuales en DPC**  
 (A-D) Rasters de cuatro neuronas elegidas como ejemplos, de las 1574 medidas. En un panel, cada renglón representa un ensayo, y las pequeñas líneas verticales son potenciales de acción. Renglones en negro culminaron en aciertos, y morado indica ocasiones cuando el sujeto cometió un error. Los ensayos fueron agrupadas de acuerdo a la combinación de estímulos (clase) presentada. Sin embargo, durante las sesiones de trabajo ensayos de distintas clases eran presentados de manera pseudo-aleatoria; en los rasters solo los ordenamos para conveniencia del lector. También por conveniencia visual, sólo se muestran diez de los veinte ensayos presentados por clase. Las barras horizontales de colores al pie de cada raster marcan los tiempos durante los cuales la neurona codificaba significativamente algún parámetro (ver la sección SECTION). Los colores indican qué parámetro se podría inferir de la respuesta:  $P_1$  (cian),  $P_2$  (verde claro, no aparece), clase (rosa), o la decisión (negro). Modificada de [17].

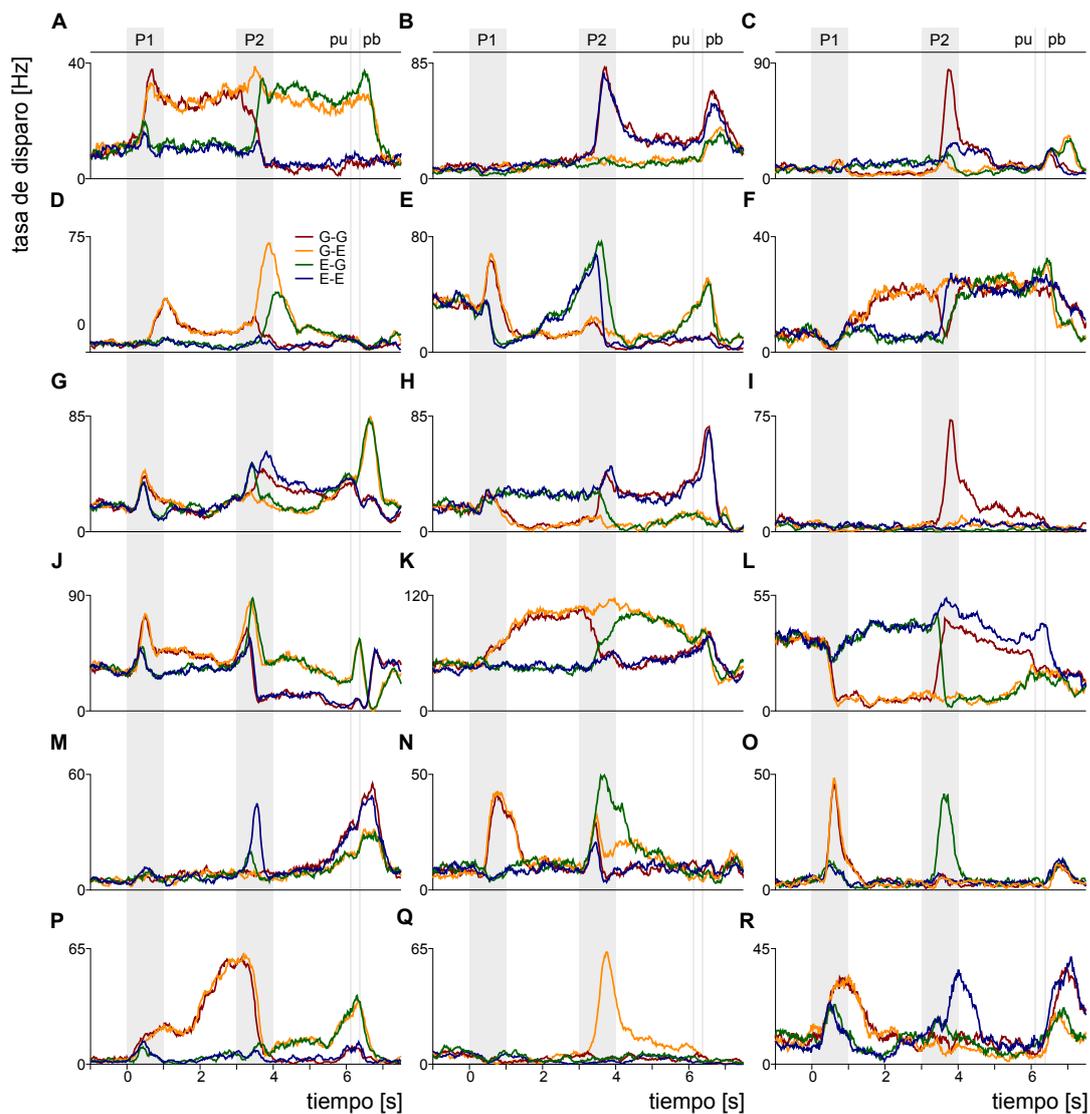
## Análisis de neuronas individuales

Los siguientes análisis fueron diseñados para determinar, de forma cuantitativa, si la actividad de neuronas individuales de DPC era modulada, como función del tiempo, por cada una de las clases.

En todas nuestras bases de datos, los trenes de espigas registrados fueron transformados a tasas de disparo, una señal continua, para cada ensayo de cada neurona: las espigas dentro de una ventana de ancho de  $200\text{ ms}$  eran contadas, y la tasa de disparo correspondiente al extremo derecho de la ventana era calculado como ese número dividido entre el ancho de la ventana; la ventana se desplazó cada  $50\text{ ms}$ , empezando desde  $1\text{ s}$  antes del inicio del estímulo  $P_1$  hasta el final del ensayo,  $1.5\text{ s}$  después de pb (presión de uno de los botones). Por lo tanto, la tasa de disparo estaba constituida por 170 puntos. Conviene subrayar que cada base de datos estaba definida por cuatro dimensiones: el número de neuronas,  $N$ ; las distintas condiciones experimentales, que hemos llamado clases,  $C$  (siempre cuatro); el tiempo,  $T$  ( $-1 - 7.5\text{ s}$ , siempre 170 ventanas); y por el número de ensayos exitosos,  $K$  (por clase). Así mismo, construimos una base de datos similar para los ensayos fallidos de la TPDT ( $5\text{ Hz}$ ). Nuestra tarea nos permitió tener, en promedio, 2.5 ensayos fallidos (17.5 exitosos) por clase para cada neurona estudiada. Esta es una característica notable del diseño de nuestra tarea cognitiva; a pesar de tener un número pequeño de condiciones (cuatro clases), todas se mantuvieron igual de demandantes para el sujeto.

### 3.1 Codificación en neuronas individuales

Primero, construimos una distribución de la tasa de disparo de la neurona estudiada para cada clase; recordemos que tomamos la tasa de disparo como la respuesta de la neurona a los eventos y variables de la tarea. A continuación, para cada ventana de tiempo utilizamos la curva ROC (por *Receiver Operating Characteristic*) para identificar respuestas que diferencien entre clases. Usando estas distribuciones de tasa de disparo por clase, calculamos el área debajo de la curva ROC (valor AUROC) para cada una de las seis comparaciones posibles entre las clases (resumidas en la tabla 3.1). Para determinar cuáles valores de AUROC eran significativos, realizamos pruebas de permutación. Esto consistió en permutar mil veces las identidades de las clases aleatoriamente entre todos los ensayos y recalculamos los valores de AUROC.



**Fig. 3.1:** Ejemplos de la heterogeneidad en las respuestas de neuronas individuales en DPC.

(A-R) Respuestas de dieciocho neuronas ejemplares, de las  $N=1574$ , durante la TPDT. Todos los paneles muestran la tasa de disparo promedio ante cada clase: en rojo la clase 1; naranja corresponde a la clase 2; clase 3 en verde; y la clase 4 está en azul oscuro. Los ejes horizontales son iguales y representan el tiempo, de -1 a 7.5s, donde 0s corresponde al inicio de  $P_1$ . Los ejes verticales marcan la tasa de disparo en Hz; aunque el límite inferior siempre es 0, noten que cada panel tiene un escala distinta. Esta figura muestra la variedad en el tipo de respuestas que existen entre las neuronas, así como la complejidad que puede tener la dinámica de una sola neurona.

Esto nos daría una distribución nula, ya que rompería cualquier relación de codificación entre las respuestas neuronales y las identidades de los estímulos presentados durante el ensayo correspondiente; cualquier diferencia detectada por los valores de AUROC entre las respuestas podría ser adjudicada a la estocasticidad de la neurona. Por lo tanto, si el valor original, no permutado, de AUROC ( $\neq 0.5$ ) alcanzaba o superaba el 95% de la distribución obtenida a partir de las mil permutaciones, las respuestas para las dos clases comparadas eran marcadas como estadísticamente distintas

( $p < 0.05$ ). De lo contrario, las respuestas eran catalogadas como iguales. Lo anterior no significa que las distribuciones sean idénticas; más bien, la igualdad estadística se refiere a que no hay suficiente información en la respuesta neuronal para diferenciar con certeza entre las dos distribuciones. Como veremos, que exista esta forma de igualdad es crucial para que existan ciertos tipos de codificación. En suma, este análisis produce una “palabra” binaria de seis “letras”: para cada ventana de tiempo obtuvimos seis dígitos, uno por cada comparación. En este esquema de codificación, los ceros son tan importantes como los unos. Los criterios para asignar ambos fueron bastante estrictos: para evitar asignaciones al azar, solo asignamos una etiqueta binaria de igualdad (0) o diferencia (1) estadística si el mismo dígito se mantenía por al menos cuatro tiempos consecutivos (200 ms), por el contrario ninguna etiqueta sería asignada y esa ventana temporal quedaría fuera de la clasificación. Esta parte del esquema de codificación fue pensada para corregir por múltiples comparaciones. Así, en cada instante este procedimiento genera un código único para cada respuesta neuronal posible. Sin embargo, exceptuando los cuatro tipos de códigos descritos a continuación, el resto de las 64 palabras binarias posibles representan códigos ambiguos o sin sentido. Por consiguiente, usamos las palabras binarias obtenidas de los seis valores de AUROC para intentar clasificar cada ventana temporal dentro de uno de los siguientes cuatro posibles perfiles de codificación durante la TPDT:

- $P_1$ : este perfil aplica para respuestas que permiten deducir la identidad del patrón presentado como  $P_1$ . En este caso, las distribuciones de la respuesta deben ser similares (0) entre las clases 1 y 2 ( $P_1 = G$ ), y entre las clases 3 y 4 ( $P_1 = E$ ), que entre ellas tienen la misma identidad en el primer estímulo. Pero, la respuesta también tiene que ser distinta (1) para las otras cuatro comparaciones, que tienen  $P_1$  distintos.
- $P_2$ : de la misma manera que el caso anterior, pero para respuestas que indican la identidad de  $P_2$ . De modo que las respuestas deben ser similares (0) entre las clases 1 y 3, y entre 2 y 4. De nuevo, las demás comparaciones deben ser distintas (1) por tener diferentes  $P_2$ .
- Clase: este perfil corresponde a neuronas que respondían preferentemente a una clase en particular. Las ventanas de tiempo fueron etiquetadas de acuerdo a la clase que producía una respuesta diferencial: por lo tanto, cuatro palabras binarias estaban asociadas a este perfil. Aun así, toda seguían la misma regla: la clase preferida provocaba una respuesta distinta a las otras tres, y las respuestas a estas otras tres, en cambio, eran indistinguibles entre ellas.
- Decisión: las respuestas eran clasificadas de esta manera si seguían uno de dos perfiles muy similares de codificación. El primero, sin ninguna ambigüedad,

Clases comparadas P1 P2	P1	P2	Clases				Decisión		
			C3	C2	C3	C4			
1 vs 2 1             2	0	1	1	1	0	0	1	1	1
1 vs 3 1             3	1	0	1	0	1	0	1	1	1
1 vs 4 1             4	1	1	1	0	0	1	1	0	0
2 vs 3 2             3	1	1	0	1	1	0	0	1	0
2 vs 4 2             4	1	0	0	1	0	1	1	1	1
3 vs 4 3             4	0	1	0	0	1	1	1	1	1

1 = [AUROC ≠ 0.5]

0 = [AUROC ≈ 0.5]

**Tab. 3.1:**

**Clasificación de las respuestas de acuerdo a su codificación.**

Esta tabla muestra el esquema que se utilizó para clasificar las respuestas neuronales de acuerdo a la variable de la TPDT que podrían estar codificando. Cada tipo de codificación está definido por un perfil específico, compuesto por las diferencias significativas (1) o igualdades estadísticas (0) entre las respuestas a las clases. Los unos o ceros eran asignados de acuerdo al resultado de comparar las respuestas entre dos clases a través de la AUROC ( $p < 0.05$ ), como indican las dos definiciones debajo de la tabla. El análisis de AUROC es conmutativo. Cada fila en la tabla corresponde a una de las seis posibles comparaciones entre las cuatro clases distintas. Cada columna indica los resultados que se deben obtener en las seis comparaciones para clasificar la respuesta bajo el perfil de codificación correspondiente. Los colores en los encabezados de las columnas son el referente para todas las demás figuras del trabajo. Así, si una señal codifica una clase durante algún periodo esto será indicado por una barra rosa (como aquella del panel EJEMPLO); de la misma forma, las demás codificaciones son indicadas con barras negras, verdes o cianes. Este mismo esquema también se aplicará (con una modificación menor) para estudiar las respuestas poblacionales.

**(Columna 1)** Diagramas que muestran las dos clases comparadas en cada fila, con el número para identificarlas y los estímulos que las componen.

**(Columna 2)** Perfil de codificación para el primer estímulo,  $P_1$ . Este tipo de codificación se aplica sobre una respuesta que es indistinta ante clases con  $P_1$  iguales (indicada por los ceros en la primera y última fila), pero que diferencia entre todos los demás casos.

**(Columna 3)** Codificación del segundo estímulo,  $P_2$ . Análogo al perfil de la segunda columna.

**(Columnas 4-7)** Estas columnas muestran los perfiles correspondientes a la codificación de las cuatro clases presentadas. Las respuestas que obedecen estos perfiles responden de manera diferente para una sola clase, mientras que se mantienen iguales entre las otras.

**(Columnas 8-10)** Estos últimos tres perfiles indican el tipo de respuestas que reflejan la decisión del sujeto. La última columna (10) es un perfil de decisión "pura", en contraste con los perfiles de las columnas 8 y 9; las respuestas con estos perfiles, además de codificar la decisión, permiten diferenciar entre un par (pero sólo uno) de clases que corresponden a la misma decisión.

indicaba la comparación entre los dos patrones; por lo tanto, la respuesta debe ser similar (0) entre las clases 1 y 4, y entre 2 y 3, que tienen el mismo resultado (ya sea  $P_1 = P_2$  o  $P_1 \neq P_2$ ). Todas las demás respuestas, con resultados incongruentes, deben ser distintas (1). El segundo perfil, ligeramente ambiguo, adicionalmente a cumplir lo anterior también diferenciaba entre un par de clases con resultados idénticos (por ejemplo, respuestas distintas (1) para las clases 1 y 4).

En el caso de las ventanas temporales cuyas palabras binarias no podían ser clasificadas entre los perfiles descritos, se les consideró como que no codificaban. Mas aún, para considerar que una neurona tenía codificación significativa, su perfil debía permanecer constante por al menos cinco tiempos consecutivos. Aplicando este procedimiento sobre todas las neuronas registradas, fue posible describir las señales codificadas por las neuronas como función del tiempo (fig. 3.2). Hay dos motivaciones principales detrás de la construcción de este esquema de codificación: 1) ser capaces de evaluar cuantitativamente y describir todos los posibles códigos neuronales, durante todos los periodos de la tarea; 2) generar perfiles de codificación cuyas interpretaciones no se traslapan.

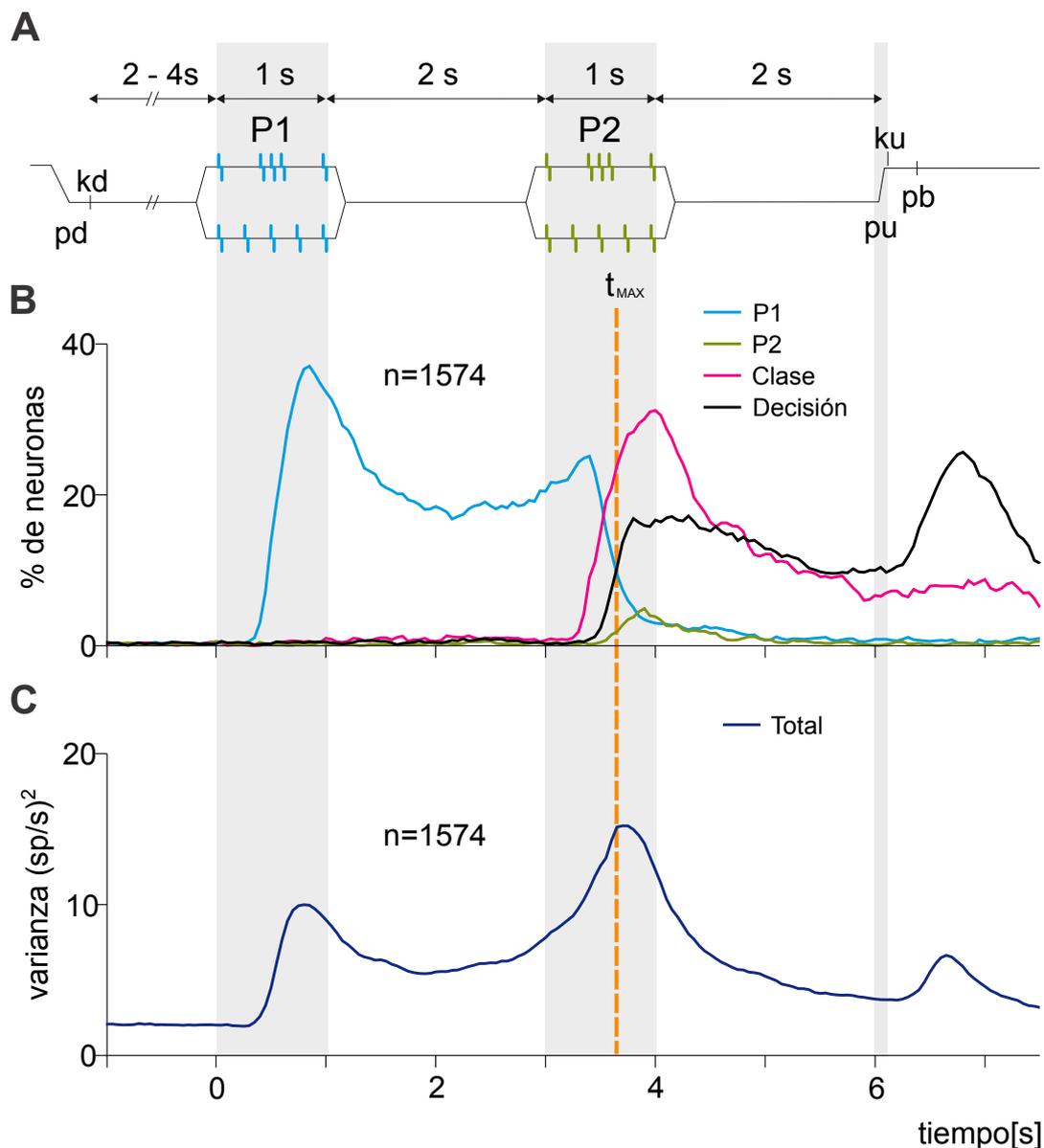
## 3.2 Varianza poblacional instantánea

Para cada tiempo,  $t$ , calculamos la suma cuadrática de las fluctuaciones en las tasas de disparo de cada neurona, para cada clase. A esta cantidad le llamamos la varianza instantánea total,  $\text{Var}_{\text{ins}}$ , de la población. La siguiente ecuación muestra cómo la calculamos:

$$\text{Var}_{\text{ins}}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{c=1}^4 (r^i(t, c) - r^i(t))^2 \quad (3.1)$$

Esta métrica, normalizada por neurona, mide la variación en la respuesta de la población ante las distintas clases a través del tiempo (respecto a la tasa promedio a cada instante). Estas variaciones provendrán de cualquier cambio en la actividad poblacional relacionado con las clases, pero también podrían ser ruido interno de la red.

Afortunadamente, podemos considerar que el valor de  $\text{Var}_{\text{ins}}$  durante el periodo inmediatamente antes de iniciar  $P_1$  representaba el ruido inherente en las estimaciones de las tasas de disparo ( $\sim 2 \frac{sp}{s}$ ). Por ende, para considerar que la respuesta conlleva



**Fig. 3.2: Codificación y varianza poblacional instantánea durante la tarea de discriminación.**

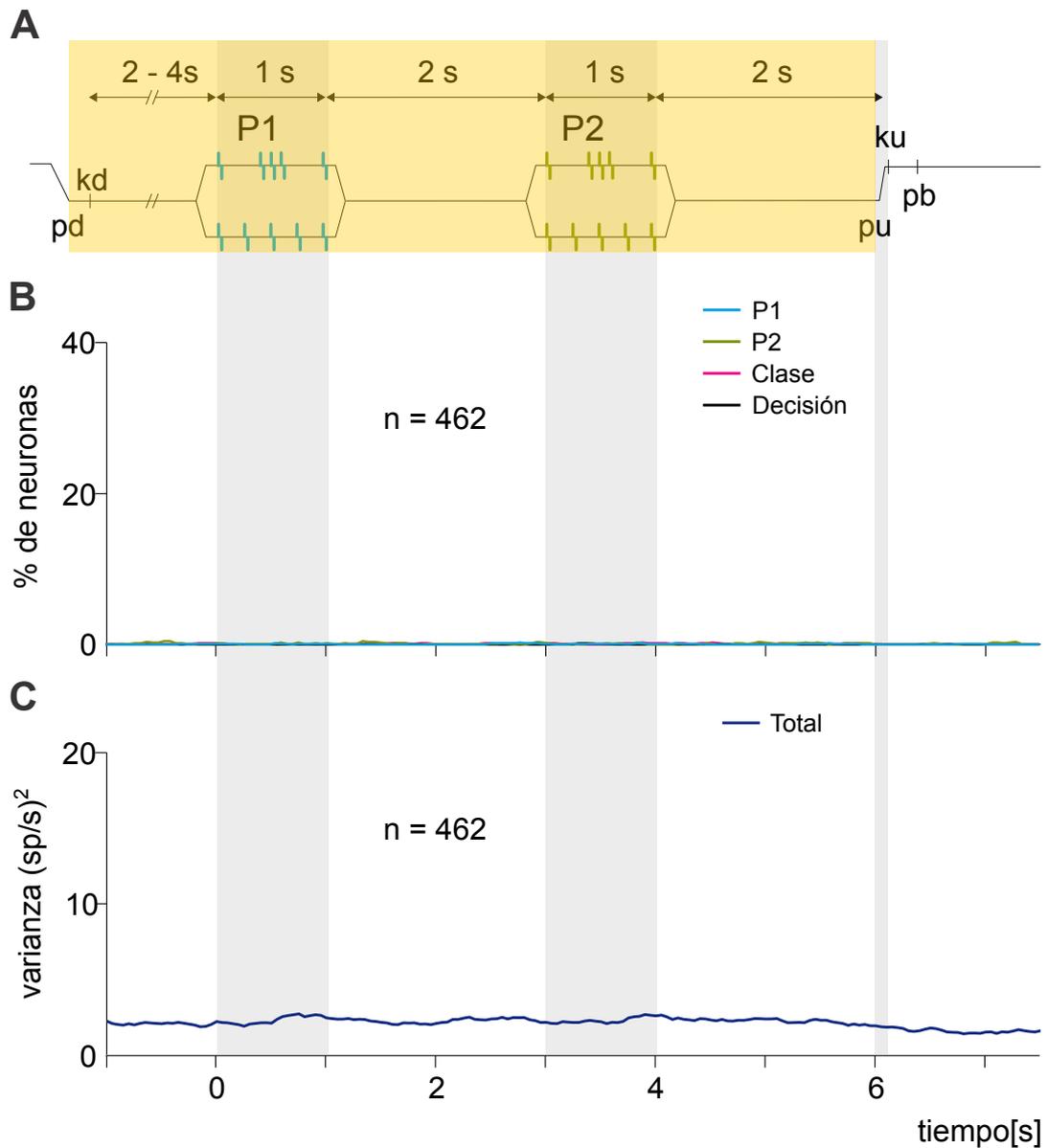
(A) Secuencia de eventos durante un ensayo de la tarea. Este diagrama es igual al de la fig. 2.1A; lo reproduzco como referencia para las gráficas de los demás paneles.

(B) Porcentaje de neuronas, de  $n = 1574$ , con codificación significativa en función del tiempo. Hay un línea por cada tipo de codificación (descritas en la tab. 3.1): cian para  $P_1$ ; verde es  $P_2$ ; rosa para las cuatro clases; y decisión en negro.

(C) Varianza poblacional instantánea. Esta métrica estima cuánta variabilidad hay entre las respuestas a las cuatro clases en la población, en función del tiempo: está definida en la ecuación 3.1. El momento con varianza máxima,  $t_{MAX}$ , está marcado por una línea naranja punteada. Podemos ver que alrededor de este tiempo hay también un cambio considerable en los porcentajes de los distintos tipo de codificación.

algún grado de codificación poblacional,  $Var_{ins}$  debería encontrarse por encima de esta varianza del estado en reposo (que llamaremos “varianza basal”). Acorde con

esta idea, el tiempo en el cual  $P_1$  comenzó a ser codificado coincide con el momento en el cual  $\text{Var}_{\text{ins}}$  se levantó por encima de la varianza basal ( $t \approx 400 \text{ ms}$ ).



**Fig. 3.3: Codificación y varianza poblacional instantánea durante la tarea control.**

Esta figura es análoga a la fig. 3.3, pero para la actividad durante la LCT, la versión control de la tarea.

(A) Durante la LCT los eventos de la tarea transcurrían de la misma forma que en la TPDT, excepto que desde pu hasta pu el botón correcto estaba iluminado. De esta forma los estímulos y movimientos eran iguales en ambas tareas, pero guiados por una luz en este caso. Este ligero cambio tenía un efecto drástico, al ahorrarle el trabajo cognitivamente demandante al sujeto; así, el desempeño en la LCT era consistentemente del 100%, sin importar la clase.

(B) Porcentaje de neuronas con codificación durante la LCT. Ninguna de las  $n = 462$  neuronas analizadas mostraron codificación alguna durante la tarea.

(C) Varianza instantánea poblacional durante la LCT. El valor permanece aproximadamente constante al nivel basal durante la duración entera de la tarea.



## Aproximación poblacional

” *Any technique, however worthy and desirable, becomes a disease, when the mind is obsessed with it.*

— **Lee Jun-fan**

*Bruce Lee: Artist of Life*

En este capítulo hablaré sobre los dos métodos principales que utilizamos para estudiar conjuntamente la actividad de la población: análisis de componentes principales (PCA) y una variante "desenlazada", dPCA. Exploraré las distintas aproximaciones que podemos tomar con PCA, y motivaré el uso de dPCA. Concluiré hablando del "ruido" que existe en nuestra base de datos y como nos provee de un límite sobre las dimensiones de nuestro sistema dinámico.

Como vimos en la sección anterior, las neuronas individuales de DPC mostraron un amplio repertorio de respuestas neurales durante la tarea (fig. 3.1), que pudimos asociar a uno o más eventos de la TPDT. El esquema usado muestra claramente que neuronas individuales codificaron componentes de la tarea (fig. 2.4); pero, las formas que pudiera tomar la respuesta poblacional de DPC, tomando las unidades ahora como un conjunto dinámico, permanecía desconocida. Por consiguiente, en las siguientes secciones estudiaremos las señales poblacionales escondidas entre nuestras neuronas.

Para cada neurona, promediamos entre los ensayos exitosos de cada clase la tasa de disparo en función del tiempo. Dado que las señales de las tasas de disparo estaban alineadas respecto al inicio del primero estímulo ( $t = 0$  s corresponde al inicio de  $P_1$ , similar a un "peri-stimulus time histogram" o PSTH), pudimos construir respuestas poblaciones pseudo-simultáneas a partir de datos neuronales mayoritariamente registrados por separado. Para cada tiempo y clase, la respuesta poblacional está definida por un vector  $N$ -dimensional, en el cual cada elemento representa la tasa de disparo de una neurona. En nuestro caso, para DPC tenemos que  $N = 1574$ . Esto significa que, tomando en cuenta todas las neuronas medidas, obtenemos un vector 1574-dimensional de tasas de disparo que depende del tiempo y de la clase:  $\vec{r}(t, c)$ . De manera semejante, las tasas promediadas entre todos los ensayos exitosos (sin separar por clase),  $\vec{r}(t)$ , conformaban un vector  $N$ -dimensional que contenía

la respuesta media de cada neurona a lo largo de tarea y solamente dependía del tiempo. Usamos un superíndice como notación para referirnos a la tasa de disparo particular de una neurona de la población: por lo tanto,  $r^i(t)$  se refiere a la tasa de disparo media de la  $i$ -ésima neurona, y  $r^i(t, c)$  representa su tasa de disparo promedio para la clase  $c$ .

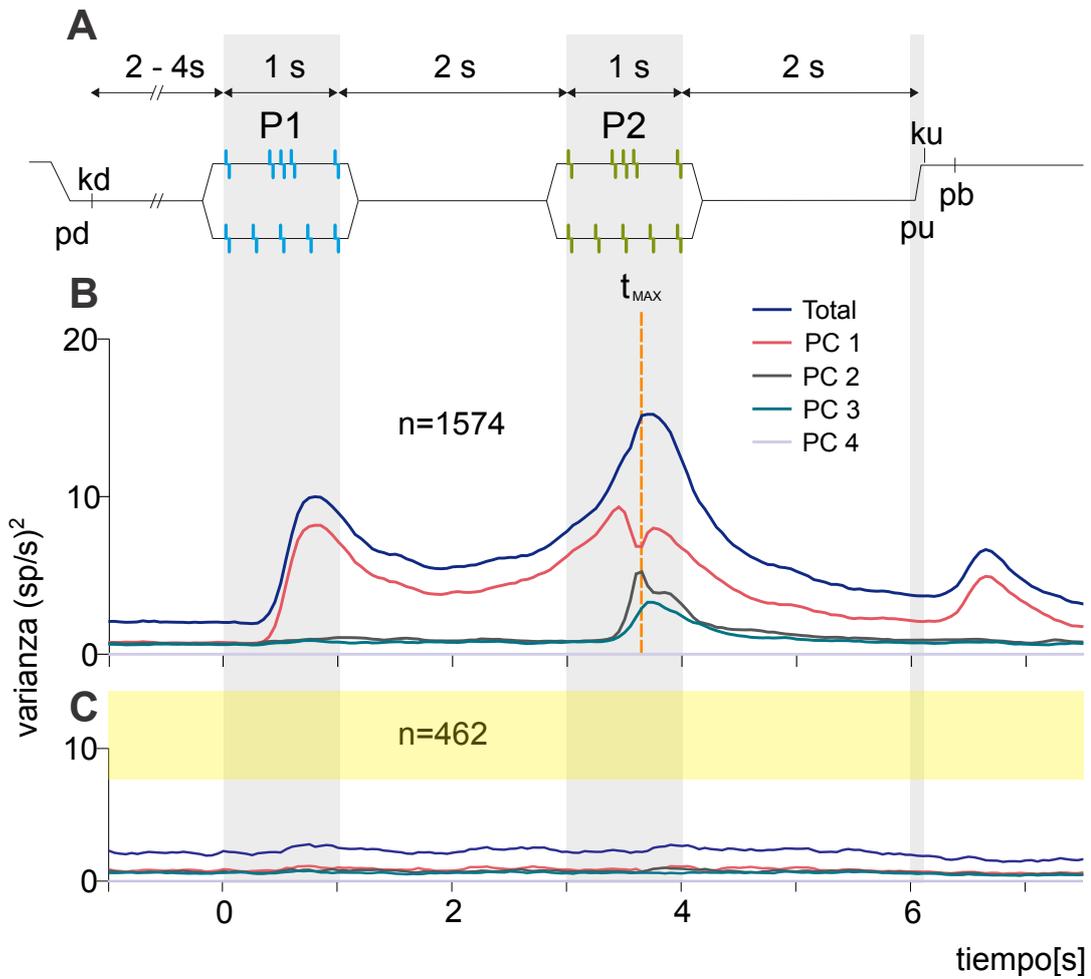
## 4.1 Análisis de componentes principales (PCA) sobre tiempos particulares

El objetivo esencial del análisis de componentes principales (PCA, “principal component analysis”) es encontrar un nuevo sistema coordinado en el cual los datos puedan representarse de una forma más compacta; esto es, que este nuevo sistema coordinado nos permita reducir el número de dimensiones relevantes sin perder (mucho) de la información contenida en los datos. En particular, la idea es definir un subespacio de pocas dimensiones que contenga la mayor parte de la varianza presente en el espacio neuronal original de 1574 (muchas) dimensiones. Un rasgo notable de PCA es su conexión con el aprendizaje sináptico Hebbiano; este tema ha sido explorado por otros grupos de investigación [19].

En primer lugar, para caracterizar la covarianza entre clases en la actividad poblacional, a través del tiempo, realizamos PCA entre las clases (c1, c2, c3 y c4) en cada una de las 170 unidades temporales en las que subdividimos la tarea. El resultado de hacer esto es la figura 3.2. De esto, PCA produjo un nuevo sistema coordinado para los datos  $N$ -dimensionales en el cual el primer eje explica la mayor cantidad posible de varianza de la población neuronal. El segundo componente explica la mayor cantidad posible de lo restante, y así subsecuentemente; ahora bien, cada eje está condicionado a ser ortogonal al eje anterior, ya que tienen que constituir una base para el espacio  $N$ -dimensional. Este nuevo sistema coordinado está compuesto de los vectores propios de la matriz de covarianza entre los datos. Esta matriz de covarianza entre las tasas de disparo de las  $N$  neuronas resume los estadísticos de segundo orden en nuestros datos. En cada tiempo, el elemento  $C_{i,j}$  de esta matriz de covarianza está dado por:

$$C_{i,j}(t) = \frac{1}{M-1} \sum_{c=1}^4 (r^i(t, c) - r^i(t))(r^j(t, c) - r^j(t)) \quad (4.1)$$

Donde  $M$  es el número de clases (siempre 4 en nuestras tareas);  $r^i(t, c)$  es la tasa de disparo promedio entre los ensayos de la clase  $c$ , al tiempo  $t$ , para la neurona



**Fig. 4.1: Número de componentes principales a través del tiempo**

Estos paneles resultan de tomar la actividad en cada ventana de tiempo, aplicar PCA y graficar la varianza explicada por cada componente principal. Están en relación directa a los paneles inferiores de las figuras 3.2 y 3.3.

(A) Los eventos de la tarea, como referencia.

(B) Varianza poblacional instantánea (azul) y la varianza explicada por los componentes principales tiempo a tiempo. El momento con mayor varianza está marcado como  $t_{MAX}$  (línea naranja punteada). La varianza poblacional instantánea explicada, en cada ventana de tiempo, por el primer componente principal (color salmón, 1° PC), por el 2° PC (gris), 3° PC (turquesa) y 4° PC (azul claro).

(C) Igual que el panel anterior, pero para la varianza poblacional instantánea durante la LCT. Pueden notar que permanece al mismo nivel durante toda la duración de la tarea. Las varianzas explicadas por los componentes también permanecen pequeñas y constantes.

$i$ -ésima; por último,  $r^i(t)$  es la tasa promedio de la neurona  $i$ -ésima entre todos los ensayos, de todas las clases. De esta forma, en cada unidad de tiempo obtenemos una matriz de covarianza  $C(t)$  distinta, simétrica y de  $N \times N$ . Notemos de la definición anterior que  $C(t)$  será una matriz simétrica real (las matrices de covarianza siempre lo son); por lo tanto, tenemos garantizado que siempre podrá ser diagonalizada y los elementos de la diagonal, sus valores propios, serán reales (una matriz real simétrica es hermitiana). Aún más, será diagonalizada por una matriz  $U$ , ortogonal i.e.  $U^{-1} = U^T$ , o alternativamente  $UU^T = U^T U = \mathbb{1}$ , donde  $\mathbb{1}$  es la matriz identidad. Esto

significa que las filas y columnas de  $U$  son un conjunto de vectores ortonormales. Por lo tanto, resolver el problema de valores propios sobre nuestra matriz de covarianza,  $C(t) = UDU^T$ , nos proporciona el nuevo sistema coordinado que buscábamos: las columnas de la matriz  $U$ . Nos referimos a los vectores de la nueva base, las columnas de  $U$ , como componentes principales (PCs). Por otro lado, también sabemos que  $D$  será una matriz diagonal positiva; los elementos de  $D$ , que son los valores propios de  $C$ , nos dicen la cantidad de varianza de la actividad poblacional capturada por su PC correspondientes. Ordenamos los componentes de la forma usual cuando se aplica PCA: de acuerdo al porcentaje de varianza explicada. Así, el valor propio más grande ocupará la posición  $D_{1,1}$  y vector propio asociado a él,  $PC_1$ , será la primera columna de  $U$ . Resumiendo, la proyección de los datos a lo largo del eje  $PC_k$  contendrá  $D_{k,k}$  de varianza; y si  $p$  es otro índice, siempre que  $k > p$  entonces  $D_{k,k} > D_{p,p}$ . Esta proyección de los datos  $N$ -dimensionales sobre  $PC_k$  se puede escribir como:

$$PC_k(t, c) = \sum_{i=1}^N U_{k,i}^T(t^*) (r^i(t, c) - r^i(t)) \quad (4.2)$$

Donde  $U_{k,i}^T$  es el  $i$ -ésimo elemento de  $PC_k$ . De manera que los PCs son lectores lineales de la actividad poblacional; con esto quiero decir que son combinaciones lineales de las tasas de disparo de las neuronas. Así, la contribución de la neurona  $i$  al componente  $PC_k$  está dada por  $U_{k,i}^T$ . Como  $U$  es una matriz ortogonal,  $PC_k$  es un vector ortonormal; entonces, podemos interpretar a  $U_{k,i}^T$  como el peso porcentual que la neurona  $i$ -ésima tiene en la construcción del eje  $k$ , de entre la población de  $N$  neuronas. Al tomar un número de ejes mucho menor que  $N$ , esos PCs se pueden entender como una descripción de la respuesta poblacional en pocas dimensiones, dentro de un subespacio que capture máximamente la codificación. Consideremos ahora, la matriz  $U(t^*)$ , obtenida a partir de la actividad al tiempo  $t^*$ , puede utilizarse para proyectar la actividad durante cualquier otro momento  $t$ . Esto nos permitiría explorar la utilidad de los pesos contenidos en los PCs (optimizados para explicar la varianza en  $t^*$ ) para decodificar los parámetros de la tarea durante otros periodos de tiempo (fig. 4.4).

Para evaluar la consistencia de nuestros resultados, replicamos los análisis anteriores sobre una versión alternativa de la matriz de covarianza. Primero, construimos una matriz de datos utilizando ensayos individuales, en lugar del promedio entre ensayos. Para lograrlo, de cada una de las  $N = 1574$  neuronas elegimos  $K = 14$  ensayos correctos por clase; por lo tanto, las dimensiones de esta nueva matriz de datos eran de  $N \times TCK$ , que sustituyendo es  $1574 \times 9520$ . Al cambiar los promedios por  $K$  ensayos individuales, la nueva matriz de covarianza refleja la variabilidad de la

población bajo cada una de las clases. El valor de  $K$  fue seleccionado por ser el número mínimo de ensayos existentes para todas las neuronas en todas las clases. Además, para aquellas neuronas que fueron registradas durante la misma sesión (hubo 398 sesiones de registro), intentamos seleccionar los mismos  $K$  ensayos para todas; solo si algún ensayo particular no se tenía para una neurona, se elegía otro al azar para tomar su lugar. Los ensayos faltantes podrían haberse retirado de la base de datos debido a ruido instrumental o algún otro accidente experimental. A pesar de que este procedimiento maximiza el número de neuronas medidas simultáneamente, los resultados no fueron cualitativamente distintos si, en cambio, realizamos una selección completamente aleatoria de los  $K$  ensayos. Finalmente, también esperábamos que los resultados derivados con esta matriz de covarianza alternativa fueran similares a los obtenidos con la matriz  $C(t)$  descrita inicialmente; efectivamente, eso fue lo que sucedió. Aún más, los resultados fueron análogos cuando realizamos los análisis a partir de una matriz construida con todavía menos ensayos ( $K < 14$ ). Sorprendentemente, los resultados se mantuvieron cualitativamente iguales con tan poco como  $K = 3$  ensayos. Esta consistencia probablemente resulta del gran número de neuronas ( $N = 1574$ ). Por simplicidad, en todas las figuras utilizamos la matriz de covarianza descrita en la ecuación 4.4, exceptuando las figs. 6.6D-F y 6.7, donde utilizamos la aproximación de ensayos individuales con  $K = 14$ .

## 4.2 Similitud entre componentes principales

Durante toda la tarea, exceptuando el periodo de comparación, un solo componente principal era suficiente para explicar la mayoría de la varianza de codificación (fig. 4.1B, línea salmón). Pero recordemos que aplicamos PCA tiempo a tiempo, por lo que el componente que captura la mayor varianza durante un tiempo, llamémosle  $PC_1(t_1)$ , podría ser distinto al obtenido en otro momento  $t_2$ . Una forma común de juzgar la similitud entre dos vectores es a través del coseno del ángulo entre ellos. En particular, la similitud  $s$  tiene un valor de 1 para dos vectores paralelos (-1 para anti-paralelos) y 0 para vectores ortogonales. Esto se sigue naturalmente de que, en este espacio vectorial,  $s = \cos(\theta)$ , donde  $\theta$  es el ángulo entre los dos vectores: el ángulo entre vectores ortogonales es de  $\frac{\pi}{2}$  ( $90^\circ$ ). Dado que los PCs son vectores unitarios, podemos calcular la similitud directamente como su producto interior:

$$\mathbf{s}_k(t, c) = U_1(t_1) \bullet U_1(t_2) = \sum_{i=1}^N U_{1,i}(t_1)U_{1,i}(t_2) \quad (4.3)$$

Donde  $PC_1(t_1)$  es el primer componente principal obtenido al tiempo  $t_1$ , y análogamente  $PC_1(t_2)$  es el primer componente principal de la matriz de covarianza al tiempo  $t_2$ . En este caso, de similitud entre PCs, tendremos que  $s \in [0, 1]$ . En la fig. 4.5A comparamos a  $PC_1(t_{max})$  y  $PC_2(t_{max})$ , los dos primeros componentes calculados en el momento de mayor varianza, con todos los demás  $PC_1(t)$ . Para mayor claridad visual, cortamos la traza gris alrededor de  $t_{max}$ ; ahí, por construcción, el valor de la similitud es cero. Valores de  $s$  cercanos a 1 indican que los pesos dados por cada decodificador comparado cambian sólo ligeramente para maximizar la varianza explicada.

### 4.3 PCA, calculado sobre intervalos de tiempo

Para este caso, construimos la matriz de covarianza promediando a través del tiempo, adicionalmente a promediar entre los ensayos de una misma clase:

$$C_{i,j}(t_1, t_2) = \frac{1}{TM - 1} \sum_{t=t_1}^{t_2} \sum_{c=1}^4 (r^i(t, c) - \bar{r}^i(t)) (r^j(t, c) - \bar{r}^j(t)) \quad (4.4)$$

$T$  representa el número de unidades temporales promediadas, y de nuevo  $M = 4$  es el número de clases. Ahora, para definir nuestros componentes  $PC_k$  también hay que elegir un intervalo de tiempo  $[t_1, t_2]$ . Para definir el subespacio mnemónico de estímulos y el subespacio mnemónico de decisión (fig. 4.6, ver también [16]) utilizamos los intervalos  $[1, 3 s]$  y  $[4, 6 s]$ , respectivamente. Estos intervalos, ambos de 2s, fueron períodos incluidos en el diseño de la tarea para estudiar el mantenimiento de la memoria de trabajo. Durante el primero el sujeto debe recordar las características de  $P_1$ , el primer estímulo presentado; y en el segundo período debe recordar la decisión que va a reportar. De nuevo, usamos los PCs encontrados dentro de estos dos intervalos para cuantificar la codificación a lo largo de la TPDT.

### 4.4 Análisis desenlazado de componentes principales (dPCA)

Los detalles algorítmicos y la justificación matemática detrás de este método ("demixed principal component analysis") fueron descritas por Kobak et al. en [14]. El método tiene una parte supervisada y otra no-supervisada. Sencillamente, dPCA descompone la actividad neuronal de acuerdo a diferentes variables de la tarea, previamente seleccionadas, para calcular matrices marginalizadas de covarianza;

esta es la parte supervisada debido a la elección de las variables, similar a elegir una serie de variables para ajustar un modelo lineal. Posteriormente, realiza un procedimiento similar al análisis de componentes principales (PCA) sobre estas matrices marginalizadas; esta parte es completamente no supervisada. Para nuestra tarea, marginalizamos la actividad poblacional,  $\widehat{X}$ , con respecto a las siguientes variables: tiempo,  $\widehat{X}_t$ ;  $P_1$ ,  $\widehat{X}_{t,P_1}$ ;  $P_2$ ,  $\widehat{X}_{t,P_2}$ ; clase,  $\widehat{X}_{t,c}$ ; y decisión,  $\widehat{X}_{t,d}$ . Para calcular los promedios marginalizados, utilizamos la actividad poblacional  $N$ -dimensional; así, podemos escribir las actividades marginalizadas de la siguiente manera:

$$\widehat{X}_t = r(t) - r \quad (4.5a)$$

$$\widehat{X}_{t,c} = r(t, c) - r(t) \quad (4.5b)$$

$$\widehat{X}_{t,p_1} = r(t, p_1) - r(t) \quad (4.5c)$$

$$\widehat{X}_{t,p_2} = r(t, p_2) - r(t) \quad (4.5d)$$

$$\widehat{X}_{t,d} = r(t, d) - r(t) \quad (4.5e)$$

De esta forma,  $\widehat{X}_\phi$  denota una matriz de datos marginalizada, y

$$\phi \in \{t, \{t, P_1\}, \{t, P_2\}, \{t, c\}, \{t, d\}\}$$

De nuevo,  $r$  es un vector que contiene las tasas de disparo promedio a lo largo de toda la tarea ( $-1 - 7.5 s$ ) de cada neurona ( $r$  es un vector con 1574 componentes);  $r(t)$  es una matriz que contiene las tasas de disparo, como función del tiempo, promediando todos los ensayos i.e. juntando todas las clases ( $r(t)$  es una matriz con dimensiones  $1574 \times 170$ );  $r(t, c)$  es un tensor (en el sentido simple de un arreglo con más de dos índices) con las tasas de disparo promedio, pero separadas por clase ( $r(t, c)$  es un tensor de orden tres, con dimensiones  $1574 \times 170 \times 4$ ). De forma similar,  $r(t, P_1)$  y  $r(t, P_2)$  son tensores que contienen las tasas promedio de acuerdo a la identidad del primer o segundo estímulo, respectivamente ( $r(t, P_1)$  y  $r(t, P_2)$  son tensores de orden tres, con dimensiones  $1574 \times 170 \times 2$ ). Por último,  $r(t, d)$  contiene las tasas promediadas según la decisión tomada por el sujeto ( $r(t, d)$  es un tensor de orden tres, con dimensiones  $1574 \times 170 \times 2$ ). Para ser más específicos,  $r^i(t)$ , el componente  $i$ -ésimo de  $r(t)$ , representa la tasa de disparo de la neurona  $i$  en el tiempo  $t$ , promediando sobre todos los ensayos correctos. Análogamente,  $r^i(t, d)$  representa las tasas de disparo promedio para cada decisión,  $d$ , de la neurona  $i$  a cada tiempo,  $t$ . Con todas estas matrices marginalizadas, podemos reexpresar nuestra matriz original de datos (PSTHs) como una suma de ellas:

Para que la suma matricial tenga sentido aquí, las matrices  $\widehat{X}_\phi$  se construyen de forma ligeramente distinta, tal que sean del mismo tamaño:  $1574 \times 170 \times 4$ . Esto se logra repitiendo los valores; por ejemplo, la matriz  $\widehat{X}_d$  tendría  $1574 \times 170 \times 2$  valores únicos, pero repetidos dos veces para hacer una matriz de tamaño  $1574 \times 170 \times 4$ .

Una vez realizado el proceso de marginalizar, dPCA produce dos matrices distintas para cada  $\widehat{X}_\phi$ : una de codificación,  $F_\phi$ , y otra de decodificación,  $D_\phi$ . Estas matrices se encuentran minimizando, a través de una regresión con rango reducido (“reduced-ranked regresión”, CITA), la siguiente función de pérdida:

$$L_\phi = \left\| \widehat{X}_\phi - F_\phi D_\phi \widehat{X} \right\| \quad (4.6)$$

Aquí,  $\widehat{X}$  es la matriz de datos con toda la actividad de la población. Todas las matrices usadas a través de este análisis han sido centradas: esto significa que a la tasa de cada neurona se le ha restado su promedio (volviéndolo cero) y dividido entre su desviación estándar, por lo que las unidades pasan de ser  $Hz$  a  $\sigma$ . La solución a este problema de regresión puede ser encontrada analíticamente en términos de una descomposición en valores singulares. Cada componente (fila) de  $\widehat{D}_\phi$  puede ser ordenado de acuerdo a la cantidad de varianza de los datos originales que puede explicar (que abreviaré como EV., *explained variance*). Siguiendo esta idea, al componente de decodificación más prominente (con mayor EV) le llamamos el 1° componente principal desenlazado (1° dPC, *first demixed principal component*) para la variable  $\phi$ . Para evitar que el algoritmo de dPCA sobreajuste, se introduce un término de regularización al momento de realizar la regresión (esto es similar al método de *ridge regression*); se utilizó validación cruzada para determinar el valor apropiado del parámetro de regularización. En cualquier caso, los creadores de dPCA encontraron que esta regularización no modifica considerablemente el desempeño del ajuste (figura 11 del trabajo [14]). Para obtener la mayoría de las figuras de la sección 6, titulada *Codificación poblacional*, proyectamos los datos  $N$ -dimensionales de una misma clase,  $r(t, c)$ , sobre el  $k$ -ésimo (de acuerdo a su V.E.) componente de decodificación para una variable,  $\phi$ . Estas proyecciones se pueden escribir como:

$$\text{dPC}_k^\phi(t, c) = \sum_{i=1}^N D_{k,\phi}^i (r^j(t, c) - r^j(t)) \quad (4.7)$$

Donde  $d_{k,i}^\phi$  es la entrada  $(i, j)$  de la matriz de decodificación,  $D^\phi$ ; desde la perspectiva de los componentes principales, como ejes coordenados de un espacio reducido

para observar los datos,  $d_{k,i}^\phi$  es el  $i$ -ésimo elemento del  $k$ -ésimo eje más relevante para explicar la variable  $\phi$ . No está de más recalcar que en nuestro procedimiento, dPCA encuentra una matriz codificadora y otra decodificadora para cada variable,  $\phi$ , minimizando las funciones de pérdida,  $L_\phi$ , por separado. Esto significa que podemos calcular individualmente los ejes decodificadores para cada parámetro: tiempo,  $P_1, P_2$ , clase y decisión. En particular, en las figuras de la siguiente sección, titulada *Señales temporales*, utilizamos dPCA para identificar las señales poblacionales puramente temporales, que explican la mayor parte de la varianza contenida en la matriz de covarianza de la tarea completa, marginalizada en tiempo,  $\widehat{X}_t$ . Veremos que también explican la mayor parte de la varianza de toda la actividad. Similarmente, la fig. 6.1 muestra los dPCs más importantes para  $P_1, P_2$  y la decisión. Finalmente, la fig. 6.2 muestra las proyecciones sobre los componentes que explican más varianza de  $\widehat{X}_{t,c}$ ; estos separan la varianza aportada por las respuestas diferenciales a las clases, de aquella aportada por las señales temporales. Con dPCA, utilizamos la actividad de la tarea entera ( $1 - 7.5 s$ ); es posible aplicar el análisis sobre ventanas de tiempo más pequeñas, pero mientras menor sea la ventana, los resultados serían análogos a PCA. Una ventana temporal más pequeña, por construcción, tiene menos dependencias temporales. Por lo tanto, para analizar el comportamiento de ventanas de tiempo individuales ( $200 ms$ ) utilizamos PCA, en vez de dPCA.

## 4.5 Varianza explicada, ruido y dimensionalidad

En esta sección presentamos estimaciones del nivel de varianza asociada a ruido presente en la población, para revisar si la varianza explicada por los diversos componentes que podemos construir está por encima. En caso de no estarlo, no podríamos decir que las señales que nos presentan estos componentes sean prominentes en la población. De esta forma podemos estimar la dimensionalidad del sistema: el número de componentes por encima de los niveles de ruido.

La fracción de la varianza explicada por cada decodificador ( $D$ ) está dada por ([14]):

$$R^2 = \frac{\|\widehat{X}\|^2 - \|\widehat{X} - FD\widehat{X}\|^2}{\|\widehat{X}\|^2} \quad (4.8)$$

Es posible utilizar esta fórmula para evaluar la fracción de varianza explicada por cada dPC, reemplazando  $F$  y  $D$  por  $F_\phi$  y  $D_\phi$ , respectivamente (estos son los porcentajes reportados en la sección 6). La misma fórmula fue usada para los componentes obtenidos con PCA, sustituyendo  $F$  por  $U$  y  $D$  por  $U^T$ . Es importante recalcar que  $\bar{X}$

incluye la actividad durante toda la tarea. Sin embargo, un conjunto de PCs calculados a partir de una sola ventana temporal (a partir de la ecuación 4.4) también pueden ser sustituidos como decodificadores en la ecuación 4.8.

Hay dos matrices más sobre las cuales realizamos cálculos relacionados a la varianza:  $X$  y  $X_{\text{noise}}$ . Están conectadas entre ellas, y a las previamente descritas  $\bar{X}$  y  $X_\phi$ , a través de la siguiente relación:

$$\check{X} = \sum_{\phi} \widehat{X}_{\phi} + X_{\text{noise}} = \widehat{X} + X_{\text{noise}} \quad (4.9)$$

La matriz más completa de la actividad neuronal,  $\check{X}$ , contiene  $K = 14$  ensayos exitosos por clase y por neurona. Como en lo anterior, el valor de  $K$  fue elegido por ser el mínimo número de ensayos existentes para todas las neuronas en cada clase. Por lo tanto, las dimensiones de la matriz  $\check{X}$  son  $N \times TCK$  ( $1574 \times 9520$ ). Para que la suma en la ecuación anterior sea posible,  $\widehat{X}$  y  $\widehat{X}_{\phi}$  son iguales a lo descrito anteriormente pero con sus  $N \times CT$  valores únicos repetidos  $K$  veces. Aquí,  $\phi \in \{t, \{t, P_1\}, \{t, P_2\}, \{t, d\}\}$ . Como antes, para las neuronas que fueron medidas simultáneamente intentamos elegir los mismos  $K$  ensayos para todas. No obstante, los resultados fueron los mismos cuando realizamos una selección completamente aleatoria de los  $K$  ensayos.

A fin de estimar la varianza total (PSTH + varianza de ruido) explicada por cada componente de decodificación, es necesario reemplazar  $\widehat{X}$  por  $\check{X}$  en la ecuación ???. Los valores correspondientes a realizar este cambio están graficados para cada componente, durante la TPDT, en la fig. 4.7B (azul claro para dPCs y rojo claro para PCs) y para la LCT en la fig. 4.7D. Determinamos la fracción acumulativa de varianza total explicada por los primeros  $q$  componentes a través de la misma fórmula (fig. 4.7 A y C).

El porcentaje de varianza relacionado la variabilidad entre ensayos podría estimarse como:  $\|X_{\text{noise}}\|^2 / \|\check{X}\|^2$ . Las líneas horizontales punteadas grises en la fig. 4.7 S3F y S3M muestran el complemento de esta cantidad:  $1 - \|X_{\text{noise}}\|^2 / \|\check{X}\|^2$ . Utilizamos  $X_{\text{noise}}$  para definir una matriz de covarianza relacionada al ruido:  $C_{\text{noise}}$ , cuyo valor propio más grande proporciona un límite superior para la cantidad de varianza que podría deberse a ruido a lo largo de cualquier eje en el espacio reducido [20]. Los porcentajes de varianza explicada por los vectores propios de  $C_{\text{noise}}$  i.e. sus valores propios, están representados en las fig. 4.7B (TPDT, línea dorado oscuro) y D (LCT). Estos cálculos podrían utilizarse para estimar la dimensionalidad de la señal

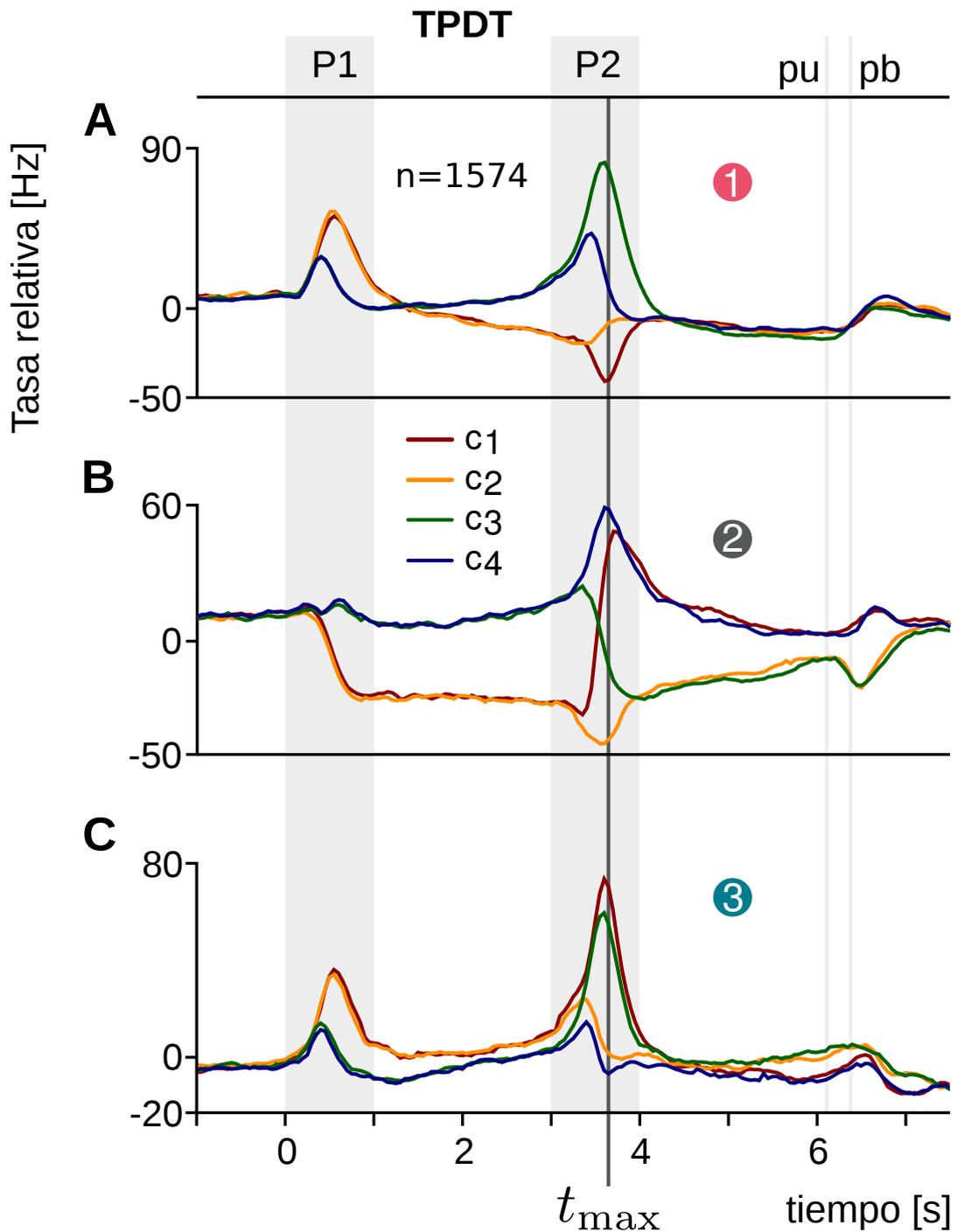
poblacional codificante. Para ambos, dPCA y PCA durante la TPDT, encontramos que la V.E. de 11 componentes estaba al menos 50% por encima de la V.E. por ruido. En cambio, durante la LCT solamente 5 componentes estuvieron por encima de este umbral. Adicionalmente, estimamos el porcentaje de varianza de ruido explicada por cada componente decodificante (dPC o PC), usando una variante de la 4.8:

$$R_{\text{noise}}^2 = \frac{\|\hat{X}_{\text{noise}}\|^2 - \|\hat{X}_{\text{noise}} - FD\hat{X}_{\text{noise}}\|^2}{\|\tilde{X}^2\|} \quad (4.10)$$

Este es un cálculo complementario al descrito arriba. Consideramos que la varianza de esta proyección del ruido es un estimado más certero, dado que utiliza los mismos componentes de decodificación que el análisis con “señal + ruido”. Esto contrasta con el cálculo anterior, en el cual los vectores propios de  $C_{\text{ruido}}$  fueron optimizados para explicar la varianza de la matriz  $X_{\text{noise}}$ . El valor de  $R_{\text{noise}}^2$  para las proyecciones de los primeros PCs están representados en la fig. 4.7B (TPDT, línea verde oscuro) y D (LCT). Usando este método estimamos el porcentaje de varianza de ruido explicada por cada decodificador. Durante la TPDT, podemos encontrar 12 componentes que están al menos 50% por encima de este valor. Mientras tanto, en la LCT solamente 6 componentes están por encima de este umbral. De forma similar a Machens et al. [20], esto nos proporciona un estimado del número de dimensiones dentro de las cuales se desarrolla la dinámica de codificación. Dado el protocolo experimental, estos cálculos para la varianza de ruido son la mejor aproximación para estimar su valor real. Sin embargo, una porción desconocida de esta variabilidad que nosotros atribuimos a “ruido” podrían haber estado asociadas con otros procesos, que no están dentro del enfoque de nuestro estudio. Por ejemplo, dentro de este “ruido” podría haber variabilidad asociada a un efecto donde haber cometido un error en un ensayo modifique la dinámica en el siguiente ensayo; fenómenos así, en una escala temporal más larga, podrían esconderse dentro de nuestras estimaciones de ruido.

Ahora hay que enfrentamos a una característica de nuestros datos que podría introducir desidia sobre este análisis: la mayoría de las neuronas no fueron medidas al mismo tiempo. Entonces, ¿qué pasaría en una base de datos con mayor número de mediciones simultáneas? ¿Habría más componentes por encima del nivel de ruido? En este momento, esta podría ser una pregunta preocupante. Podríamos estar perdiendo componentes interesantes para nuestro estudio. Desafortunadamente, uno puede especular en ambos sentidos; con más mediciones simultáneas las dimensiones podrían crecer, pero también podrían disminuir. Señales internas [21] y efectos que reducen la variabilidad de las neuronas [22] son ejemplos de fenómenos que podrían cambiar la dimensionalidad, el primero aumentado y el otro reduciendo... sin embargo, estas especulaciones se encuentran fuera del enfoque de esta tesis. Así, incluso si la mayoría de las neuronas no fueron registradas simultáneamente, las

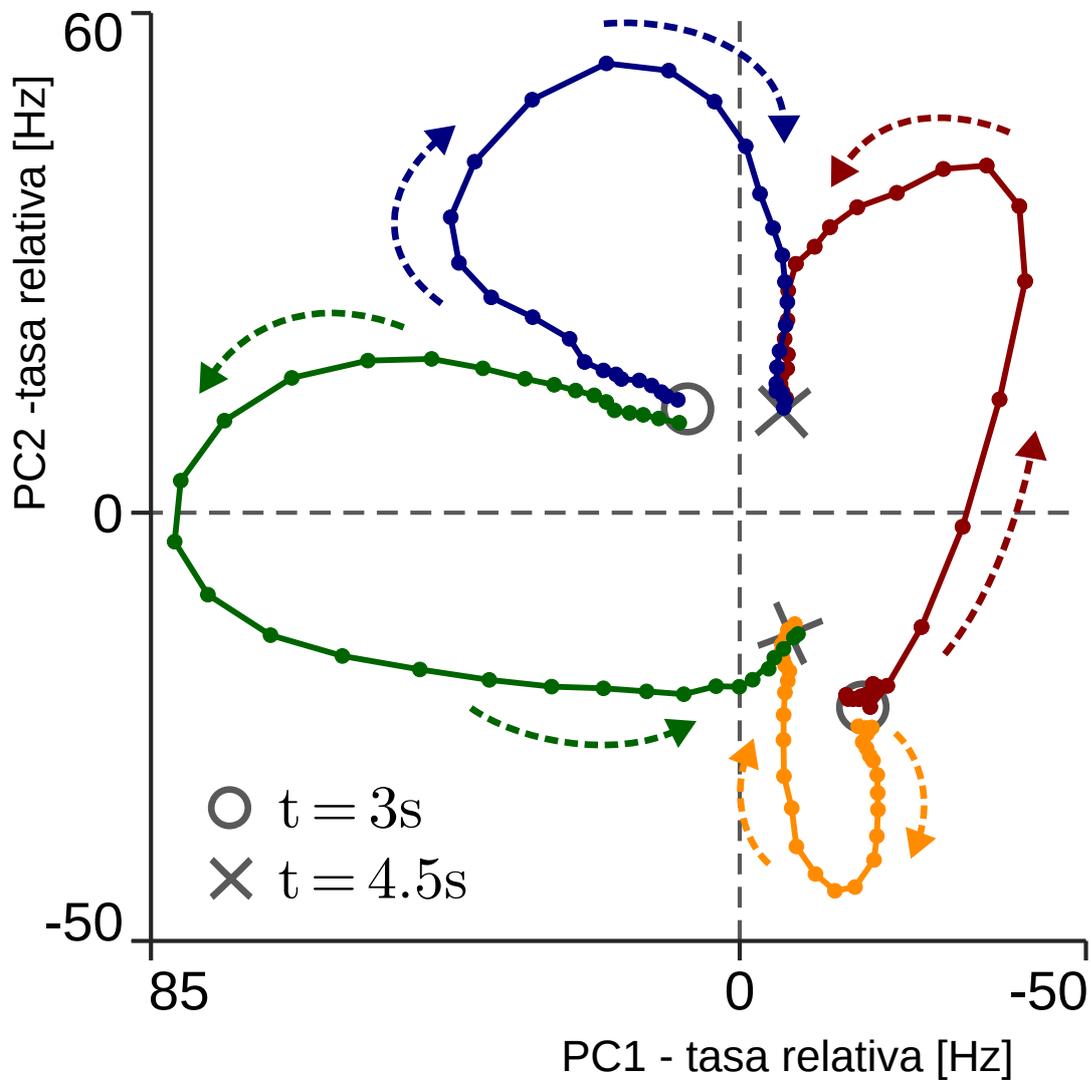
estimaciones del nivel de ruido que presentamos a continuación proveen un punto de comparación razonable para darnos una idea de la dimensionalidad del sistema [20].



**Fig. 4.2: Componentes principales del periodo de comparación.**

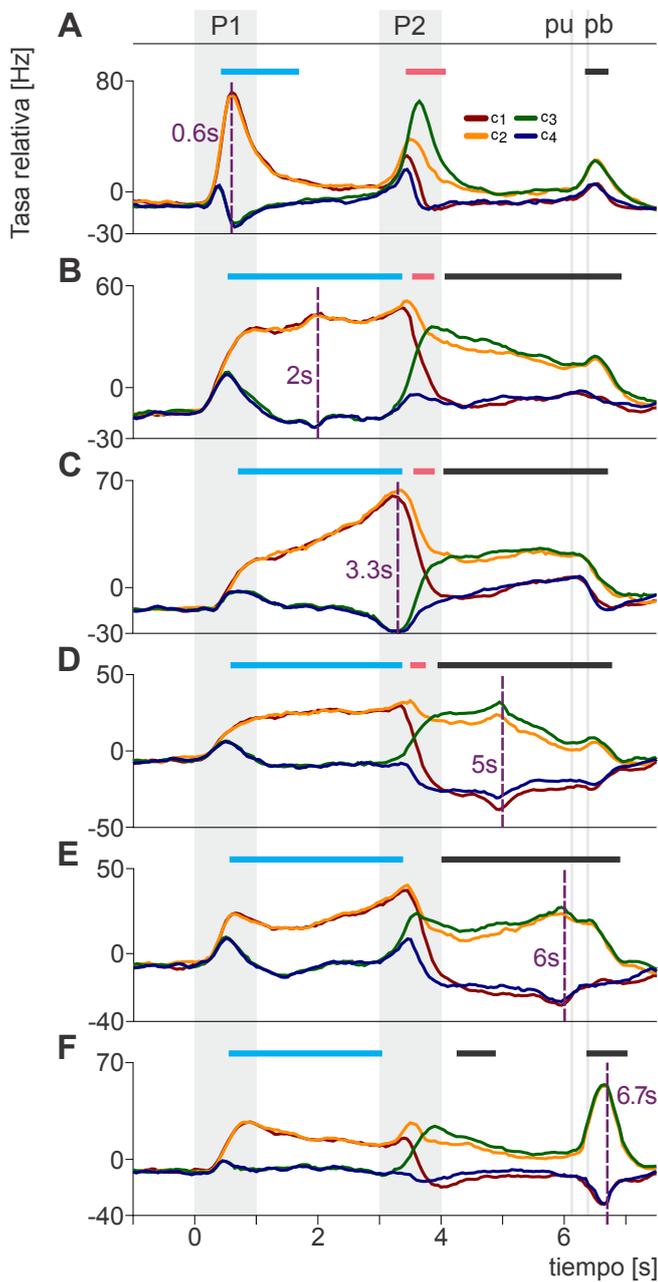
Aplicamos PCA sobre la ventana de tiempo con la mayor varianza poblacional ( $t_{MAX} = 3.65$ , marcado por la línea gris;  $n = 1584$  neuronas). Aquí la matriz de covarianza fue calculada a partir de la actividad de esta única ventana de tiempo,  $t_{MAX}$ .

**(A-C)** Proyecciones de la actividad poblacional sobre los tres primeros PCs calculados en  $t_{MAX}$ . Los componentes están ordenados de acuerdo al porcentaje de varianza de  $t_{MAX}$  explicada ( $EV(t_{MAX})$ ). También indicaré el porcentaje de varianza total explicada por cada uno (ETV). Los primeros dos PCs calculados de esta forma son cualitativamente iguales al primer y segundo dPC de clase. **(A)** Componente transitorio: 1° PC, 46.1%  $EV(t_{MAX})$  y 5.4%. **(B)** Componente persistente: 2° PC, 34.6%  $EV(t_{MAX})$  y 11.3%. **(C)** Componente de  $P_2$ : 3° PC, 19.3%  $EV(t_{MAX})$  y 2.4%.



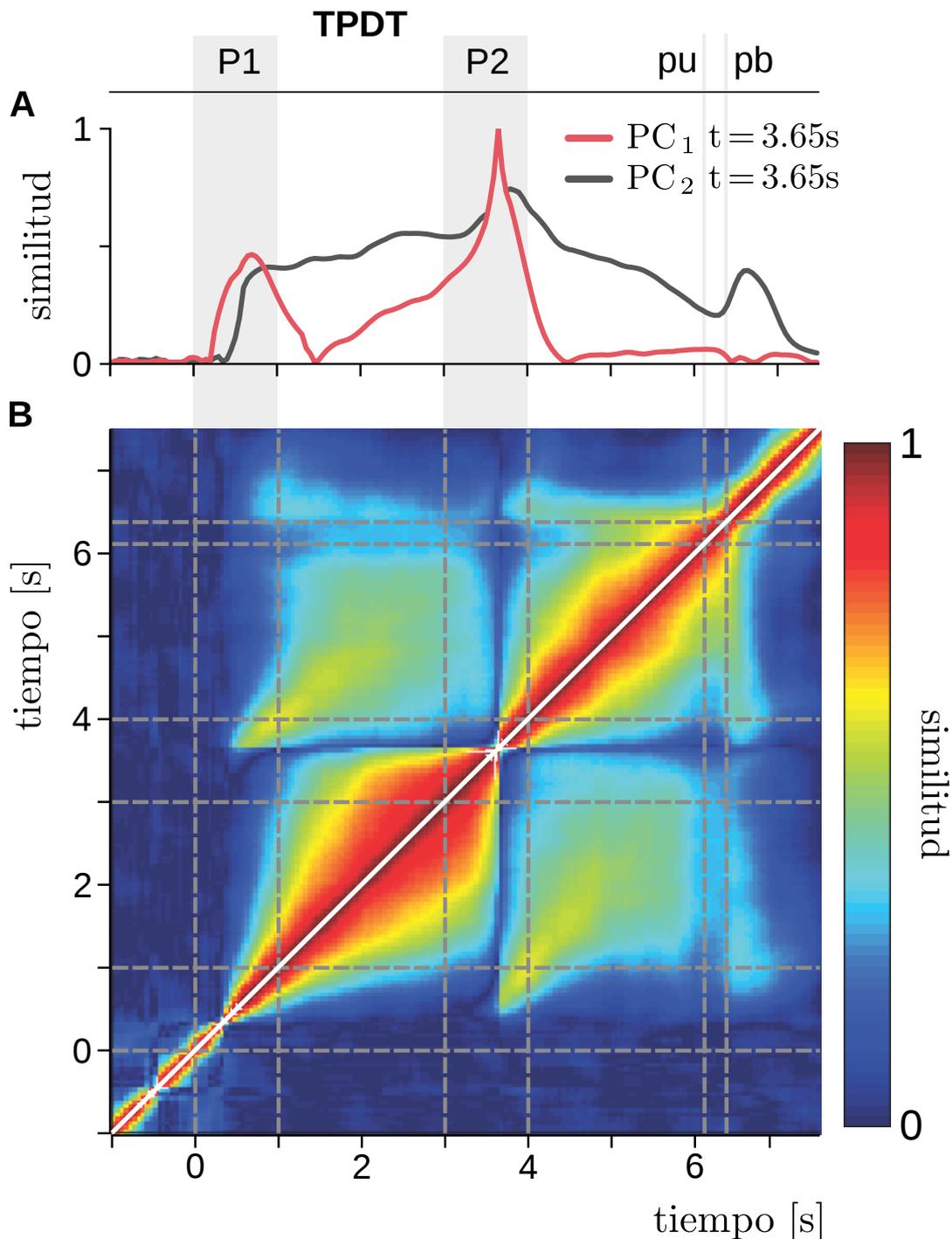
**Fig. 4.3: La actividad poblacional, vista en dos dimensiones**

Esta figura muestra la actividad de toda la población, durante los aciertos, proyectada sobre dos ejes. Los ejes del plano son los dos primeros PCs calculados en  $t_{MAX}$ . La trayectorias, una por cada clase, están graficadas desde  $t = 3s$  hasta  $t = 4.5$ ; los puntos iniciales están marcados por círculos y los finales por cruces. Las flechas indican el flujo del tiempo.



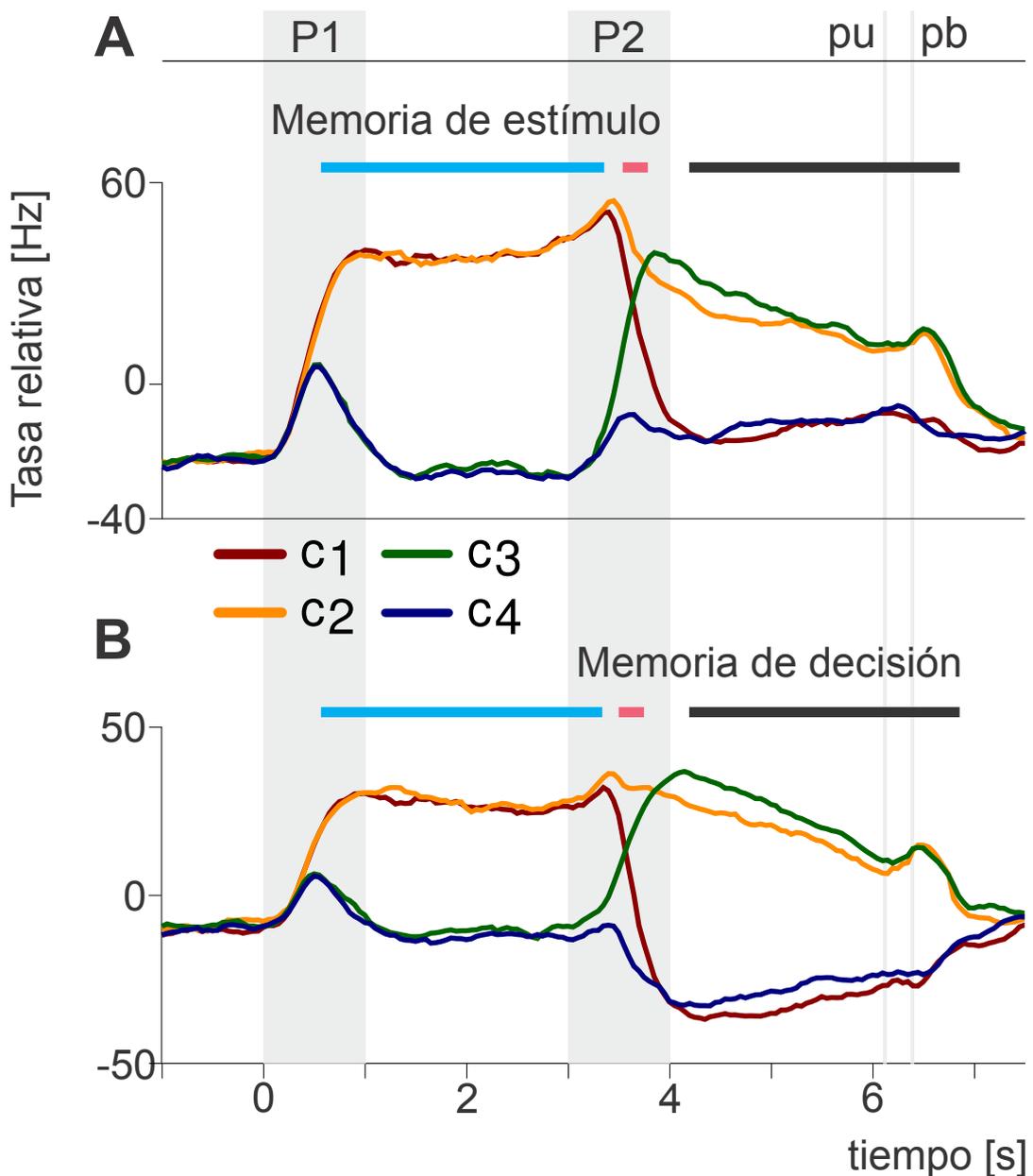
**Fig. 4.4: Componentes principales persistentes y transitorios**

En esta figura muestro cómo las dinámicas poblacionales persistente y transitoria pueden obtenerse consistentemente a través de la tarea cognitiva. Aplicamos PCA en cinco momentos distintos de la TPDT: cada panel muestra la proyección de la actividad poblacional ( $n = 1574$  neuronas) sobre el primer PC obtenido en cada uno de estos tiempos. Las líneas moradas punteadas indican las ventanas de tiempo utilizadas. Las barras sobre las proyecciones indican los intervalos de tiempo durante los cuales algún parámetro de la tarea podía ser decodificado confiablemente de ensayos individuales (los colores indican lo mismo que en la fig. 3.2). (A) 1° PC, calculado en  $t = 0.6s$ . (B) 1° PC, calculado en  $t = 2.0s$ . (C) 1° PC, calculado en  $t = 3.3s$ . (D) 1° PC, calculado en  $t = 5.0s$ . (E) 1° PC, calculado en  $t = 6.0s$ . (F) 1° PC, calculado en  $t = 6.7s$ .



**Fig. 4.5: Similitud entre componentes.**

Esta gráfica muestra la similitud entre componentes principales calculados en distintas ventanas de tiempo, cuantificada a través del producto punto (SECCIÓN). (A) La línea roja es el resultado del producto punto entre el primer PC calculado en  $t_{MAX}$  y el primer PC obtenido para cada ventana de tiempo (noten que en  $t_{MAX}$  el valor es uno, como es de esperarse). La línea gris es similar; ahora, el producto punto es entre el segundo PC calculado en  $t_{MAX}$  y el primer PC para cada ventana de tiempo. La línea gris toca cero en  $t_{MAX}$ , ya que los PCs calculados de una misma matriz son ortogonales (recorté el trazo alrededor de ese momento para mayor claridad visual). Recuerden que el primer PC está relacionado a una codificación transitoria y el segundo a una persistente, como se puede ver en la fig. 4.2. (B) Similitud entre los primeros dos PCs calculados para cada par de ventanas de tiempo. La línea roja en el panel A es el corte a lo largo de  $t_{MAX} = 3.65$  en este mapa.

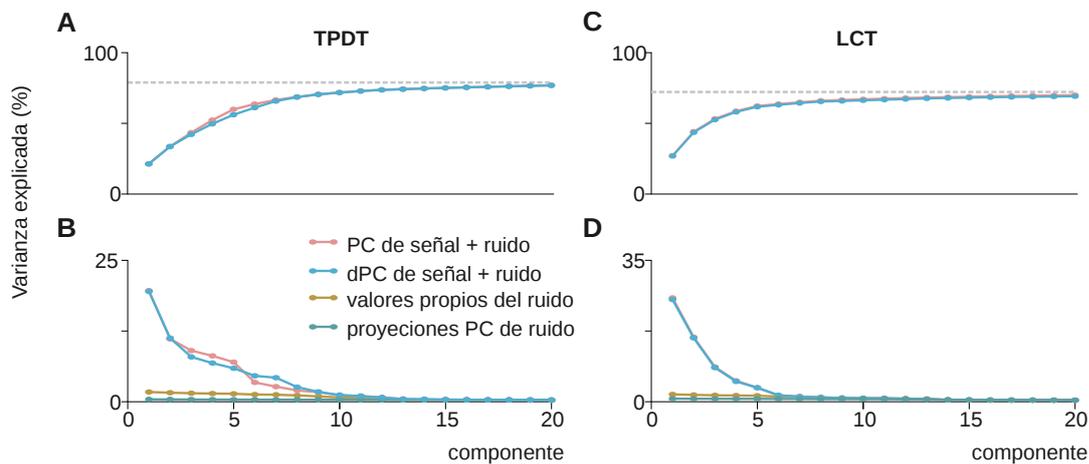


**Fig. 4.6: Componentes principales mnemónicos**

En esta figura muestro cómo recuperamos la misma dinámica persistente, sin importar el periodo de memoria utilizado para calcular los componentes. Aplicamos PCA sobre las matrices de covarianza de la actividad promediada a lo largo de cada periodo de espera. Proyectamos la respuesta poblacional sobre el primer PC obtenido para ambos casos. Las barras sobre las proyecciones indican los intervalos de tiempo durante los cuales algún parámetro de la tarea podía ser decodificado confiablemente de ensayos individuales (los colores como en la fig. 3.2).

**(A)** Primer periodo de espera: memoria del estímulo.

**(B)** Segundo periodo de espera: memoria de la decisión.



**Fig. 4.7: Dimensionalidad de la TPDT y LCT**

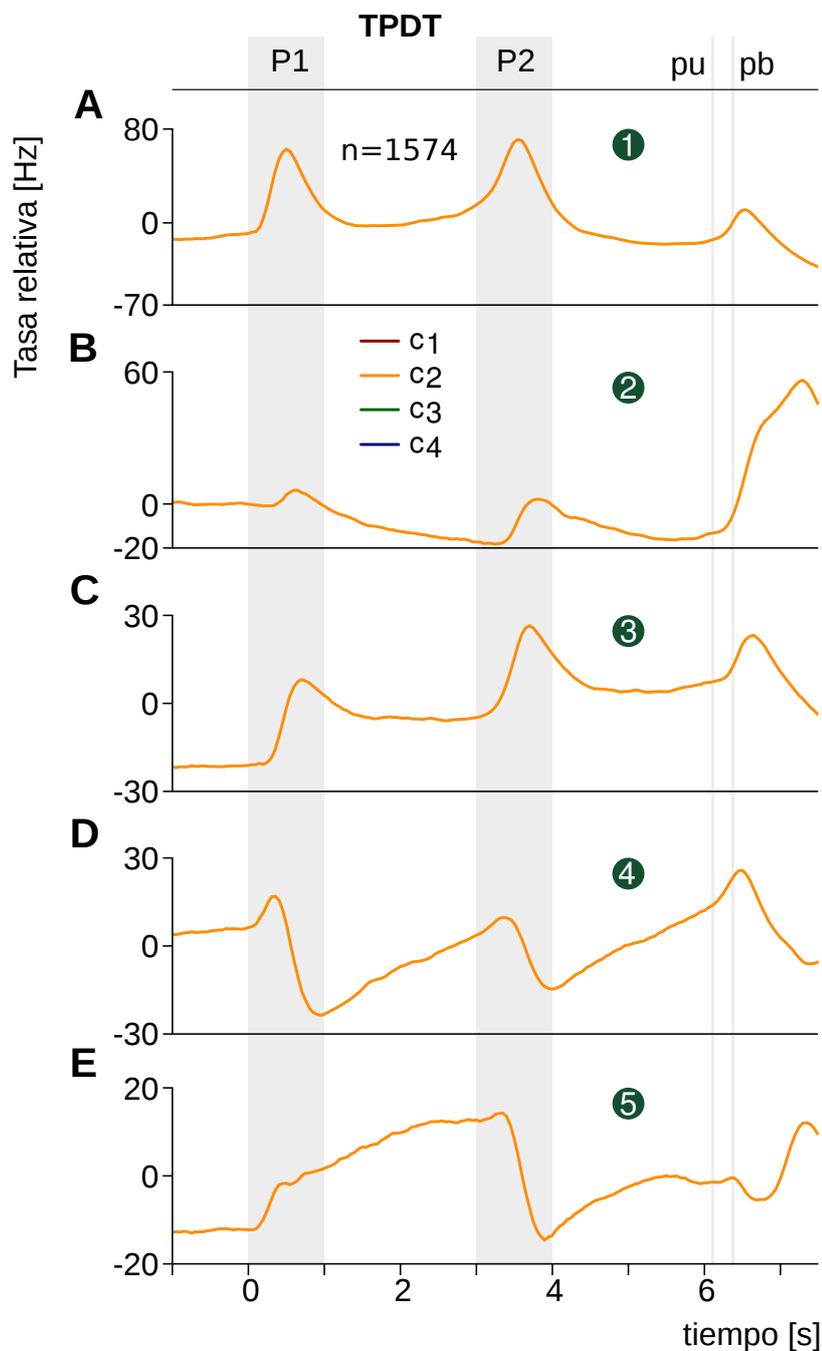
(A) Suma acumulativa de la varianza de señal + ruido explicada (ESNV), tanto de los PCs como de los dPCs. La línea gris punteada muestra nuestra estimación de la fracción de varianza que está relacionada a la tarea. (B) ESNV para cada componente: rosa corresponde a los componentes principales y azul claro a los dPCs. Como referencia, en dorado oscuro muestro la varianza explicada por los vectores propios (i.e. sus valores propios) de la matriz de covarianza de ruido. Una referencia alternativa es la línea verde oscuro, que representa el porcentaje de varianza de ruido explicada por los componentes principales. Les llamo referencias porque el número de componentes con EVs por encima de ellas nos da un estimado del número de dimensiones que contienen las dinámicas relevantes para este trabajo. En la TPDT encontramos que once componentes están 50% por encima de ambas estimaciones del ruido. (C y D) Estos paneles son los análogos al A y B, respectivamente, pero para la LCT. La dimensionalidad en este caso contrasta con aquella de la TPDT, ya que ahora solo tenemos cinco componentes que superan ambos estimados del ruido. Esto concuerda con lo que vemos en la fig. 3.3, que muestra que durante la LCT no existe codificación de los parámetros de la tarea. Los componentes que quedan solo parecen estar relacionados a señales temporales (fig. 5.1).

## Señales temporales

En este capítulo mostraré las señales temporales que podemos observar gracias al método de dPCA. Veremos que su dinámica ocupa un gran porcentaje de la varianza en la población; por lo tanto, en las conclusiones postularé algunas ideas sobre el papel que estas señales podrían estar tomando durante la tarea y hablaré de su importancia. Finalmente, ofreceré respaldo a estas ideas analizando el comportamiento de las señales temporales durante los ensayos fallidos y la tarea control.

Los cinco primeros dPCs temporales, usando la actividad de toda la población ( $n = 1,574$  neuronas), los muestro en la figura 5.1. Están ordenados de acuerdo a su varianza total explicada (ETV). En estos paneles las proyecciones de todas las clases se superponen, dado que en la marginalización temporal se promedian las varianzas de las clases. Arbitrariamente coloqué el trazo de la clase dos (línea naranja) por encima de los demás trazos.

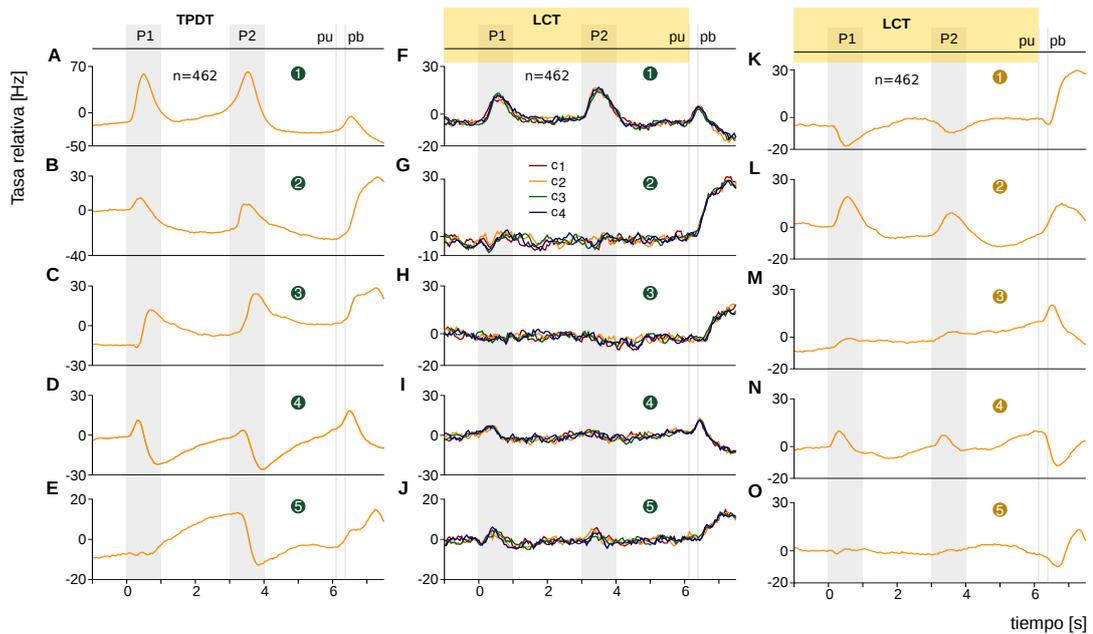
La proyección de la actividad neuronal sobre el primer dPC temporal (fig. 5.1A) respondía fuertemente durante los periodos de presentación de los estímulos. Este componente tiene 23.9% ETV, lo cual lo convierte en el componente más prominente. Sorprendentemente, las proyecciones en el segundo dPC (fig. 5.1B) estaban más relacionadas con una respuesta inmediatamente posterior a la presión del botón (evento pb). Este componente, con 13.5% ETV, probablemente está asociado a la fuerte señal de decisión que se produce después de que se levanta la punta (pu: trazo negro en fig. 3.2B). El tercer dPC mostró una respuesta escalonada durante los estímulos, que se mantenía durante los periodos de espera posteriores (9.5% ETV, 3.2C). El cuarto dPC es notable porque sobre él las proyecciones parecen formar una especie de marcapasos: comienza en cada periodo de espera con un valor negativo y llega a su máximo durante  $P_1$ ,  $P_2$  y después de pb. Pensamos que este componente de tipo marcapasos es una señal que le permite a la red predecir la llegada de los eventos de la tarea. Finalmente, el quinto dPC (5.8% ETV, 3.2E) muestra una respuesta en rampa solamente durante el primer periodo de espera.



**Fig. 5.1: Señales temporales en la respuesta poblacional durante la TPDT**  
 Aplicamos dPCA sobre la matriz de covarianza marginalizada en tiempo, utilizando la actividad de toda la tarea (desde -1s hasta 7.5s). La actividad poblacional, separada por clase, fue proyectada sobre los dPCs calculados. Los componentes están ordenados de acuerdo a su varianza total explicada (ETV, ECUACIÓN). (A-E) Los cinco primeros dPCs temporales de la población neuronal de la corteza premotora dorsal durante la TPDT. (A) 1° dPC, 23.9% ETV. (B) 2° dPC, 13.5% ETV. (C) 3° dPC, 9.5% ETV. (D) 4° dPC, 8.25% ETV. (E) 5° dPC, 5.84% ETV.

## 5.1 Diferencias entre las señales temporales en la TPDT y la LCT

Para investigar si había diferencias entre las señales temporales de la TPDT y LCT, aprovechamos que 462 neuronas fueron probadas en ambas tareas. Presentó el



**Fig. 5.2: Comparación de las señales temporales entre la TPDT y la LCT**

En esta figura aplicamos el mismo análisis que en la fig. 5.1, pero solo sobre la población de  $n = 462$  neuronas que fueron registradas tanto en la tarea de discriminación (TPDT) como en la tarea control (LCT). Los paneles muestran las proyecciones de la actividad, separada por clase, y los componentes están ordenados de acuerdo a su porcentaje de varianza total explicada (ETV). (A-E) Aplicamos dPCA a la matriz de covarianza marginalizada en tiempo, obtenida de la actividad a través de toda la TPDT, sobre los primeros cinco dPCs resultantes. (A) 1° dPC, 25.1 % ETV. (B) 2° dPC, 14.8 % ETV. (C) 3° dPC, 10.3 % ETV. (D) 4° dPC, 9.1 % ETV. (E) 5° dPC, 6.4 % ETV. (F-J) La única diferencia entre A-E (TPDT) y F-J (LCT) es la actividad usada: las proyecciones fueron hechas sobre exactamente los mismos ejes. Dado que los dPCs fueron optimizados con la actividad poblacional durante la TPDT, las proyecciones de la actividad de la LCT presentan mayores fluctuaciones. (K-O) Cinco primeros dPCs temporales, pero calculados con la actividad durante la LCT. (K) 1° dPC, 30.5 % ETV. (L) 2° dPC, 19.5 % ETV. (M) 3° dPC, 10.6 % ETV. (N) 4° dPC, 6.4 % ETV. (O) 5° dPC, 4.3 % ETV.

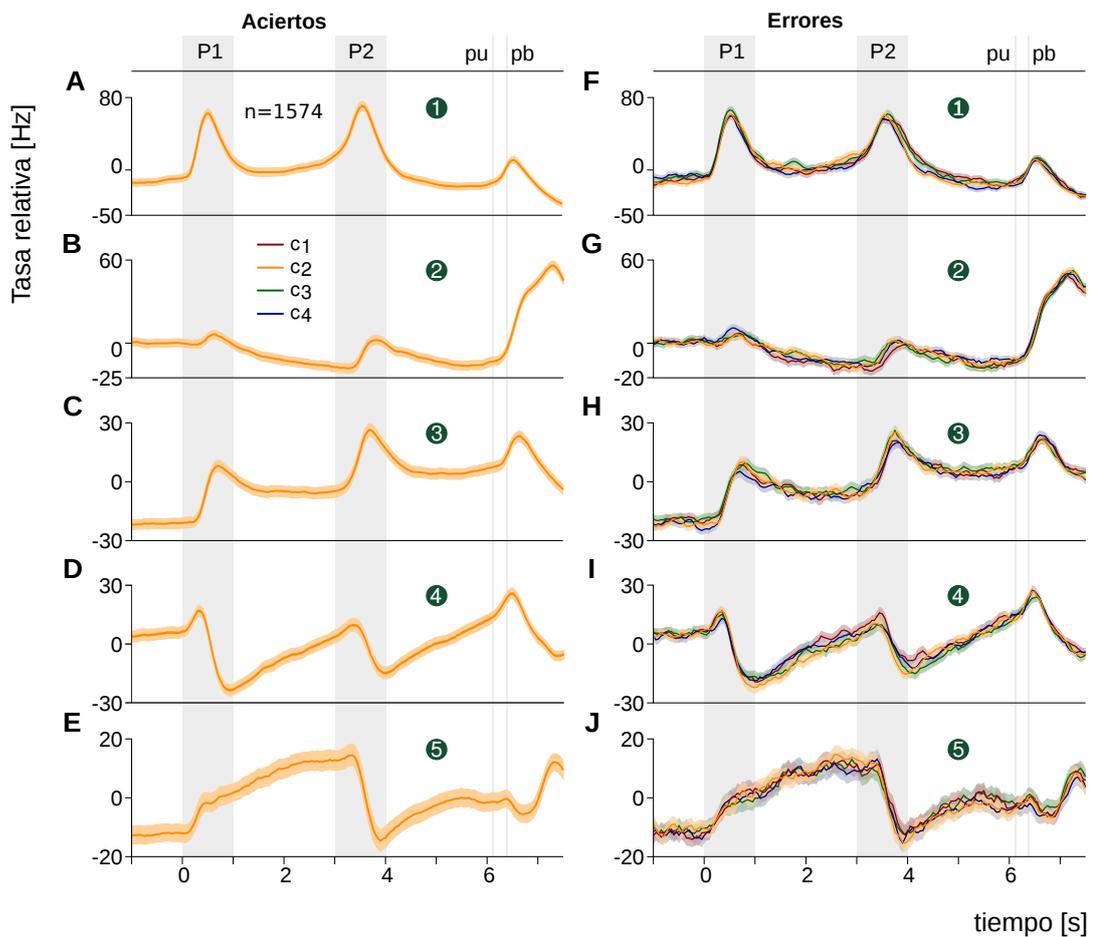
mismo análisis de la figura anterior, dPCA temporal sobre la TPDT, ahora restringido a esta población de 462 neuronas en los paneles A-E de la figura 5.2. Noten que las señales temporales de esta subpoblación concuerdan con aquellas de la población completa (fig. 5.1). Sin embargo, hay una clara desaparición de algunas señales cuando utilizamos estos dPCs calculados con la actividad de la TPDT para proyectar la actividad poblacional durante la LCT (fig. 5.2F-J). Dicho de otra forma, utilizamos los mismos ejes para proyectar la actividad de las mismas neuronas para las dos tareas distintas. Este análisis comparativo muestra que las señales persistentes (fig. 5.2C) y de rampa (fig. 5.2 D y E) ya no estaban presentes en la LCT. Curiosamente, las respuestas después de pb aparecieron consistentemente en todas las proyecciones. Esto es evidencia de que estas partes de las señales son, de alguna manera, independientes de las partes que aparecen antes de pb.

Más evidencia de la desaparición de las señales temporales viene de los dPCs temporales calculados durante la LCT (fig. 5.2K-O). Incluso estos componentes optimizados para capturar la varianza propia de la actividad de durante la LCT no revelaron señales equivalentes, excepto las relacionadas con la llegada de los estímulos o la señal después de pb. Además, la intensidad del componente sensorial claramente disminuyó durante la LCT; comparen la escala vertical de los panales A y F con la del L en la fig. 5.2. Remarco que el primer y segundo dPCs, optimizados para la LCT, explicaron un porcentaje grande de varianza (30.4% y 19.5% ETV, respectivamente) que sus equivalente en la TPDT (fig. 5.2 A y B: 25.1% y 14.8% ETV). Esto probablemente está relacionado al cambio en dimensionalidad entre la TPDT y LCT (fig.4.7).

Quisiera enfatizar que todas las señales observadas durante la LCT no estaban ligadas a la codificación de ningún parámetro de la tarea. Además, la ausencia de codificación durante la LCT (fig. 3.3) significa que obtendremos trayectorias similares si utilizamos dPCA o PCA. Incluso si existen señales sensoriales o motrices en ambas condiciones en la LCT están muy disminuidas la actividad de marcapasos y persistente parece sólo ser reclutada cuando la codificación de los parámetros era necesitada. La explicación más plausible es que dicha codificación no era necesaria para resolver la LCT, y por lo tanto algunas señales temporales también desaparecieron o disminuyeron. Incluso cuando optimizamos los componentes para la actividad de la LCT (fig. 5.2K-O) no pudimos observar señales tan prominentes, o siquiera similares, a las que encontramos durante la TPDT. Es importante notar que estimamos que la dimensionalidad está reducida en la LCT a seis componentes; esto significa que es improbable que estemos ignorando algún componente relevante relacionado a una señal temporal.

## 5.2 Diferencias entre las señales temporales en los aciertos y en los errores

Para estudiar la relación entre la actividad neuronal y el comportamiento de los sujetos extendimos el análisis a ensayos fallidos, para compararlos con la dinámica durante aciertos. Construimos matrices de actividad de ensayos individuales de eligiendo de forma pseudo-aleatoria un ensayo para cada neurona. En la fig. 5.3 muestro el promedio y la desviación estándar de las proyecciones de 1,000 matrices construidas así sobre los dPCs temporales. Es interesante la gran similitud entre las señales temporales en errores y aciertos. Se podría pensar que, a veces, alteraciones en las señales temporales serían causa de error. Pero nuestros resultados indican que los errores, al menos en nuestros datos, no se deben a las señales temporales; más bien, están relacionadas a la codificación de los parámetros (fig. 6.9). Esto contrasta



**Fig. 5.3: Comparación de las señales temporales entre aciertos y errores**

Esta figura es similar a los paneles A-E y F-J de la fig. 5.2; utilizamos los mismos ejes para proyectar la actividad en dos situaciones distintas. Aquí utilizamos los dPCs temporales para observar la actividad durante aciertos y errores.

**(A-E)** Los componentes principales desentrajados temporales, calculados con ensayos exitosos, fueron usados para repetidamente proyectar la actividad poblacional de ensayos individuales exitosos durante toda la tarea (-1 a 7.5s). En cada repetición, el ensayo que sería proyectado fue excluido del cálculo para los dPCs. Los primeros cinco dPCs (números en los círculos) fueron ordenados de acuerdo a su varianza total explicada (ETV). Cada trazo, uno por clase, muestra el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar de 1,000 iteraciones de construir pseudo-aleatoriamente respuestas poblacionales durante ensayos individuales exitosos.

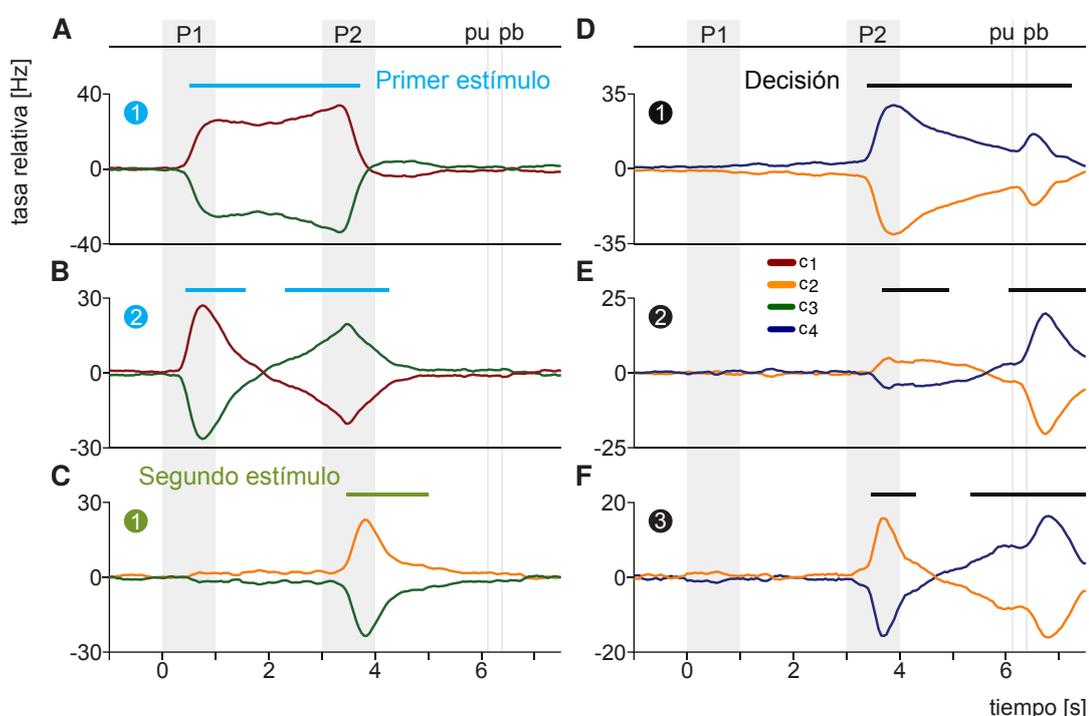
**(F-J)** Los mismos dPCs temporales que para A-E (calculados con ensayos exitosos) fueron ahora usados para proyectar la actividad poblacional durante ensayos fallidos. Las líneas continuas y sombreados se construyeron de la misma manera, pero con actividades poblacionales construidas pseudo-aleatoriamente con ensayos fallidos. Noten la semejanza entre las proyecciones de aciertos y errores. Además, noten la diferencia de ambos con las proyecciones de la LCT.

con la figura anterior, que nos mostró que hay notables diferencias entre la señales temporales de la TPDT y de la LCT.



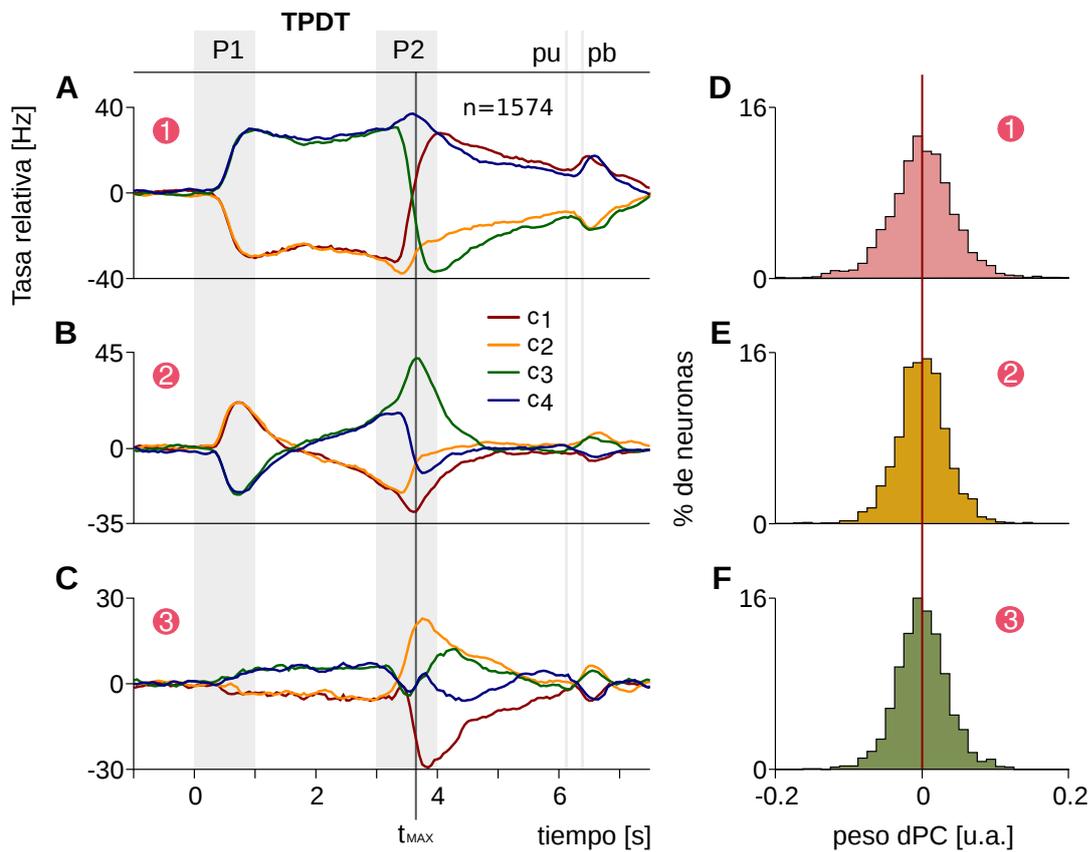
## Codificación poblacional

El objetivo central de este capítulo es mostrar la reducción a dos dimensiones de la dinámica de codificación alrededor del momento de máxima varianza ( $t_{MAX}$ ). Es un periodo crítico durante la tarea ya que, como veremos, es cuando ocurre una transición en la población neuronal de DPC: pasa de codificar la identidad del primer estímulo ( $P_1$ ) a codificar la decisión que el sujeto tomará. Adicionalmente, hablaré sobre la eficiencia de decodificación que podemos alcanzar y sobre la dinámica durante los ensayos fallidos.



**Fig. 6.1: Desenzando tres parámetros de la tarea en la respuesta poblacional**

Aplicamos dPCA a las matrices de covarianza marginalizadas en  $P_1$ ,  $P_2$  y decisión, obtenidas de la actividad a través de toda la TPDT (-1 a 7.5s). Proyectamos la actividad poblacional ( $n = 1,574$  neuronas), separada por clase, sobre los dPCs; los presento ordenados de acuerdo a su porcentaje de varianza total explicada (ETV). Las barras marcan los intervalos de tiempo durante los cuales un parámetro de la tarea podía ser decodificado de forma confiable de los ensayos individuales: los colores corresponden a los distintos parámetros, igual que en la fig. 3.2B. (A y B) Primeros dos dPCs de la marginalización en  $P_1$ : (A) 1° dPC- $P_1$ , 7.2% ETV. (B) 2° dPC- $P_1$ , 3.1% ETV. (C) Marginalización en segundo estímulo: 1° dPC- $P_2$ , 1.4% ETV. (D-F) Los tres primeros dPCs de la marginalización en decisión: (D) 1° dPC-decisión, 5.2% ETV. (E) 2° dPC-decisión, 2.1% ETV. (F) 3° dPC-decisión, 1.2% ETV.



**Fig. 6.2: Desenzando la clase en la respuesta poblacional**

Aplicamos dPCA a la matriz de covarianza marginalizada en clase, obtenidas de la actividad a través de toda la TPDT (-1 a 7.5s). Proyectamos la actividad poblacional ( $n = 1,574$  neuronas), separada por clase, sobre los dPCs; los presento ordenados de acuerdo a su porcentaje de varianza total explicada (ETV). La línea gris marca  $t_{MAX}$ , el momento de mayor varianza.

(A) Componente persistente: 1° dPC-clase, 11.2% ETV.

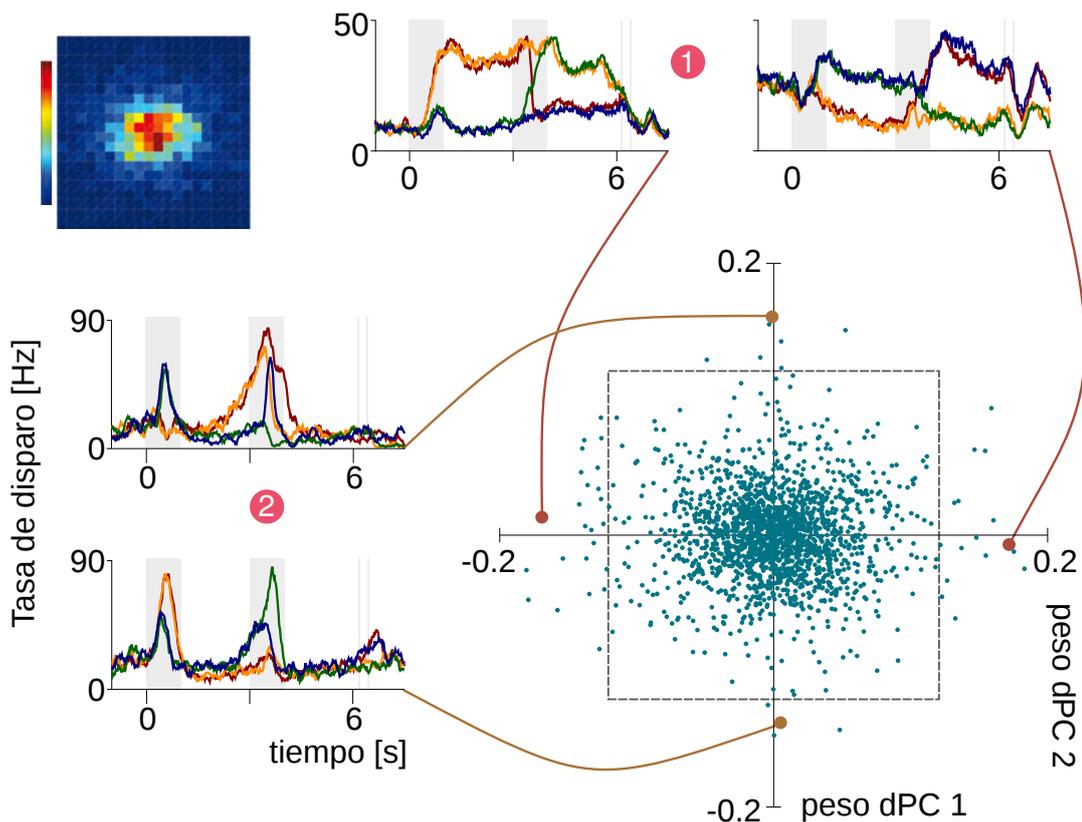
(B) Componente transitorio: 2° dPC-clase, 5.35% ETV.

(C) Componente que codifica clase: 3° dPC-clase, 2.1% ETV.

(D-F) Distribuciones de pesos en los dPCs, a continuación indico sus medias ( $\mu$ ) y sus desviaciones estándar ( $\sigma$ ): (D) Pesos del 1° dPC-clase:  $\mu = 0.002$  y  $\sigma = 0.045$ ; (E) 2° dPC-clase:  $\mu = 0.0006$  y  $\sigma = 0.034$ . (F) 3° dPC-clase:  $\mu = 0.0003$  y  $\sigma = 0.036$ . Como podemos ver, los pesos están simétricamente distribuidos alrededor de cero: a las neuronas se les asigna tanto pesos positivos como negativos para construir los componentes.

## 6.1 Variabilidad entre ensayos y eficiencia de decodificación

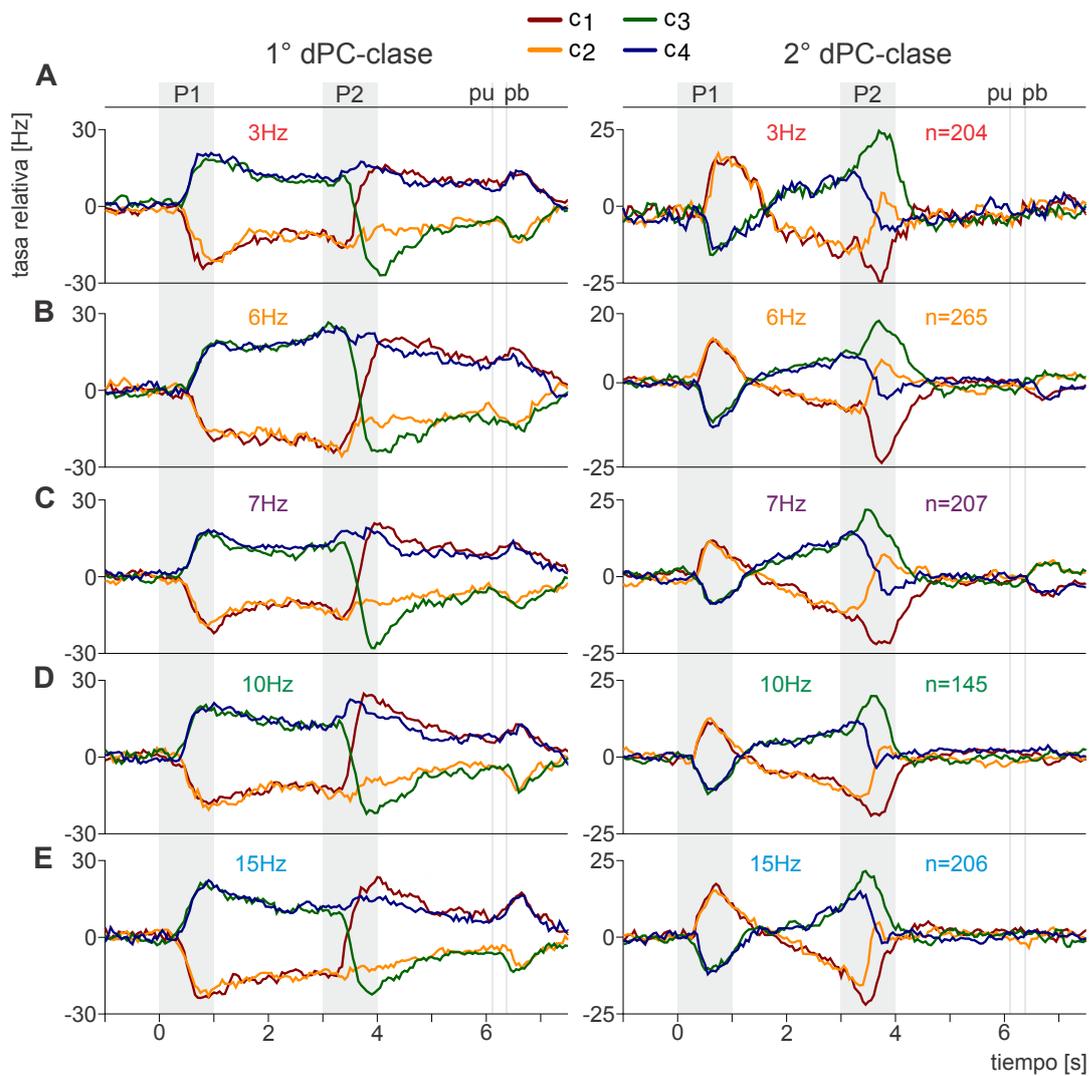
A fin de estudiar la variabilidad entre los ensayos individuales sobre los ejes de decodificación, separamos nuestros datos en un conjunto de entrenamiento y otro de prueba (de forma similar a [14]). En cada iteración, aleatoriamente seleccionamos un ensayo de cada neurona bajo cada clase para construir  $X_{test}$ : una matriz con la actividad poblacional de un solo ensayo. Los ensayos restantes fueron promediados para crear la matriz de entrenamiento  $X_{test}$ . A partir de esto, intentamos decodificar



**Fig. 6.3: Distribución conjunta de los pesos dados a cada neurona** En esta figura, ubicamos a cada neurona ( $n = 1,574$ ) en el plano de acuerdo su peso para el primer y segundo dPC-clase. El mapa de calor añadido en la parte superior izquierda muestra la distribución conjunta de los pesos (cuadrícula de  $20 \times 20$ , cuadros de lado  $0.012$ , los límites corresponden al cuadro negro punteado en el plano; la escala de colores va de  $0$  a  $0.035$ ). Cuatro neuronas con pesos extremos ejemplifican la dinámica de cada componente: los recuadros superiores son neuronas persistentes (número uno encerrado en un círculo rosa) y los de la izquierda son transitorias (número dos).

utilizando dPCA y PCA. Para dPCA construimos múltiples matrices de entrenamiento de acuerdo a las distintas actividades poblacionales marginalizadas, como explicamos anteriormente, que son: tiempo (fig. 5.1),  $P_1$  (fig. 6.1) A y B,  $P_2$  (fig. 6.1C), decisión (fig. 6.1D-F) y clase (fig. 6.2). Notemos que  $X_{\text{test}}$  y  $X_{\text{train}}$  tienen las mismas dimensiones:  $N \times TC$  ( $1574 \times 680$ ). Este análisis de decodificación también fue el que se aplicó con los PCs cuyas señales se muestran en las figs. 4.4 y 4.6. En cuanto a PCA en  $t_{\text{max}}$  (fig. 4.2), construimos una matriz de entrenamiento con la actividad de los ensayos restantes en ese momento ( $t_{\text{max}} = 3.65$  s). Como podemos esperar de lo antes explicado, las dimensiones de  $X_{\text{train}}$  es este caso eran  $N \times TCK$ , con  $K = 13$  ( $1574 \times 8840$ ).

A continuación, realizamos dPCA y PCA sobre las correspondientes matrices  $X_{\text{train}}$  para obtener los distintos ejes para decodificar. Después, proyectamos  $X_{\text{test}}$  sobre cada uno de estos ejes. Este proceso lo repetimos 1000 veces. Con los resultados de todas las iteraciones obtuvimos el valor medio (que representamos con trazos



**Fig. 6.4:** Los componentes son independientes de la frecuencia de estimulación

La intención de esta figura es mostrar lo robustas que son las dinámicas poblacionales en DPC ante cambios físicos en los estímulos. Aplicamos dPCA-clase a las matrices de covarianza obtenidas de la actividad neuronal en bloques de ensayos de la TPDT con distintas frecuencias medias de estimulación. Proyectamos la actividad de las  $n$  neuronas medidas para cada condición sobre los primeros dos dPCs. Los componentes están acomodados de acuerdo a su varianza explicada; pero siempre resulta que los primeros (1° dPC-clase, columna izquierda) son los de dinámica persistente, y los segundos (2° dPC-clase, columna derecha) son componentes transitorios. Lo notable aquí es la gran similitud entre los componentes de un mismo tipo. (A) 3Hz,  $n = 204$ . (B) 6Hz,  $n = 265$ . (C) 7Hz,  $n = 207$ . (D) 10Hz,  $n=145$ . (E) 15Hz,  $n = 206$ .

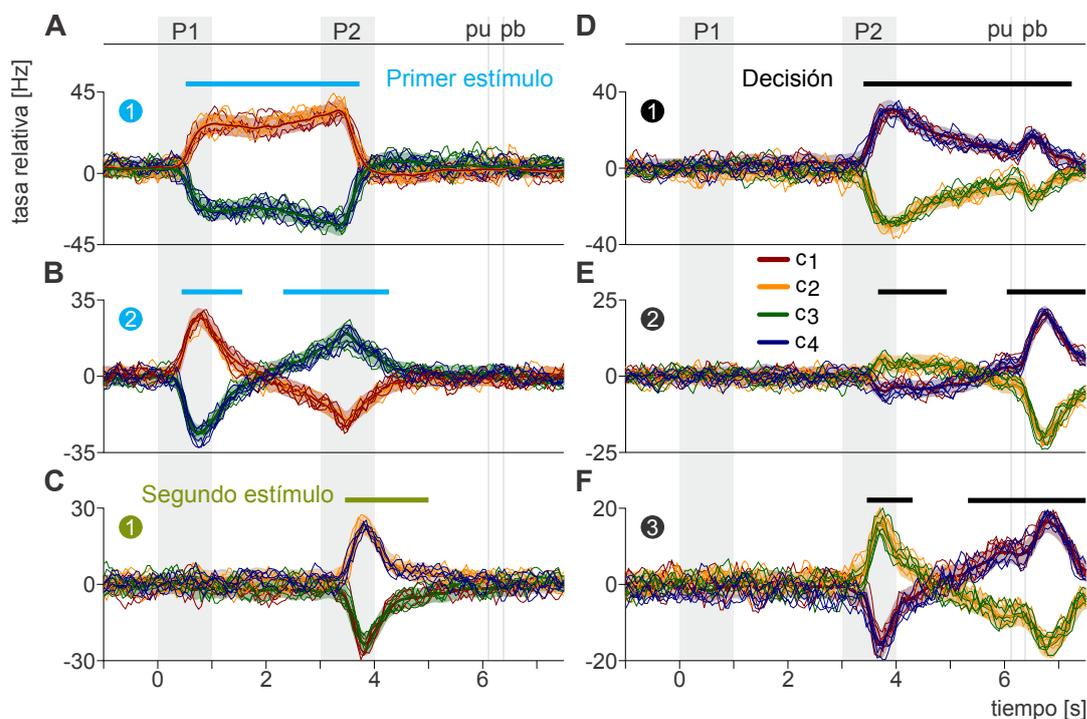
gruesos) y la desviación estándar (SD, sombreado) a lo largo del tiempo para cada clase. En las figuras en las figs. 5.3, 6.6, 6.6 y 6.7 mostramos la media y la desviación estándar para todas las proyecciones; además, en las figs. 6.5, 6.6, 6.6 incluimos las trazas de algunos ensayos individuales (cinco por clase). Finalmente, clasificamos cada ensayo de prueba dentro de la clase cuya media fuera más cercana ([14]; [16]). La proporción de ensayos de prueba clasificados correctamente de entre las 1000 iteraciones nos da una eficiencia de decodificación en función del tiempo.

Finalmente, realizamos 100 permutaciones de los datos para calcular la distribución nula (la esperada por el azar) de la eficiencia de decodificación. Para cada iteración de las permutaciones, a cada neurona le permutamos todos los ensayos disponibles entre las cuatro clases (respetando el número total de ensayos por clase). Enseguida, aplicamos el mismo procedimiento de clasificación descrito arriba para encontrar los valores de eficiencia aleatorios correspondientes a cada parámetro de la tarea. Los tiempos donde la eficiencia de decodificación real se había mantenido por encima de los valores de todas las permutaciones por al menos cinco unidades de tiempo consecutivas fueron marcados por líneas de colores encima de las gráficas (en todas las figuras los colores corresponden a la misma convención indicada en la fig. 3.2B). Para el caso de la decodificación de clase (figs. 6.2 y 6.6), para que un tiempo se considere significativamente de este tipo se debe poder decodificar la identidad de al menos dos clases. Esta condición más restrictiva sólo se impuso sobre la respuesta poblacional; en el caso de las neuronas individuales, sólo se requería que se pudiera decodificar la identidad de una clase a partir de su respuesta. Sin embargo, es notable que utilizando los dos PCs mostrados en la fig. 6.7 podíamos decodificar la identidad de las clases con 100% de eficiencia, durante el intervalo de 3.45 a 2.9 s; este es el periodo que parece crítico para la comparación, cuando se forman los lóbulos en el subespacio de codificación.

No está de más notar que la significatividad de la decodificación en cada unidad de tiempo puede ser inferida a través de la desviación estándar (el sombreado) o por el procedimiento de permutación con prácticamente los mismos resultados. En las figs. 6.5, 6.6 y 6.7 podemos apreciar la gran concordancia entre ambas aproximaciones. Unidades de tiempo donde las desviaciones estándar (marcadas por el sombreado de cada color) no se superponían usualmente resultan significativas para la decodificación.

## 6.2 Decodificación durante ensayos fallidos

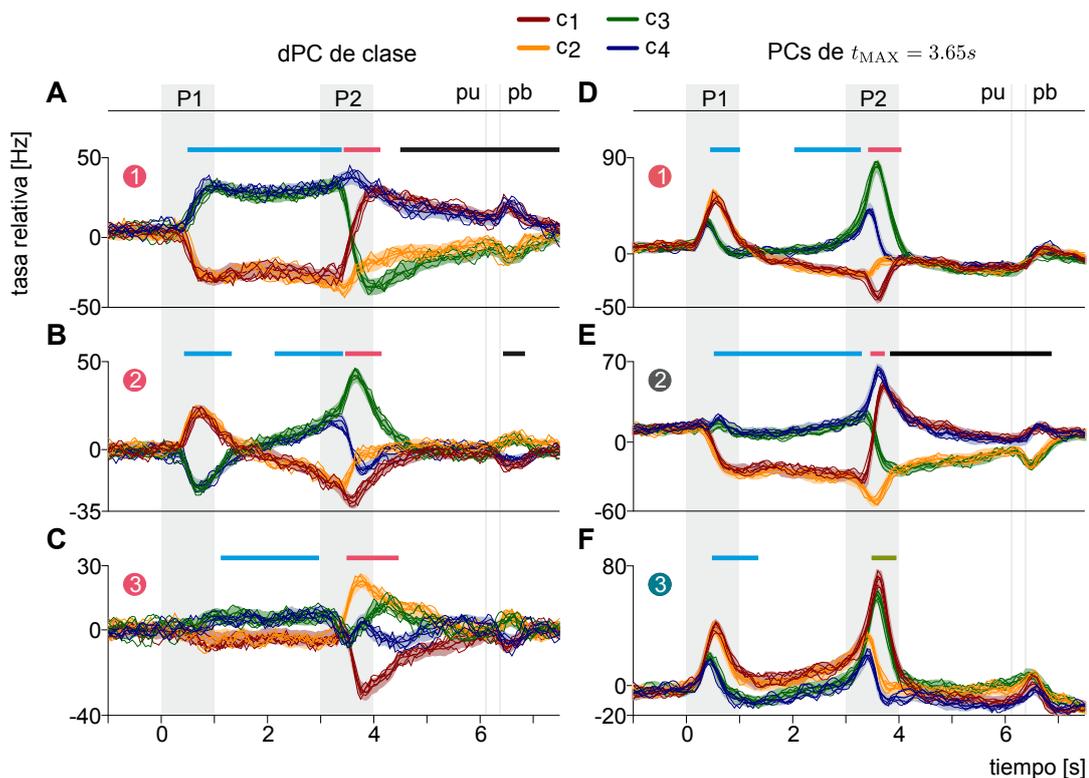
Extendimos los análisis de variabilidad de ensayos exitosos individuales a ensayos fallidos. En este caso, utilizamos los ejes calculados con dPCA y PCA, usando toda la actividad de los ensayos exitosos ( $\bar{X}$ ). Análogamente, elegimos aleatoriamente un ensayo fallido por iteración, por neurona, para cada clase. Así, construimos matriz de actividad poblacional para un solo ensayo fallido,  $X_{error}$ . Comparando con el procedimiento anterior (para éxitos), en este caso  $\overline{X_{train}}$  siempre es sencillamente  $\bar{X}$ . El resto se llevó a cabo de la misma forma. Recordemos que cada neurona registrada tenía, en promedio, 2.5 ensayos fallidos para cada clase. Consideremos ahora que en el trabajo previo a este [17] identificamos diferentes tipos de errores, de acuerdo a los eventos que pudieron haberlos provocado. Ahí, se utilizó una plantilla de las respuestas neuronales construida con los ensayos exitosos para estimar la



**Fig. 6.5: Decodificando los parámetros de la tarea con componentes desenlazados**

Esta figura muestra los resultados del método utilizado para estudiar la codificación de las señales poblacionales, para el caso de los dPCs marginalizados en dPCs- $P_1$ , dPCs- $P_2$ , dPCs-decisión. Las barras de colores encima de los trazos en la fig. 6.1 derivan directamente de esta figura; las barras en otras figuras fueron calculadas de la misma forma, para sus respectivos componentes. Los dPCs, calculados con ensayos exitosos, fueron usados para repetidamente proyectar la actividad poblacional de ensayos individuales exitosos durante toda la TPDT. En cada repetición, el ensayo que sería proyectado fue excluido del cálculo para obtener los dPCs. Esto nos permitió estimar la eficiencia de decodificación de los componentes y su variabilidad entre ensayos. (A y B) 1° y 2° dPCs- $P_1$ . (C) 1° dPC- $P_2$ . (D-F) 1°, 2° y 3° dPCs-decisión. Cada trazo, uno por clase, muestra el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar (sombreado) de 1,000 iteraciones de construir pseudo-aleatoriamente respuestas poblacionales durante ensayos individuales exitosos. Adicionalmente, también muestro cinco ejemplos de proyecciones de ensayos individuales para cada clase. Las barras encima de los trazos indican los intervalos de tiempo durante los cuales ciertos parámetros de la tarea podían ser decodificados confiablemente de la actividad de los ensayos individuales exitosos. Los colores corresponden a cada parámetro de la tarea, igual que en la fig. 3.2B.

ocurrencia de cada tipo de error. Identificamos las dos fuentes más probables de error: 1) confundir la identidad de  $P_1$ ; de igual modo, 2) confundir la identidad de  $P_2$ . Ambos tipo de error deberían resultar en una inversión del resultado de la decisión, lo cual en efecto se observa en las figs. 6.8 A y B, y 6.9D-I (compare con las trazas equivalentes en los casos exitosos, figs. 4.2, 6.1 y 6.2) Lamentablemente, el número limitado de ensayos fallidos no nos permitió estudiar la dinámica de cada tipo de error por separado (a través de pre-clasificarlos con plantillas de respuesta) con un poder estadístico razonable. Experimentos futuros podrían intentar elevar el número total de ensayos para recolectar suficientes ensayos fallidos de cada tipo. Estimamos

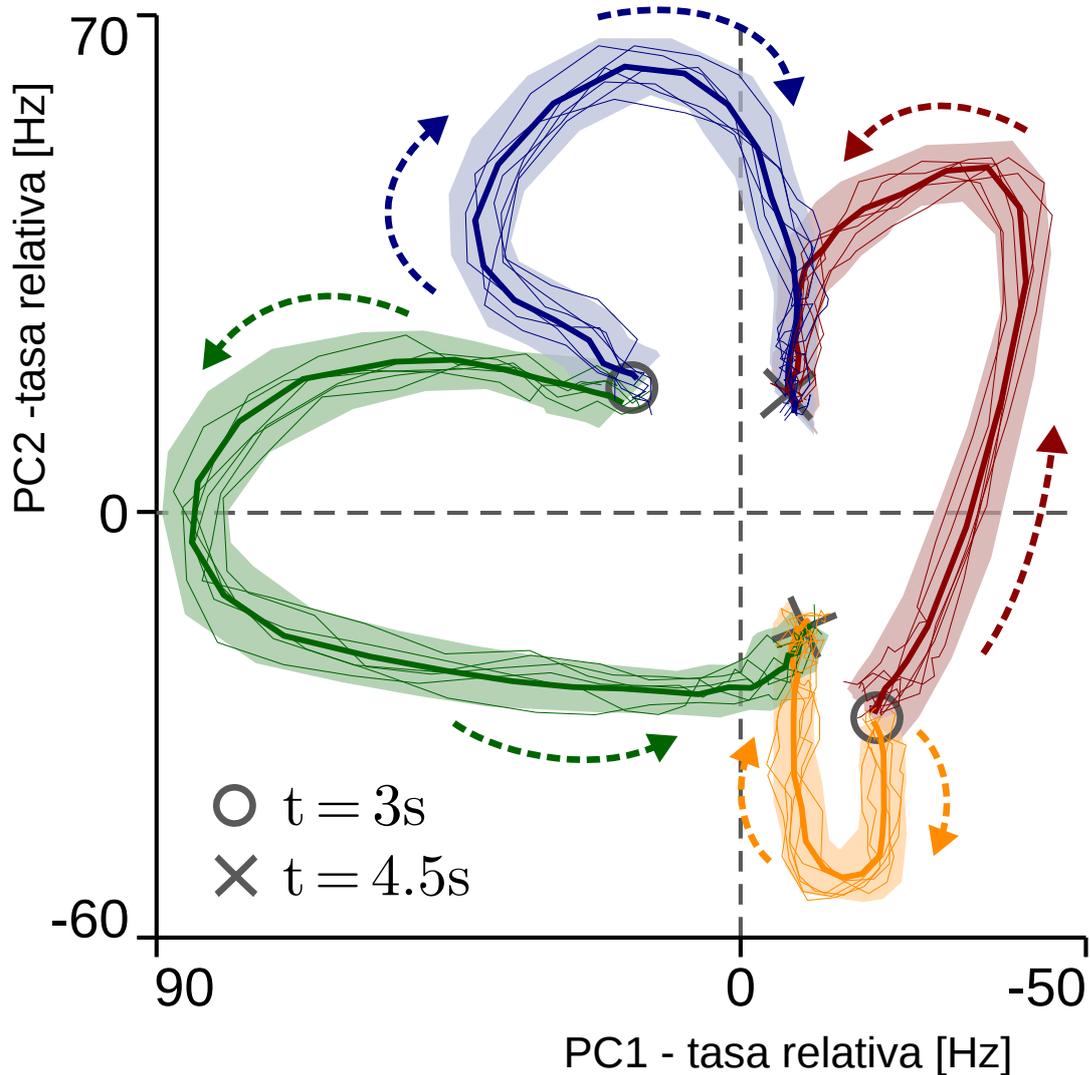


**Fig. 6.6: Decodificación con componentes principales y desenlazados de clase**

(A-C) Utilizamos los dPCs-clase, obtenidos de los aciertos, para repetidamente proyectar la actividad poblacional de ensayos individuales exitosos. En cada repetición, los ensayos proyectados fueron excluidos del cálculo para obtener los dPCs-clase. Esto permitió estimar la eficiencia de decodificación de los componentes y su variabilidad de ensayo a ensayo. Los paneles muestran los primer, segundo y tercer dPCs-clase. (D-F) Un procedimiento similar fue utilizado para construir las proyecciones de los primeros tres PCs, calculado en  $t_{MAX} = 3.65s$ . Pero a diferencia del caso anterior, utilizamos una matriz de covarianza con ensayos individuales en vez de actividad promediada. Todos los trazos representan el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar (sombreados) de 1,000 respuestas poblacionales durante ensayos individuales; estas respuestas fueron contruídas pseudo-aleatoriamente con los datos. Adicionalmente, muestro cinco ejemplos por clase de proyecciones de esta actividad en ensayos individuales (líneas continuas delgadas).

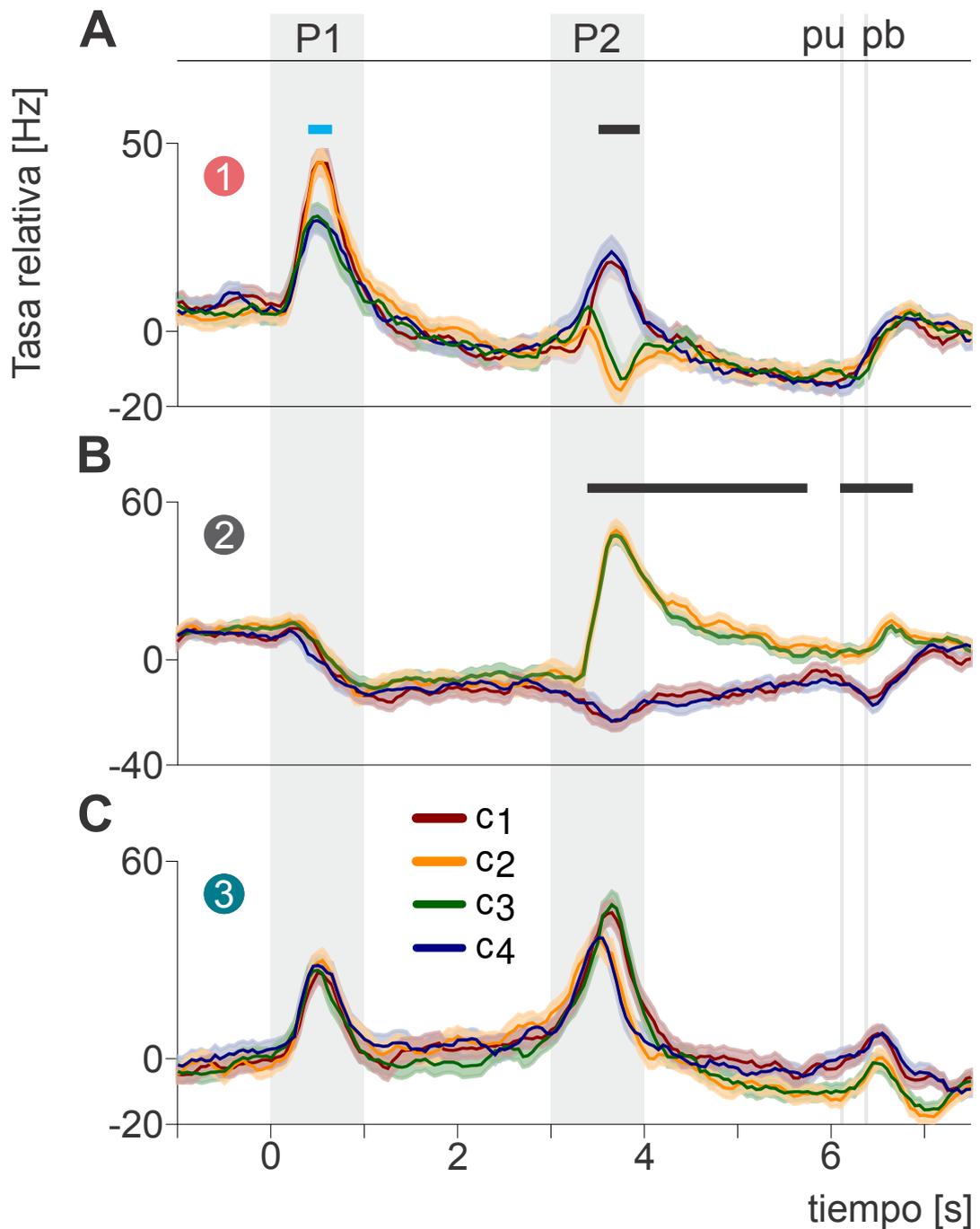
que, para la tarea estudiada, aproximadamente 60 ensayos por clase, por neurona, pudieran haber permitido el estudio de la dinámica poblacional durante cada tipo de error. Ahora bien, es prudente cuestionarnos si los sujetos podrían aceptar una carga de trabajo de esa índole.

Los puntos finales (las "x") en la fig. 6.10 —de los errores— están en las mismas posiciones que los puntos finales en la fig. 6.7, con aciertos. Sin embargo, en los errores las clases que llegan a cada destino final están invertidas respecto a los aciertos: en errores la clase 2 y 3 aterrizan en la *times* de arriba, mientras que 1 y 4 se mueven a la *times* inferior.



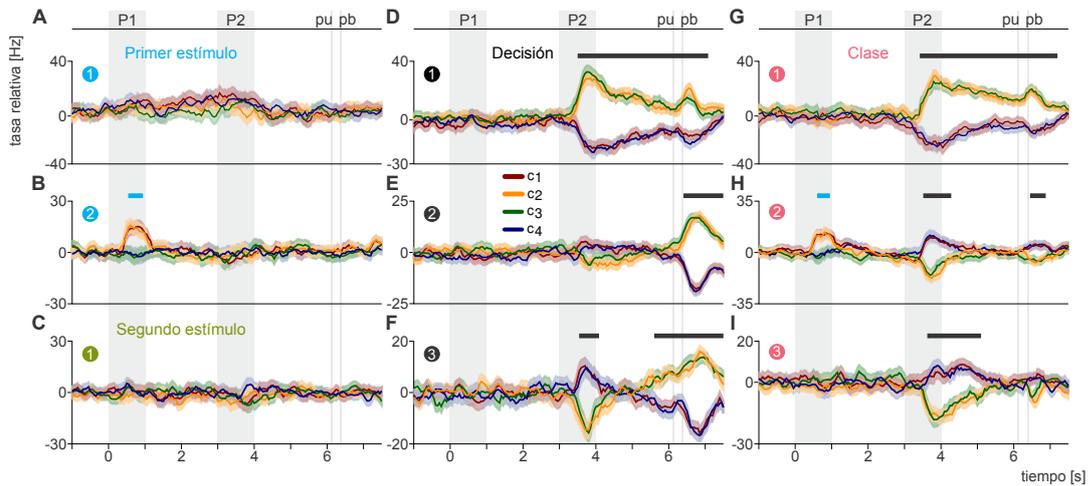
**Fig. 6.7: Decodificación en dos dimensiones**

Utilizando el primer y segundo PC -calculados en  $t_{MAX}$ - como ejes coordenados, proyectamos la actividad de ensayos individuales exitosos sobre el espacio bidimensional que crean. Las flechas indican el flujo del tiempo, desde  $t = 3s$  hasta  $t = 4.5$ . Durante el intervalo de  $t = 3.45s$  hasta  $t = 3.9$  podemos decodificar con 100% de eficiencia la clase a la que pertenece un ensayo, utilizando ambos PCs; osea, por la ubicación de la respuesta poblacional en el plano. Los trazos representan el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar (sombreados) de 1,000 respuestas poblacionales durante ensayos individuales; estas respuestas fueron construidas pseudo-aleatoriamente con los datos. Adicionalmente, muestro cinco ejemplos por clase de proyecciones de esta actividad en ensayos individuales (líneas continuas delgadas).



**Fig. 6.8: Proyección de los errores sobre los componentes principales**

Proyectamos la actividad poblacional en ensayos individuales fallidos, utilizando como ejes los componentes principales calculados en  $t_{MAX}$  con los ensayos exitosos. Cada trazo representa el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar (sombreados) de 1,000 respuestas poblacionales durante ensayos individuales fallidos; estas respuestas fueron contruídas pseudo-aleatoriamente con los datos. **(A-C)** Media y desviación estándar para las proyecciones de la actividad durante errores sobre el 1°, 2° y 3° PCs de  $t_{MAX}$ . Las barras sobre las proyecciones indican los intervalos de tiempo durante los cuales cierto parámetro de la tarea podía ser decodificado confiablemente de los ensayos individuales (los colores indican lo mismo que en la fig. 3.2).



**Fig. 6.9: Proyección de los errores sobre los componentes desenlazados**

Utilizamos los dPCs calculados con los aciertos para proyectar la actividad poblacional durante ensayos fallidos de la TPDT. Cada trazo representa el promedio (líneas continuas) y la desviación estándar (sombreados) de 1,000 respuestas poblacionales durante ensayos individuales fallidos; estas respuestas fueron construidas pseudo-aleatoriamente con los datos. Las barras sobre las proyecciones indican los intervalos de tiempo durante los cuales cierto parámetro de la tarea podía ser decodificado confiablemente de los ensayos fallidos (los colores indican lo mismo que en la fig. 3.2).

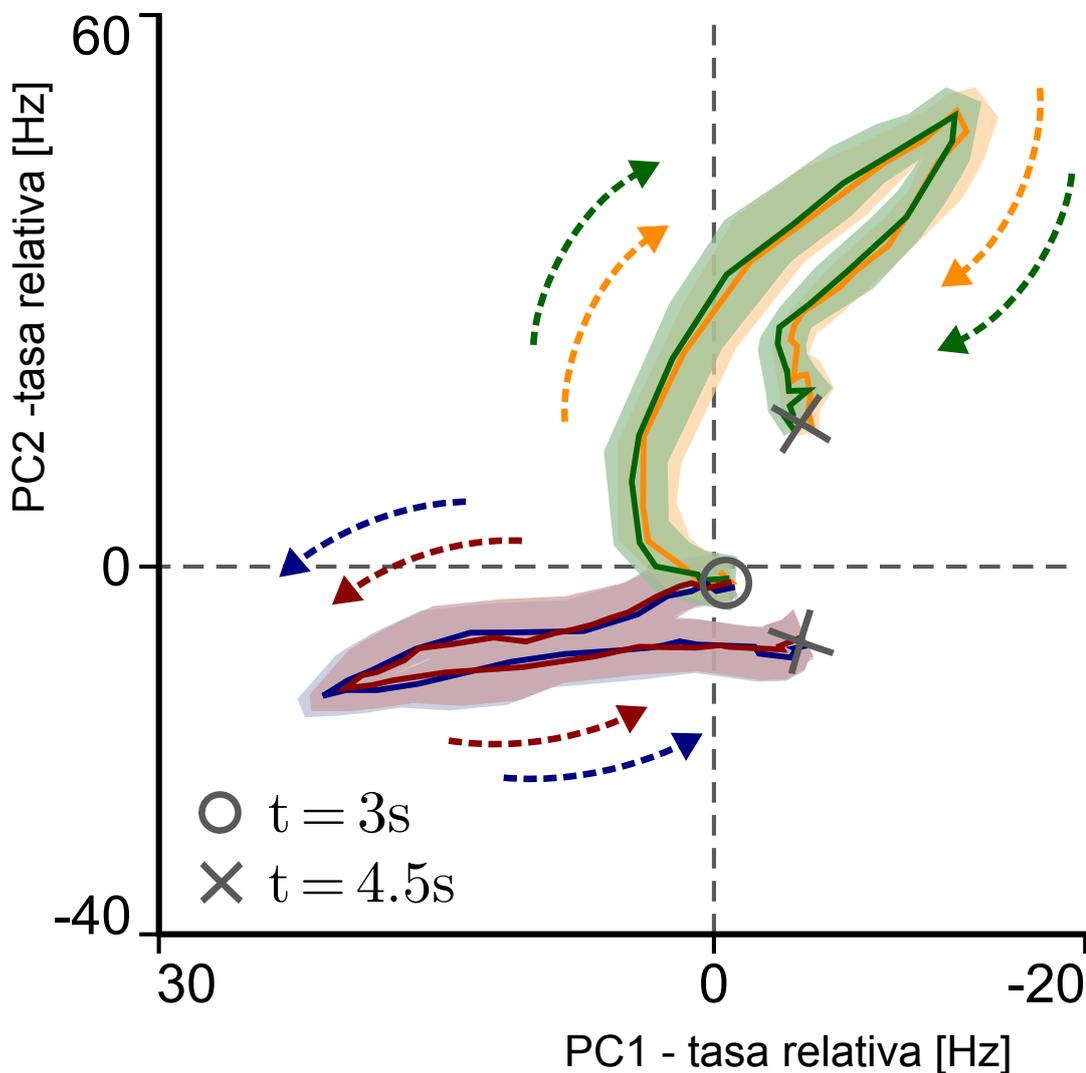
(A y B) Proyecciones de la actividad media durante errores sobre (A) el primer y (B) el segundo dPC- $P_1$ .

(C) Primer dPC- $P_2$

(D) Primer, (E) segundo y (F) tercer dPCs-decisión.

(G) Primer, (H) segundo y (I) tercer dPCs-clase.

Noten la inversión (con respecto a lo visto en las figs. 6.1D-F y ??A-C) de la codificación de la decisión (D-I). No existe tal inversión en la codificación temprana de  $P_1$  en (B) y (H).



**Fig. 6.10: La actividad poblacional durante errores, vista en dos dimensiones**

Utilizamos el primer y segundo PCs de  $t_{MAX}$  como ejes coordenados para proyectar la actividad durante ensayos individuales fallidos. Las flechas indican el flujo del tiempo, desde  $t = 3s$  hasta  $t = 4.5$ . Noten que los períodos durante los aciertos cuando las proyecciones sobre este plano (fig. 6.7) codificaban la clase corresponden a intervalos durante los errores en los cuales codifican la decisión. Esto puede ser interpretado como un colapso parcial del código de clase, debido a los distintos tipos de errores (mencionado en esta sección y en [17]). Este colapso en las proyecciones también es culpable de la desaparición, en esta figura, de los lóbulos vistos en las figs. 6.7 y 4.3.



## Conclusión

Finalmente, después de veintisiete figuras y una tabla, hemos llegado al inicio del final. A través de este trabajo buscamos descubrir las señales poblacionales que podrían existir entre la gran diversidad de respuestas de las neuronas de la corteza premotora dorsal, así como su conexión con el comportamiento de los sujetos. Gracias a nuestra exploración de la actividad conjunta de estas neuronas, descubrimos que de ella emergen múltiples señales que originalmente estaban ocultas. Además, los resultados poblacionales —cuando se podían comparar— eran consistentes con los resultados de los análisis con neuronas individuales. Identificamos lectores lineales relevantes de la población que codificaban los parámetros de la tarea y otros relacionados a la cadencia de los eventos de la tarea. Exploramos el papel de estas señales bajo distintos contextos: una tarea control que no era cognitivamente demandante; durante los errores que cometía el sujeto; y para estímulos con distintos números de pulsos. Los resultados muestran que los componentes emergen de combinaciones difusas de las respuestas de neuronas individuales. Las señales que codificaban revelan una solución elegante, consistente con el desempeño de la tarea por parte de los sujetos. Notablemente, la diversidad de dinámicas neuronales pudo ser descrita con solamente dos componentes de codificación: uno que guardaba la información persistentemente durante ambos periodos de espera; y el otro, que representaba la información de forma transitoria. El componente transitorio podría actuar como enlace entre las dos respuestas persistentes al codificar la comparación entre los dos estímulos. Discutimos estas ideas a continuación. La respuesta poblacional durante la presentación del segundo estímulo, asociado con la comparación entre estímulos, presentó la mayor varianza y el intervalo de tiempo con la dinámica más compleja (alrededor de  $t_{MAX}$ ). El núcleo de la tarea es precisamente la comparación del patrón del estímulo presente,  $P_2$ , contra la traza guardada del pasado,  $P_1$ . Para determinar el papel de las señales poblacionales durante este periodo, utilizamos dos aproximaciones: PCA y dPCA. Notablemente, encontramos resultados similares aplicando dPCA-clase a toda la tarea y estudiando con PCA la matriz de covarianza solamente de  $t_{MAX}$ . Parece que durante este intervalo crucial, los dos componentes más importantes, la codificación persistente de  $P_1$  y la codificación transitoria de clase, conjuntamente construyeron la decisión. Por lo tanto, la dinámica de la red transitó con trayectorias sencillas de una codificación persistente de  $P_1$  a una de decisión, utilizando la respuestas de representación de clase. Noten que no tenemos la intención de decir que las respuestas poblacionales de DPC son suficientes para

la discriminación; en cambio, la intención es simplemente entender las señales generales que emergen de esta población neuronal durante la TPDT.

Interesantemente, no encontramos conjuntos de neuronas especializadas en ninguna señal poblacional. Por tanto, no fue posible asignar etiquetas de grupo a cada neurona de la red. En cambio, los pesos con los que las neuronas contribuyen a los componentes constituyen distribuciones con forma de gaussianas. Estas distribuciones tenían valores medios cercanos a cero. Así, para definir cada componente era necesario reclutar la misma proporción de neuronas con pesos positivos que negativos. Esto apoya la idea de que este balance de pesos podría ser útil para sustraer el ruido en común y mejorar el desempeño de la codificación [11, 23]. Es importante notar que este balance no está impuesto metodológicamente; emerge de manera no supervisada. Nuestros resultados revelan que había una gran semejanza entre los componentes optimizados para guardar  $P_1$  en memoria de trabajo (1 a 3s) y aquellos optimizados para la decisión (4 a 6s). Por lo tanto, el mismo conjunto de pesos podrían ser implementados por áreas posteriores para adquirir información persistente durante ambos periodos de espera. Además, múltiples estudios han establecido una relación entre el aprendizaje Hebbiano y PCA [19, 24]. Las reglas Hebbianas podrían ser utilizadas por las áreas posteriores para desarrollar lecturas con estos pesos, similares los obtenidos por los PCs, para permitir una decodificación estable a través de los periodos de espera. Estos resultados se ajustan bien a la idea de que, durante la presentación del estímulo, este componente mnemónico coexistió con un componente sensorial y transitorio que decayó al comienzo de ambos periodos de espera [25, 16]. Notablemente, este componente transitorio también podía ser el mismo para el primer (0 a 1s) o segundo (3 a 4s) periodo de estimulación: esto significa que con la misma lectura de la población podemos primero decodificar una señal temprana de  $P_1$  y después la identidad de la clase. Esto sugiere que un único lector mnemónico, biológicamente plausible de obtenerse, era capaz de decodificar la información relevante durante ambos periodos de espera, de forma ortogonal a un único componente transitorio. Consideramos que este es un resultado novedoso e importante de este trabajo.

Previamente, mostramos que la codificación en las neuronas de DPC es altamente invariante al número de pulsos en el estímulo [17]. En este trabajo estudiamos la invarianza de las señales poblacionales. Encontramos que las mismas señales que se obtuvieron para los estímulos con cinco pulsos eran utilizadas para todas las demás frecuencias presentadas. Noten que en contraste con DPC, el área S1 sólo codifica los parámetros del estímulo y solamente durante los periodos de estimulación. Representa fielmente, pulso por pulso, el estímulo presentado. No sabemos cómo esta representación fiel que ocurre en S1 es transformada a la forma abstracta observada en DPC. Es un pregunta abierta, ¿la representación abstracta es creada por DPC o por área intermedias, entre S1 y DPC? Un área clave para generar esta

transformación podría ser la corteza somatosensorial secundaria [10]. Por lo tanto, estudios posteriores (tanto a nivel de poblaciones como de neuronas individuales) son necesarios para descubrir las transformaciones que llevan de la representación sensorial de S1 a la de DPC.

Investigamos las señales puramente temporales que aparecían en la población neuronal durante la TPDT. A pesar de que los dPCs temporales no están relacionados a la codificación de parámetros de la tarea, sus altos valores de varianza explicada sugieren que están fuertemente involucrados en la realización de la tarea. Noten la gran disparidad entre la varianza de la tarea completa explicada por los componentes temporales comparada con aquella de los componentes relacionados a los parámetros. Diferencias similares se han encontrado en al menos otras cuatro tareas [14], lo cual sugiere que esta característica es general. Nosotros proponemos que estas señales temporales podrían ser entendidas como una plataforma que proporciona una infraestructura necesaria sobre la cual las respuestas que codifican pueden desarrollarse, combinarse y llegar a una decisión durante estas tareas. Una dinámica notable fue la del componente tipo marcapasos. Nuestra hipótesis es que haciendo uso de ella la red puede inferir el tiempo de llegada de los eventos de la tarea. No se sabe si estas señales emergen localmente en DPC o son importadas de otras áreas.

Estas señales poblacionales emergieron solamente cuando el animal resolvía la TPDT. En la LCT, la población se comportaba de forma distinta. En esta versión de la tarea, que no era cognitivamente demandante, la diferencia más importante era que todo tipo de codificación de los parámetros desaparecía. Sorprendentemente, durante la LCT, la mayoría de las señales temporales observadas en la TPDT no existían o tenían intensidades claramente menores. Algunas señales temporales todavía eran reconocibles; notablemente, estas señales solamente estaban relacionadas a la llegada de los estímulos y la ejecución del movimiento. Esto sugiere que la mayoría de las señales se generaban solo durante la TPDT: e.g., cuando el animal no necesitaba inferir la llegada del estímulo, la señal tipo marca pasos desaparecía. Esto indica que hay señales temporales particulares involucradas en la realización de la TPDT. Para probar más a fondo esta idea, estudios futuros podrían comparar estas señales temporales con aquellas que emergen en una versión pasiva (sin movimientos) de la tarea.

El estudio de ensayos fallidos nos permitió explorar el papel de cada componente poblacional cuando el animal cometía un error. De forma importante, identificamos que las señales temporales no presentaban alteraciones cuando ocurría un error. Esto contrasta con las claras diferencias que estas señales presentaron durante la LCT. Por otro lado, todas las señales que codificaban parámetros de la tarea cambiaron notablemente. Esto sugiere que, en general, los errores no se deben

a las señales temporales; están primordialmente relacionados a la codificación. De manera consistente con estudios previos sobre neuronas individuales de DPC, observamos que las señales de decisión se invertían durante los ensayos fallidos. Sorprendentemente, la codificación temprana de  $P_1$  seguía presente; esto no sucedió para las respuestas tardías o persistentes. Esto sugiere que, en algunos casos, procesos intermedios que transfieren la codificación temprana a una persistente podrían haber salido mal. Estudios adicionales son necesarios para analizar este fenómeno y diferenciar los efectos de cada tipo de error sobre la actividad poblacional. Aún así, estos resultados son evidencia de que los componentes principales que extrajimos están ligados al comportamiento de los sujetos.

Es importante resaltar que un gran porcentaje de neuronas continuaron codificando la decisión aún después de que los sujetos presionaran los botones (evento pb). Esto es reflejado en los componentes poblacionales. Algo impresionante es que encontramos que esta señal de decisión posterior emerge quasiortogonal a la anterior codificación persistente de decisión. Adicionalmente, esta codificación no aparecía durante la LCT; sin embargo, la señal puramente temporal posterior a pb se mantenía sin cambios entre la LCT y la TPDT. Incluso si el papel funcional de esta señal no es claro, especulamos que está relacionado con el aprendizaje o procesamiento de la recompensa; por ejemplo, la evaluación del resultado de la decisión para adaptar las futuras decisiones [26].

Incluso considerando toda la evidencia presentada aquí, podrían haber otras formas de interpretar las señales que codifican  $P_1$ . Por ejemplo, podrían reflejar asociaciones simples entre el estímulo y los botones, en cuyo caso los monos estarían usando una mnemotecnia con su plan motor. Este plan podría cambiar posteriormente, durante el periodo de comparación, con la interacción entre la nueva información sensorial y esa información mnemónica anterior. Esta interacción podría modificar la interpretación sobre la relación entre los componentes mnemónicos. Sin embargo, hay clara evidencia de que los dos componentes mnemónicos son tratadas de forma bastante distinta. Lo más prominente es que, durante el primer periodo de espera, vemos un aumento tardío en la codificación; esto no está presente para las señales de decisión del segundo periodo de espera. Pero, ambas interpretaciones podría ser probada por nuevos experimentos, donde las acciones motrices estén condicionadas con textualmente. En cualquier caso, la pregunta fundamental detrás de estas interpretaciones es sobre qué está realmente recordando el mono. Al considerar estos sutiles asuntos sobre las interpretaciones, es importante subrayar que hay una diferencia entre lo que el mono recuerda —de una manera autobiográfica— y los correlatos neuronales que podemos encontrar en distintas áreas del cerebro del mono. Adicionalmente, no tenemos evidencia directa del papel causal de ninguna señal específica en DPC (o cualquier otra área frontal). Aproximaciones experimentales completamente novedosas serían necesarias para afrontar ese problema. Por

ejemplo, experimentos con microestimulación se han utilizado exitosamente para producir un percepto memorizable y discriminable al activar artificialmente cúmulos homogéneos de neuronas en S1 [8]. Pero esta aproximación no es asequible en DPC debido a sus respuestas altamente heterogéneas. Además, la redundancia robusta a través de los circuitos y lo distribuido de sus procesos hace que estudios de inhibición de áreas específicas de la corteza sean implausibles. Aun así, consideramos que los altos valores de varianza explicada que observamos en los componentes son evidencia indirecta de la importancia de sus señales.

Estudios recientes han mostrado que modelos de redes neuronales recurrentes reproducen varios aspectos de las mediciones neurofisiológicas de experimentos diversas tareas cognitivas [23, 27, 28]. Nuestros resultados proveen constricciones para futuros modelos de redes. Proponemos que nuevos estudios de ese tipo podrían analizar las señales temporales, buscar componentes persistentes y transitorios, y codificación abstracta para contrastar con nuestros resultados empíricos. En particular, argumentamos que la existencia de un componente persistente común y el efecto de los errores y controles sobre las señales temporales son constricciones importantes. Análogamente, para entender más a fondo la versatilidad de las respuestas poblacionales, otros experimentos neurofisiológicos con otras tareas podrían ser analizados en estos mismos términos. Tareas con dos o más periodos de espera podrían contribuir a identificar similitudes y discrepancias con nuestros resultados. Adicionalmente, es importante comprender como estas señales poblacionales se construyen a través de las áreas corticales. Una pregunta clave es si las señales emergen abruptamente, o si gradualmente se van construyendo conforme la información sensorial es procesada en las distintas áreas [12].

Noten que no es sencillo inferir códigos poblacionales de neuronas individuales. Es cierto que muchas de las características de la población están parcialmente reflejadas por la unidades [15]. Sin embargo, en cualquier campo científico, cuando uno cambia la escala del número de agentes estudiados por algunos ordenes de magnitud, los resultados posiblemente revelen comportamientos nuevos, emergentes. Aquí, intentamos estudiar las señales que emergen de la actividad poblacional de DPC. Lo hicimos construyendo lectores lineales de la población, aplicando PCA y dPCA de diversas formas, para posteriormente analizar su comportamiento a lo largo de la TPDT. También estudiamos estas señales bajo distintas condiciones; nuestros resultados con la LCT y los errores son evidencia de que los componentes poblacionales que extrajimos están ligados al comportamiento de los sujetos. esto apoya la noción de que están relacionados a la señales neuronales relevantes para la tarea. Aún así, consideramos que es importante subrayar que ninguna aproximación metodológica, por si sola, es suficiente para inferir los códigos poblacionales. Métricas sobre neuronas individuales, PCA y análisis similares, decodificadores probabilísticos, y otros métodos pueden todos contribuir de forma relevante a nuestro entendimiento

de las dinámicas de estos circuitos. Todos reflejan diferentes facetas complementarias de los procesos neuronales subyacentes. Finalmente, proponemos la hipótesis de que las respuestas descritas en este estudio no están restringidas a esta tarea somatosensorial particular; la misma estrategia poblacional podría ser óptima para resolver otras tareas cognitivas demandantes.

Finalmente, recalamos que todas estas respuestas poblacionales fueron encontradas en DPC. Históricamente, esta área ha estado asociada con comandos motrices [18, 29]. Sin embargo, muy recientemente, algunos estudios que usaron tareas cognitivas más demandantes han reportado que neuronas individuales de DPC están asociadas a la conversión de la memoria de trabajo a comandos motrices [30] y a la toma de decisiones [31, 32, 33]. Aquí, identificamos muchas señales poblacionales relacionadas a la cognición. Nuestros resultados cuestionan fuertemente el limitado papel premotor previamente asignado a esta área cortical y en cambio apoyan que tenga un papel en procesos más complejos, como percepción, memoria de trabajo, y toma de decisiones. Considerando la evidencia presentada en esta tesis, esta área -y quizá toda la red premotora- es en realidad asociativa y por lo tanto no necesariamente limitada a generar acciones motrices, como se ha sugerido antes.

## Bibliografía

- [1] Wolfram Schultz. "Neuronal reward and decision signals: from theories to data". En: *Physiological Reviews* 95 (2015), págs. 853-951 (vid. pág. 4).
- [2] W.H. Talbot, I. Darian-Smith, H.H. Kornhuber y V.B Mountcastle. "The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand". En: *Journal of Neurophysiology* 31 (1968), págs. 301-334 (vid. pág. 4).
- [3] P.R. Douglas, D.G. Ferrington y M Rowe. "Coding of information about tactile stimuli by neurones of the cuneate nucleus". En: *J. Physiol.* 285 (1978), págs. 493-513 (vid. pág. 4).
- [4] Y. Vázquez, E. Salinas y R Romo. "Transformation of the neural code for tactile detection from thalamus to cortex". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110 (2013), E2635-E2644 (vid. pág. 4).
- [5] V.B. Mountcastle, W.H. Talbot, H. Sakata y J Hyvarinen. "Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys; neuronal periodicity and frequency discrimination". En: *Journal of Neurophysiology* 32 (1969), págs. 452-484 (vid. pág. 4).
- [6] E. Salinas, A. Hernández, A. Zainos y R Romo. "Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli". En: *Journal of Neuroscience* 20 (2000), págs. 5503-5515 (vid. pág. 4).
- [7] R.H. LaMotte y V.B Mountcastle. "Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements". En: *Journal of Neurophysiology* 38 (1975), págs. 539-559 (vid. pág. 4).
- [8] R. Romo, A. Hernández, A. Zainos y E Salinas. "Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation". En: *Nature* 392 (1998), págs. 387-390 (vid. págs. 4, 65).
- [9] R. Romo, C.D. Brody, A. Hernández y L Lemus. "Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex". En: *Nature* 399 (1999), págs. 470-473 (vid. págs. 5, 12).
- [10] R. Romo, A. Hernández, A. Zainos, L. Lemus y C.D Brody. "Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex". En: *Nature Neuroscience* 5 (2002), págs. 1217-1225 (vid. págs. 5, 63).
- [11] R. Romo, A. Hernández, A. Zainos y E Salinas. "Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination". En: *Neuron* 38 (2003), págs. 649-657 (vid. págs. 5, 62).

- [12] V. de Lafuente y R Romo. "Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006), págs. 14266-14271 (vid. págs. 5, 65).
- [13] M. Rigotti, O. Barak, M.R. Warden y col. "The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks". En: *Nature* 497 (2013), págs. 585-590 (vid. pág. 5).
- [14] D. Kobak, W. Brendel, C. Constantinidis y col. "Demixed principal component analysis of neural population data". En: *eLife* 5 (2016), págs. 1-37 (vid. págs. 5, 30, 32, 33, 50, 52, 63).
- [15] G.F. Elsayed y J.P. Cunningham. "Structure in neural population recordings: an expected byproduct of simpler phenomena? Nat". En: *Neurosci.* 20 (2017), págs. 1310-1318 (vid. págs. 5, 65).
- [16] J.D. Murray, A. Bernacchia, N.A. Roy y col. "Stable population coding for working memory coexists with heterogeneous neural dynamics in prefrontal cortex". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 114 (2017), págs. 394-399 (vid. págs. 5, 30, 52, 62).
- [17] R. Rossi-Pool, E. Salinas, A. Zainos y col. "Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of temporally structured tactile stimuli". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113 (2016), E7966-E7975 (vid. págs. 5, 9, 14, 16, 53, 59, 62).
- [18] D.J. Crammond y J.F. Kalaska. "Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity". En: *Journal of Neurophysiology* 84 (2000), págs. 986-1005 (vid. págs. 6, 66).
- [19] E Oja. "Principal components, minor components, and linear neural networks". En: *Neural Netw.* 5 (1992), págs. 927-935 (vid. págs. 26, 62).
- [20] C.K. Machens, R. Romo y C.D Brody. "Functional, but not anatomical, separation of "what" and "when" in prefrontal cortex". En: *Journal of Neuroscience* 30 (2010), págs. 350-360 (vid. págs. 34-36).
- [21] F. Carnevale, V. de Lafuente, R. Romo y N Parga. "Internal signal correlates neural populations and biases perceptual decision reports". En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012), págs. 18938-18943 (vid. pág. 35).
- [22] M.M. Churchland, B.M. Yu, J.P. Cunningham y col. "Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon". En: *Nature Neuroscience* 13 (2010), págs. 369-378 (vid. pág. 35).
- [23] F. Carnevale, V. de Lafuente, R. Romo y N Parga. "An optimal decision population code that accounts for correlated variability and unambiguously predicts a subject's choice". En: *Neuron* 80 (2013), págs. 1532-1543 (vid. págs. 62, 65).
- [24] C. Pehlevan, T. Hu y D.B Chklovskii. "A hebbian/anti-hebbian neural network for linear subspace learning: a derivation from multidimensional scaling of streaming data". En: *Neural Comput.* 27 (2015), págs. 1461-1495 (vid. pág. 62).
- [25] O. Barak, M. Tsodyks y R Romo. "Neuronal population coding of parametric working memory". En: *Journal of Neuroscience* 30 (2010), págs. 9424-9430 (vid. pág. 62).
- [26] J.L. Pardo-Vazquez, V. Leboran y C Acuña. "A role for the ventral premotor cortex beyond performance monitoring". En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (2009), págs. 18815-18819 (vid. pág. 64).

- [27] W. Chaisangmongkon, S.K. Swaminathan, D.J. Freedman y X.J Wang. "Computing by robust transience: how the fronto-parietal network performs sequential, category-based decisions". En: *Neuron* 93 (2017), págs. 1504-1517 (vid. pág. 65).
- [28] V. Mante, D. Sussillo, K.V. Shenoy y W.T Newsome. "Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex". En: *Nature* 503 (2013), págs. 78-84 (vid. pág. 65).
- [29] S.P. Wise y K.H Mauritz. "Set-related neuronal activity in the premotor cortex of rhesus monkeys: effects of changes in motor set". En: *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 223 (1985), págs. 331-354 (vid. pág. 66).
- [30] M. Ohbayashi, K. Ohki e Y Miyashita. "Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex". En: *Science* 301 (2003), págs. 233-236 (vid. pág. 66).
- [31] A. Hernández, V. Nácher, R. Luna y col. "Decoding a perceptual decision process across cortex". En: *Neuron* 66 (2010), págs. 300-314 (vid. pág. 66).
- [32] A. Ponce-Alvarez, V. Nácher, R. Luna, A. Riehle y R Romo. "Dynamics of cortical neuronal ensembles transit from decision making to storage for later report". En: *Journal of Neuroscience* 32 (2012), págs. 11956-11969 (vid. pág. 66).
- [33] D. Thura y P Cisek. "Deliberation and commitment in the premotor and primary motor cortex during dynamic decision making". En: *Neuron* 81 (2014), págs. 1401-1416 (vid. pág. 66).



# Índice de cuadros

3.1	Clasificación de las respuestas de acuerdo a su codificación . . . . .	20
-----	--	----

# Índice de figuras

2.1	Diagramas de la tarea cognitiva y los estímulos utilizados. . . . .	10
2.2	Desempeño en la tarea de discriminación . . . . .	13
2.3	Áreas de la corteza cerebral estudiadas . . . . .	14
2.4	Actividad eléctrica de neuronas individuales en DPC . . . . .	16
3.1	Heterogeneidad en las respuestas de neuronas individuales en DPC . .	18
3.2	TPDT: codificación y varianza poblacional instantánea . . . . .	22
3.3	LCT: codificación y varianza poblacional instantánea . . . . .	23
4.1	Número de componentes principales a través del tiempo . . . . .	27
4.2	Componentes principales del periodo de comparación . . . . .	37
4.3	La actividad poblacional, vista en dos dimensiones . . . . .	38
4.4	Componentes principales persistentes y transitorios . . . . .	39
4.5	Similitud entre componentes . . . . .	40
4.6	Componentes principales mnemónicos . . . . .	41
4.7	Dimensionalidad de la TPDT y LCT . . . . .	42
5.1	Señales temporales en la respuesta poblacional durante la TPDT . . . .	44
5.2	Comparación de las señales temporales entre la TPDT y la LCT . . . .	45
5.3	Comparación de las señales temporales entre aciertos y errores . . . .	47
6.1	Desenlazando tres parámetros de la tarea en la respuesta poblacional .	49
6.2	Desenlazando la clase en la respuesta poblacional . . . . .	50
6.3	Distribución conjunta de los pesos dados a cada neurona . . . . .	51
6.4	Los componentes son independientes de la frecuencia de estimulación	52
6.5	Decodificando los parámetros de la tarea con componentes desenlazados	54
6.6	Decodificación con componentes principales y desenlazados de clase .	55
6.7	Decodificación en dos dimensiones . . . . .	56
6.8	Proyección de los errores sobre los componentes principales . . . . .	57
6.9	Proyección de los errores sobre los componentes desenlazados . . . .	58
6.10	La actividad poblacional durante errores, vista en dos dimensiones . . .	59



## Colofón

Esta tesis fue tipografiada en  $\text{\LaTeX} 2_{\epsilon}$ . Utiliza el estilo *Clean Thesis* desarrollado por Ricardo Langner. El diseño del estilo *Clean Thesis* fue inspirado por las guías de usuario de Apple. Inc.

Puedes descargar el estilo *Clean Thesis* en <http://cleanthesis.der-ric.de/>.



