



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIENDO EL APRENDIZAJE DE MÁQUINA CON LO BIOLÓGICO: CORTEZA
VENTRAL PREFRONTAL Y REDES NEURONALES ARTIFICIALES EN TAREA
DE DETECCIÓN BIMODAL

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NEUROCIENCIAS

PRESENTA:
BERNARDO ANDRADE ORTEGA

TUTOR:
DR. ROMÁN ROSSI POOL

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice:

1. Resumen
2. Introducción General
3. Hipótesis y Objetivos
4. Redes Neuronales Artificiales
 - 4.1. Antecedentes
 - 4.2. Metodología
 - 4.3. Resultados
 - 4.4. Discusión
5. Clasificación de Espigas
 - 5.1. Antecedentes
 - 5.2. Metodología
 - 5.3. Resultados
6. Psicometría
7. Análisis de Neuronas Individuales en VPC
 - 7.1. Antecedentes
 - 7.2. Tasa de disparo
 - 7.3. Varianza de las respuestas neuronales

7.4.Codificación y responsividad en la VPC

7.5.Discusión

8. Dinámicas poblacionales en BDT

8.1.Antecedentes

8.2.Similitud de estados poblacionales

8.3.Trayectorias poblacionales

8.4.GLM

8.5.Discusión

9. Conclusiones

10.Referencias

Acrónimos:

Corteza ventral prefrontal (VPC)

Redes neuronales artificiales (ANN)

Análisis de componentes principales (PCA)

Modelo lineal generalizado (GLM)

Tarea de detección bimodal (BDT)

脳幹に

静かにつもる

桜花

吉本和子

1. Resumen

Este es un proyecto de análisis de datos y modelado que busca entender el papel que juega la corteza premotora ventral (*VPC*, en inglés) en la integración multimodal durante una tarea de detección bimodal (*Bimodal Detection Task* o *BDT* en inglés), y comparar su rol con modelos de redes neuronales artificiales (*Artificial Neural Networks* o *ANN*, en inglés) empleando la misma tarea.

Para esto, se analizaron los registros electrofisiológicos obtenidos de la actividad cerebral de dos monos mientras estos realizaban BDT. Primero, se realizó una limpieza (o pre-procesamiento) de los datos obtenidos de cada electrodo colocados en la VPC, obteniendo de esta forma la señal mezclada de las espigas (o potenciales de acción) de cada una de las neuronas registradas dentro de cada electrodo. En segundo lugar, se buscó obtener la actividad de neuronas individuales. Para lograrlo, se realizó la clasificación de espigas utilizando un algoritmo de reducción de dimensiones no lineal llamado UMAP (*Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction*, en inglés) para visualizar los clústeres de actividad de cada neurona individual.

Una vez procesadas las espigas de cada neurona individual, empleamos diferentes tipos de métricas con el objetivo de entender cómo es la codificación en la VPC durante la BDT, a nivel de unidad individual. Es importante mencionar que para aplicar estas métricas, primero se obtuvo la tasa de disparo a lo largo de la tarea, la cual sirvió como punto de partida para estudiar la codificación de las neuronas. Los análisis se constituyeron de estudiar los distintos tipos de varianzas, y se aplicaron además las métricas de información mutua y de AUROC para estimar el porcentaje de la población que codifica o responde a las variables de la tarea.

Además, se entrenaron redes neuronales recurrentes para resolver la BDT. Sin embargo, antes de esto, se validó que los resultados del artículo de Bi & Zhou (2020) pudiesen ser replicados con el objetivo de que las redes formadas para resolver BDT, mostrasen resultados más fidedignos y comparables con las del mismo artículo. Complementariamente, se aplicaron otros estudios (energía de las trayectorias y similitud de estados poblacionales) para entender mejor cómo las redes resolvían esta misma tarea.

Tomando estos análisis en conjunto, se analizó la red artificial y se la comparó con la red biológica, empleando estudios de dinámicas poblacionales: Análisis de Componentes Principales (*PCA* en inglés), similitud de coseno y regresión y proyección con Modelo Lineal Generalizado (*GLM* en inglés). Principalmente, se encontró que la VPC codifica tanto estímulos auditivos como táctiles, pudiendo ser una de las primeras áreas en realizar la integración bimodal necesaria para resolver la tarea. Sin embargo, se observó que esta codificación disminuye en el periodo de memoria de decisión, y solo vuelve a incrementar al momento de ejecutar la respuesta. Asimismo, se observó una similitud entre las trayectorias poblacionales obtenidas de la actividad de la VPC y la ANN, dentro del periodo de estimulación, pero no en los otros periodos analizados.

2. Introducción General

En el día a día, la información que recibimos del medio ambiente repercute en nuestras acciones. Ya sea cuando frenamos al ver un alto al conducir, cuando nos volteamos al escuchar nuestro nombre, o cuando evacuamos al escuchar la alerta sísmica o sentir un temblor. ¿Cómo tomamos decisiones a partir de la información que percibimos con nuestros sentidos? ¿Cómo codificamos los estímulos físicos de nuestro ambiente? Estas preguntas las intenta responder la neurociencia cognitiva, que busca entender cómo codifica el cerebro, desde el paso de la sensación a la percepción hasta la toma de decisiones. Además, la mayoría del tiempo la información que percibimos para tomar una decisión no proviene solamente de una modalidad. Por ejemplo, al escoger una fruta en el mercado no solo nos basamos en cómo se ve, sino también en cómo se siente y cómo huele, dado que probablemente no queremos tomar una manzana magullada y con mal olor. Basado en estos ejemplos, surge la interrogante de cómo el cerebro logra integrar la información de varias modalidades sin perder de vista los sentidos por los cuales provino la información.

Existen varios métodos experimentales que nos permiten estudiar los procesos cerebrales que nos llevan a tomar una decisión con base en la integración sensorial. Algunos de estos se basan en técnicas de imagenología, resonancia magnética, microdiálisis, y varias más. Sin embargo, una de las mejores herramientas que tenemos actualmente para entender dichos procesos y dar respuestas a cómo el cerebro codifica la información multisensorial, es la electrofisiología. De una manera simplificada, esta técnica se emplea para registrar los pulsos eléctricos emitidos por neuronas individuales, conocidos como potenciales de acción.

Sin embargo, el registro *per sé* de la actividad neuronal no nos sirve para estudiar la codificación de los procesos cerebrales a menos que experimentalmente impongamos una situación controlada que permita la fácil reproducción de las condiciones, sin tener demasiadas variables aleatorias. Para lograr esto se emplean las tareas cognitivas. En estas, el sujeto experimental obtiene una recompensa por la resolución de un problema empleando la información de su entorno. Al registrar

simultáneamente la actividad neuronal durante la resolución de la tarea cognitiva, podemos estudiar de manera sistemática los procesos neuronales que están involucrados en toma de decisiones con información sensorial, en la atención, discriminación de estímulos, etc.

Dentro de las tareas más icónicas que sirven para poder estudiar el pasaje de la sensación a la percepción, se encuentra la tarea de detección (Carnevale et al., 2015; De Lafuente & Romo, 2005; Deco et al., 2007). En esta, se presentan estímulos de baja amplitud, donde el sujeto debe responder si percibió un estímulo o no. Uno de los resultados más relevantes que se observó con esta tarea es que existe una variación continua de un umbral de percepción. Esto se traduce como la probabilidad que digamos que “sí” al percibir un estímulo; la cual no toma un paso discreto bajo una cierta amplitud, si no que sigue un modelo sigmoideal, donde la probabilidad desciende entre más baja sea la intensidad del estímulo.

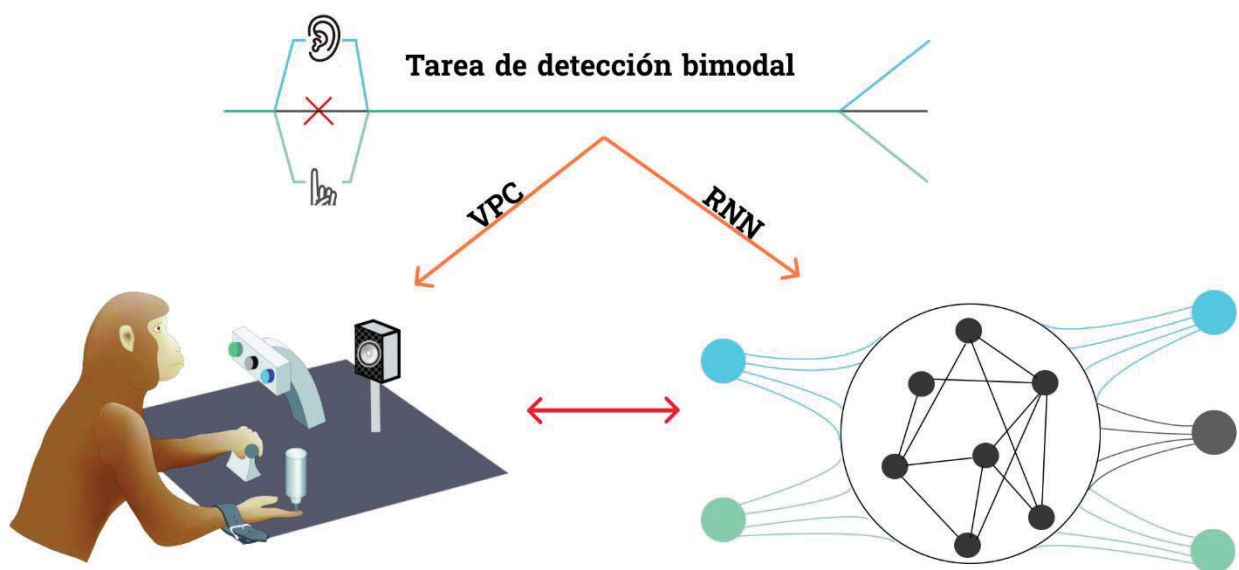


Figura 2.1. **Resumen gráfico.** En la tarea de detección bimodal, el sujeto recibe estímulos de distinta amplitud, o ningún estímulo tras un periodo de espera aleatorio. El estímulo puede ser de dos modalidades distintas: auditiva y táctil. Tras un periodo de espera, se debe indicar la modalidad de la cual fue el estímulo, o si no hubo estímulo. En este estudio se comparó cómo es que la codificación de la VPC de monos que resolvían la tarea se relaciona con la codificación de una RNN que resuelve la tarea.

Ahora, si tomamos la estructura de esta tarea pero no nos restringimos solamente a una modalidad sensorial (sino que tomamos dos), obtenemos la tarea de detección bimodal (Parra et al., 2022). Con esta, no solo podemos estudiar el paso de la sensación a la percepción, sino que también la existencia de una integración bimodal de la información. Descrita brevemente, después de un tiempo de espera variable, se presenta un estímulo táctil, uno auditivo o ningún estímulo (ausente) (con $\frac{1}{3}$ de probabilidad para cada uno) de distintas amplitudes cercanas al umbral de percepción (donde es 50% probable percibir un estímulo). El sujeto tiene que decidir si le llegó un estímulo táctil, uno auditivo o ninguno (Fig. 2.1).

Dadas recientes evidencias del laboratorio y de trabajos previos (Lemus et al., 2009; Romo et al., 2004), en este trabajo de tesis nos enfocaremos en estudiar si la VPC es una buena candidata para realizar una integración bimodal. Para ello, se emplearon dos macacos Rhesus (*Maccaca Mulatta*) entrenados en la BDT, y se registró su actividad electrofisiológica mientras realizan dicha tarea cognitiva. De los datos obtenidos, se espera obtener información suficiente para reconstruir los procesos neuronales en dicha área, que se encargan de resolver la BDT, y por lo tanto aislar los componentes que permiten realizar la integración de más de una modalidad sensorial.

Adicionalmente, como bien se sabe que no sólo los cerebros biológicos pueden realizar los cálculos necesarios para resolver las tareas cognitivas, en este trabajo de tesis también se emplearon modelos computacionales del aprendizaje de máquina (ANN), los cuales se diseñaron inicialmente para imitar de una manera simplificada las redes neuronales encontradas en el sistema nervioso. El desarrollo de estas redes radica en poder comparar las dinámicas emergentes de las mismas con aquellas obtenidas del modelo biológico. Por supuesto, esto nos lleva a preguntarnos ¿qué similitudes y diferencias podemos encontrar entre la manera de resolver las tareas de estos modelos y de las redes biológicas? ¿Qué ventajas representan las ANN y porque pueden ser un punto de referencia para entender los modelos biológicos?

El uso de las ANN, si son bien ejecutadas, nos puede llevar a una mejor comprensión de cómo el cerebro codifica y logra resolver las tareas cognitivas. Tanto en la tarea de detección (Carnevale et al., 2015) como en muchas otras tareas cognitivas (Yang & Wang, 2020), se han utilizado estos modelos para lograr una mejor comprensión de las redes biológicas. A nivel de población, estos estudios han visto que se comportan de manera similar a las redes cerebrales. Estos modelos,

además, cuentan con varias ventajas. Por ejemplo, pueden ser fácilmente perturbados o modificados, y a diferencia de las redes biológicas, se cuenta con toda la información que caracteriza a la red.

Como mencionamos anteriormente, este estudio de tesis recaba resultados empleando dos modelos, uno biológico obtenido de los registros de la VPC de dos primates entrenados en BDT, y uno artificial, empleando ANN entrenadas en la misma tarea. La principal motivación de este trabajo recae en ayudar a un mejor entendimiento de cómo el cerebro procesa la información sensorial de varias modalidades, en particular dentro de la VPC. Este entendimiento puede llevar a largo plazo a tener muchas aplicaciones clínicas, tecnológicas y/o de rehabilitación. El estudio de la VPC, durante esta tarea, también puede llevarnos a entender mejor su rol en los distintos circuitos cerebrales, y probablemente poder extrapolar este conocimiento a las áreas aledañas que tienen igual o mayor jerarquía. Por último, el empleo de los modelos ANN nos puede llevar a postular nuevas hipótesis de la funcionalidad de esta área de gran relevancia y en un futuro del cerebro mismo.

3. Hipótesis y Objetivos

La pregunta central que motivó la realización de este trabajo de investigación es: ¿qué papel juega la VPC en la integración bimodal? Para intentar arrojar luz sobre esta interrogante, planteamos nuestra hipótesis principal, la cual enuncia que: la VPC muestra una codificación de ambas modalidades sensoriales, tanto auditiva como táctil.

Con esto en mente, planteamos el objetivo general y los objetivos específicos de este trabajo:

Objetivo General

Estudiar la existencia de integración multisensorial en la VPC empleando una tarea de detección bimodal (BDT). Analizar la codificación neuronal a nivel individual y poblacional a partir de los datos electrofisiológicos obtenidos durante la tarea cognitiva, y compararlos con aquellos obtenidos de las redes neuronales entrenadas en BDT.

Objetivos específicos

- Estudiar el desempeño de dos macacos en la tarea BDT (catalogados como RR32 y RR33), y obtener las curvas psicométricas correspondientes a cada uno de ellos.
- Estudiar y procesar los datos de los registros electrofisiológicos obtenidos durante la BDT, separando las neuronas como entidades individuales, empleando un algoritmo de reducción de dimensiones no lineal (UMAP).
- Estudiar la codificación de neuronas individuales empleando métricas de tasa de disparo y de varianza: temporal, por clase, por modalidad y por estímulos.
- Emplear las métricas de información mutua de Shannon y AUROC para estimar el porcentaje de neuronas de la población que codifican a las variables de la tarea.
- Emplear PCA, similitud de coseno, y GLM para estudiar las dinámicas poblacionales que emergen de la actividad conjunta de todas las neuronas al realizar BDT.
- Entrenar redes neuronales en la tarea BDT, y comparar las dinámicas que emergen de la misma con aquellas obtenidas de los datos de VPC.

4. Redes Neuronales Artificiales

4.1. Antecedentes

Las redes neuronales artificiales han sido usadas para llevar a cabo tareas que muchos medios de programación clásicos no son capaces de resolver. Pero a su vez, estas también son usadas para estudiar y emular redes neuronales biológicas, y la forma en que éstas resuelven tareas cognitivas. Las ANN, en este aspecto, son útiles para hacer predicciones de cómo se comportan las redes reales, pero para ello es necesario que estas redes tengan semejanza con las redes biológicas.

Existen varios tipos de ANN, la más sencilla es conocida como perceptrón multicapa. Esta red consta de una capa que recibe los inputs y otra capa que regresa los outputs. Entre estas, existen una o varias capas que pasan la información y la procesan por medio de transformaciones lineales y no lineales, conocidas como capas ocultas. Los componentes básicos que caracterizan a una ANN son: (1) la arquitectura, que define las conexiones iniciales y las conexiones modificables; (2) el algoritmo de aprendizaje, que define cómo se cambian estas conexiones para disminuir una función de costo, la cual mide el error que tiene el resultado de la red contra el resultado deseado (Yang & Wang, 2020).

Para obtener la dirección en la cual se tienen que mover los pesos para disminuir la función de costo de una manera más abrupta, se utiliza el método de descenso por gradiente. Sin embargo, usualmente las bases de datos usadas para entrenar a una red son muy grandes, y el tiempo computacional para calcular el gradiente se vuelve muy grande. Por ello, se usan subgrupos (diferentes en cada paso) de la base de datos para calcular una aproximación a este gradiente, lo que genera un método conocido como descenso estocástico de gradiente. Este método a su vez previene el sobreajuste (o también llamado *overfitting*), que es una sobre especialización de la red a los datos, lo que provoca que tenga un mal desempeño con datos nuevos.

Además de los perceptrones multicapa, también existen otros tipos de redes usadas para modelar redes biológicas. Uno de ellos son las redes convolucionales, que generalmente son redes multicapa que cuentan con capas que realizan una operación de convolución a sus inputs. Estas

redes se han usado, por ejemplo, para modelar el sistema visual comparando las distintas capas de la red con áreas en la jerarquía visual (Yamins & DiCarlo, 2016).

Sin embargo, tanto las redes convolucionales como las multicapa carecen de la propiedad de modelar el tiempo, de tal manera que estados previos de una red alteren estados futuros. Para resolver esto, se han utilizado redes neuronales recurrentes. Las redes neuronales recurrentes pueden ser vistas como un conjunto de perceptrones multicapa conectados de tal manera que el estado en un punto temporal sea usado como el input en el punto próximo. De esta manera, se puede modelar el paso del tiempo haciendo que estados previos de la red, conjunto a los inputs externos, sean lo usado en cada tiempo para producir una respuesta. Estas redes también pueden aprender mediante una variación de la propagación hacia atrás, conocida como propagación hacia atrás en el tiempo. Adicionalmente, a las redes neuronales recurrentes se les pueden cambiar y añadir parámetros, asemejándolas más a las redes reales, pero aun así, las redes reales cuentan con muchas otras propiedades complejas que no se han incorporado a las ANN.

Uno de los métodos que se utiliza para comparar las ANN con las redes reales es estudiar su comportamiento mediante dinámicas poblacionales. Se pueden comparar los tipos de atractores que se forman en cada etapa de la tarea (Inagaki et al., 2019), y observar cómo se da el flujo y separación de las trayectorias visto en un espacio de baja dimensionalidad que captura la dinámica de la población. Uno de los métodos utilizados para encontrar este espacio de actividad es el análisis de componentes principales (PCA). La actividad poblacional proyectada en estos subespacios es capaz de codificar características de la tarea; como por ejemplo el valor de un estímulo en la memoria de trabajo al final de un periodo de *delay* (Bi & Zhou, 2020).

A su vez, el estudio de las ANN tiene ventajas, como la fácil manipulación y la facilidad de obtener muchos ensayos, que son difíciles de tener en los estudios biológicos. Por ejemplo, Sussillo & Barak (2013) aprovechan los datos que se obtienen de la ANN, como la matriz de conectividad, para estudiar la dinámica de la red por medio de los puntos lentos y puntos críticos. Esto se hace minimizando una función de energía de la red obtenida a partir de las ecuaciones que definen la actividad y la tasa de cada unidad.

Las dinámicas poblacionales se encuentran en espacios de menor dimensionalidad, que a su vez tienen una dimensionalidad de encajamiento y una dimensionalidad intrínseca (Jazayeri & Ostojic, 2021). En la dimensionalidad de encajamiento, las trayectorias suelen colocarse en variedades.

Para estudiar las propiedades de estas variedades se pueden emplear varios métodos; por ejemplo el método de Remington et al. (2019). En este estudio se busca encontrar la manera en la que los estados poblacionales se colocan en las dimensiones intrínsecas según dos variables de la tarea, los estímulos y el contexto. Este orden tiene a su vez relación con el sistema dinámico, cambiando si estas variables afectan a la condición inicial del sistema o al cambio de la actividad con el tiempo.

Igualmente, se pueden estudiar las respuestas de las unidades individuales, analizando sus respuestas en diversos momentos de la tarea. Se han observado fenómenos en ANN similares a los ocurridos en las redes reales, como un ramping positivo o negativo en el periodo de *delay* o un comportamiento de cascada entre la actividad máxima de los nodos (Bi & Zhou, 2020).

Las ANN, como otros objetos usados en el aprendizaje de máquinas, cuentan con hiperparámetros. Estos son parámetros que el programador asigna y que la red no modifica conforme aprende. En el caso de las ANN, algunos hiperparámetros son: el número de nodos que tiene la red, la constante de aprendizaje, el tamaño del input y el output, entre otras cosas. Cabe destacar que es de importancia que los hiperparámetros no sean únicos para la resolución del problema, y que existan varias combinaciones de estos que puedan hacer que la red desempeñe la tarea (Yang et al., 2019). Si fueran únicos, uno podría argumentar que las redes biológicas usan solo esos hiperparámetros, lo cual es muy incierto dada la variedad que presentan las redes entre organismos e incluso entre áreas.

En resumen, las ANN pueden ser vistas como un procesador de información que realiza una serie de transformaciones lineales y no lineales a los datos de entrada. Se busca entender si el cerebro pudiera estar usando un método similar para procesar la información. Sin embargo, dada la complejidad del cerebro, todavía existen muchas cosas que se pueden agregar a estos modelos para que se asemejen más a las redes biológicas.

En este proyecto se buscó utilizar y entrenar ANN de tipo recurrente basadas en las utilizadas por Bi & Zhou, (2020) y Yang et al. (2019). Para poder hacer un modelado adecuado de la BDT y comprobar el uso correcto del modelo, se entrenó a las redes en distintas tareas cognitivas, y se analizó cómo es que llegaban a resolverlas. En este capítulo se analiza que los resultados sean congruentes con literatura previa, pero igualmente se aplicaron otros análisis que ayuden a comprender mejor el comportamiento de estas ANN. Estos estudios tienen el fin de poder utilizar estas redes posteriormente para modelar la BDT.

4.2. Metodología

Se utilizó la librería Pytorch del lenguaje de programación Python para la creación y el entrenamiento de las redes. Se utilizaron distintas redes con distintas semillas para la resolución de una de las varias tareas. Los parámetros de las redes fueron usados como en Bi & Zhou (2020). Las RNN usadas siguen las siguientes ecuaciones:

$$r_t = Sfp(\mathbf{W}^{rec}r_{t-1} + \mathbf{W}^{in}u_t + b + \sqrt{2\sigma^2}N(0,1))$$

Siendo Sfp la función de activación *softplus*, definida como:

$$Sfp(x) = \log(1 + e^x)$$

Y $N(0,1)$ una función gaussiana con μ de 0 y σ de 1. r_t define la tasa en el tiempo t para cada unidad de la red, \mathbf{W} representa la matriz de pesos para las conexiones recurrentes (rec) y las conexiones al input (in). Las auto conexiones fueron inicializadas con peso de 1, y las demás conexiones fueron inicializadas de una distribución normal con $\sigma = 0.4$. El input está representado como u_t , y también era ruidoso con un σ de 0.01. El bias es señalado como b , y además se le suministra un ruido gaussiano a lo largo de todo el tiempo a cada unidad representado con el último término.

Esta actividad recurrente es leída después por una capa completamente conectada, que es la que emite el output de la red:

$$z_t = f(\mathbf{W}^{out}r_t + bias_{out})$$

La función de activación $f(x)$ fue tomada como una función identidad ($f(x) = x$).

Este modelo puede representar un modelo continuo de la tasa de disparo discretizado con el método de Euler:

$$I_t = (1 - \alpha)I_{t-1} + \alpha(\mathbf{W}^{rec}r_{t-1} + \mathbf{W}^{in}u_t + b + \sqrt{2\sigma^2}N(0,1))$$

Donde I_t representa la corriente sináptica, y $\alpha = \Delta t$. Se busca que α sea igual a 1, por lo que la constante de membrana τ se iguala a el paso temporal con el que se estudia la tarea Δt . Se utilizó un paso y tau de 20 ms en las tareas. La función de costo utilizada para estas tareas es:

$$C = \sum_{t=t_i}^T (z_t - y_t)^2$$

A esta función también se le conoce como error cuadrado medio, y toma en cuenta el intervalo de tiempo desde el inicio de la tarea t_i (marcado generalmente con la llegada del primer estímulo en el segundo 0, y teniendo una actividad preparatoria marcada con tiempos negativos) hasta el fin T . y_t representa el vector de outputs deseados a lo largo del tiempo, que varía con la tarea.

Se modeló un total de 5 tareas cognitivas. La tarea de producción de intervalos (IPT) y comparación de intervalos (ICT) temporales se realizó de manera similar a Bi & Zhou (2020). Estas tareas tienen tiempos variables en el tiempo de inicio, el primer intervalo (T1), el delay y el segundo intervalo (T2, para el caso de ICT); cada uno tomado de una distribución uniforme como descrito en el artículo mencionado. Para el estudio de la red se ignoraron los extremos de la distribución T1 para evitar el sesgo de contracción, y se fijó el periodo de delay al valor medio de la distribución, y el periodo de T2 al valor extremo superior en la tarea de ICT. Se estudio también la tarea de comparación de amplitudes (ACT). Esta tarea, a diferencia de las previas, tiene tiempos fijos para todas sus etapas, y los estímulos son de distinta amplitud, y se escogen fijando una media (de 0.8 a 1.2), y sumando/restando un valor de diferencia c para el primer/segundo estímulo. Similarmente, se usó una variación de esta tarea en la que los tiempos de cada etapa seguían fijos, pero el tiempo de presentación de los estímulos variaba, denominada (ACTdv). Se estudió también la tarea de comparación de frecuencias (FCT), con características similares a ACT, pero presentando picos con amplitud 1 y duración de 40 ms en frecuencias de 16.66 a 2 Hz que fueran divisibles en un número entero para la ventana temporal.

Las tareas de ICT, ACT, ACTdv y FCT tenían dos unidades de input, y dos de output para las posibles decisiones. La tarea de IPT contaba con dos unidades de input, pero esta vez la segunda fungiendo una función de go cue, y una de output para el intervalo producido. Para cada tarea de comparación se buscó que la red produjera una decisión el 90% de las veces o más. Esto se evalúa viendo que la actividad de solo una unidad de output suba a más de 0.5. A su vez, para considerar completo el entrenamiento la red debía tener un desempeño $>95\%$. En el caso de IPT, esto se midió con la diferencia relativa entre el intervalo producido y el objetivo. Cabe destacar que estos eran fenómenos salientes, pero la función de costo que tenía que disminuir la red era permanecer los inputs de salida en 0 hasta el final del segundo estímulo (o el periodo a producir en IPT), después

aquel con el estímulo mayor daba un salto a 1 y permanecía así por 300 ms. Se usaron bins de 64 ensayos, una constante de aprendizaje de 0.0005, un tamaño de red de 256 y el optimizador de Adam, como en Bi & Zhou (2020).

4.3. Resultados

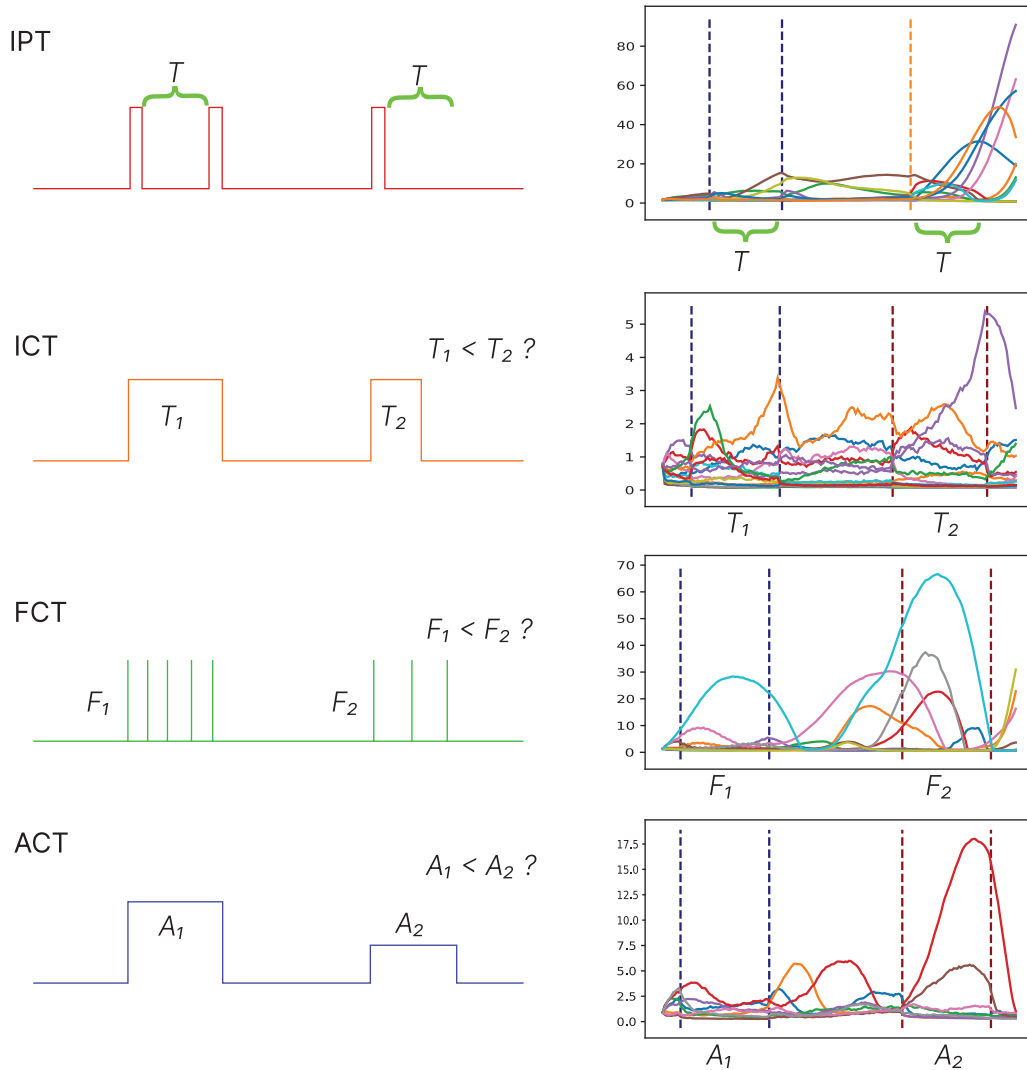


Figura 4.1. **Esquema de las tareas y respuesta de unidades ejemplo.** Se entrenó a RNN en las tareas de producción de intervalos (IPT), comparación de intervalos (ICT), comparación de frecuencias (FCT), y comparación de amplitudes (ACT). En IPT, la red tenía que reproducir el tiempo T tras un delay variable. En ICT, la red tenía que decidir qué tiempo (T_1 o T_2) era más grande tras un delay variable. En FCT y en ACT, la red tenía que decidir qué frecuencia o amplitud (F_1 , F_2 y A_1 , A_2 ; respectivamente) era mayor, ambas con un delay constante. Las gráficas de la derecha muestran la actividad de unidades en un ensayo ejemplo (mostradas con varios colores) para cada tarea. Los tiempos relevantes para la tarea se marcan con las líneas punteadas.

Las redes alcanzaron el desempeño y los criterios especificados para cada una de las tareas. En la figura 4.1 se muestran los esquemas de las tareas usadas y la actividad de algunas unidades de la red.

Lo primero que se realizó fue comprobar que las redes reprodujesen los resultados mostrados en Bi & Zhou (2020) para las tareas de IPT e ICT. Cabe resaltar que en este estudio se elimina el ruido recurrente y del input para el estudio de la red. En contraste, este proyecto de tesis mantiene ambos tipos de ruido con el objetivo de obtener una dinámica más semejante a las redes cerebrales. De esta manera, se estudian las clases haciendo un promedio entre ensayos de las mismas condiciones. Se muestra en la figura 4.2 los resultados para la tarea de ICT. De manera similar, la red que emula la tarea IPT mostró resultados acordes con los exhibidos en el artículo (Bi & Zhou 2020). Para poder realizar análisis de significancia estadística en las ANN se requiere entrenar varias redes con distintas semillas aleatorias. En este proyecto no se realizaron estos estudios dado que esto requiere un alto poder computacional. Sin embargo, buscarán realizar estos análisis en futuros trabajos.

Una vez entrenada la red, se utilizó PCA para poder estudiar sus dinámicas en un espacio de menor dimensionalidad. Esta herramienta también es utilizada para estudiar las redes biológicas (que se describen en el capítulo 8).

Para la tarea de ICT, los 3 primeros componentes principales explican 97%, 89% y 91% de la varianza en los intervalos de T1, *delay* y T2, respectivamente. Para el periodo de T1, la matriz de covarianza se calculó con respecto a la varianza temporal, ya que no existe una varianza asociada a estímulos en este periodo. Esto se puede observar igualmente en las trayectorias poblacionales, que siguen un mismo camino y solo se detienen en distintos puntos de este, según T1 (Fig. 4.2A). Para el periodo de memoria, las trayectorias inician separadas y se mantienen de la misma forma a lo largo del *delay*. En el artículo de Bi & Zhou se menciona que las trayectorias se colocan en una variedad, representada con una M al final del *delay*. Sin embargo, no se menciona que debido a que la duración de este *delay* es variable, las trayectorias de hecho se mantienen en esta variedad en todos los posibles tiempos de duración del *delay*. Si observamos la codificación de las neuronas en el final del *delay* de estos ensayos, se observa una proporción similar a la obtenida en Bi & Zhou (2020) (Fig. 4.2B). La distancia tiende a mantenerse constante como presentado en este

artículo, pero en estos análisis tiende a un ligero incremento (Fig. 4.2C). Esto pudiera deberse a que no se retiró el ruido, o a la manera de medir la distancia entre las trayectorias.

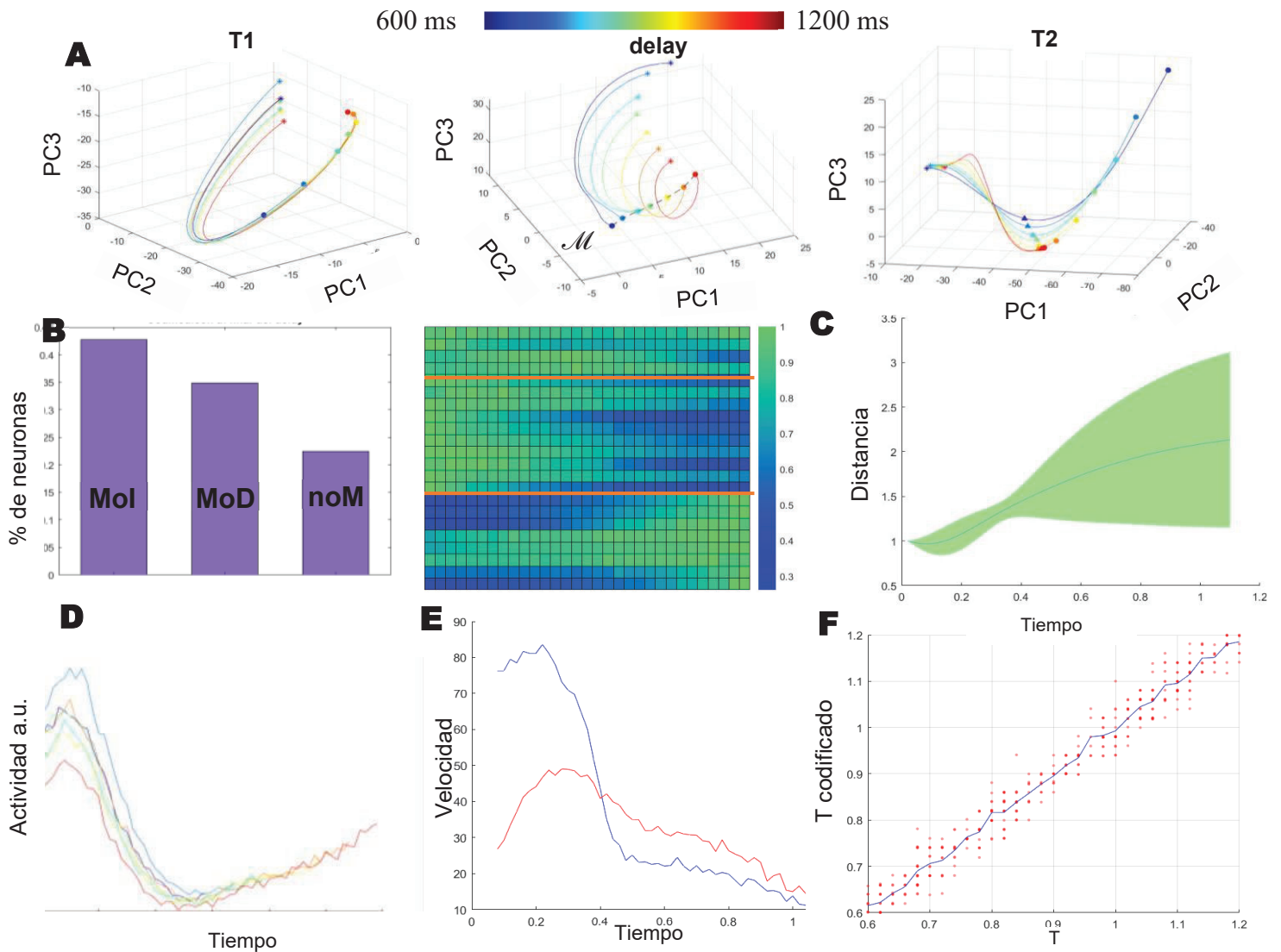


Figura 4.2. **Recreación de los resultados de Bi & Zhou (2020) en la tarea de ICT.** A) Proyección de la actividad en los primeros componentes principales de cada punto de la tarea (izquierda: periodo de primer intervalo T1, centro: periodo de delay, derecha: periodo de segundo intervalo T2). Representado con la línea punteada es la variedad M en la que se encuentra la trayectoria al final del delay. * indican el inicio y ° el final, ▲ indica el tiempo donde $T2 > T1$. B) Izquierda: Proporción de neuronas con actividad monotónica creciente MoI, decreciente MoD, o no monotónica nonM al final del periodo del delay. Derecha: Actividad normalizada de unidades escogidas al azar de cada grupo con la proporción correspondiente. C) Distancia en el delay entre las trayectorias de los distintos estímulos, la sombra indica desviación estándar. D) Actividad de una neurona ejemplo en el periodo de T1 ante los distintos posibles intervalos. E) Velocidad de las trayectorias en el periodo de delay. Los colores indican el intervalo T1 correspondiente de la trayectoria. F) Decodificación de T1 según la distancia mínima euclidiana al punto en la variedad al final del delay. La línea azul indica la media.

La actividad de las unidades individuales se muestra de manera similar a la obtenida en el artículo en el periodo de $T1$ (Fig. 4.2D). Igualmente, se comprobó que la velocidad de las trayectorias inició con un mayor valor en el periodo del *delay* para el menor $T1$ que para el mayor, y decayó conforme al tiempo (Fig. 4.2E). Por último, se midió la capacidad de decodificación en la variedad señalada. Esta decodificación se realizó obteniendo un punto con la actividad promedio para cada $T1$ dentro de la variedad, y se obtuvo la distancia euclidiana dentro del espacio de los 3 primeros componentes principales de cada ensayo. Con la menor distancia se obtuvo el $T1$ decodificado. El decodificador devolvió valores cercanos a los reales, con una media similar a la recta con pendiente 1 (Fig. 4.2F).

En la época de comparación, las trayectorias parecen acercarse a un espacio similar a una separatriz. Al cruzar este espacio, la red toma la decisión de $T2 > T1$. En el panel A (derecha) de la figura 4.2 se denota con triángulos el punto en el que la duración de $T2$ es suficiente para que se pueda definir que es mayor que la duración de $T1$. Se buscó analizar el comportamiento de la red más a detalle en este periodo.

Para ello, se empleó el método utilizado en el artículo de Sussillo & Barak (2013). Se utiliza una función que mide la energía de los estados de la red en cada tiempo para buscar puntos donde la dinámica sea lenta o puntos críticos del sistema. En la búsqueda de los mínimos locales de la función durante el periodo de comparación, no se encontraron puntos lentos o puntos críticos. Este resultado podría darse debido a la alta cantidad de ruido relativo con que trabaja la red en las tareas, tanto en el input como en la recurrencia. En el artículo original se muestra una figura donde el valor de Q asciende rápidamente a medida que se incrementa el ruido; tomando en cuenta que en este estudio se utiliza ruido de un mayor orden que el mostrado. Esto deja la posibilidad de que los mínimos encontrados, aunque con un valor de Q superior al criterio utilizado en el artículo, puedan ser puntos lentos (para confirmar o descartar esto se realizará un estudio futuro del sistema sin ruido). A pesar de esto, el estudio de la energía de la red fue utilizado para analizar el comportamiento del sistema (Fig. 4.3). Cerca de los puntos donde $T2 > T1$, las trayectorias para los distintos valores de $T1$ incrementan rápidamente su energía, “escapando” del lugar. Es posible que cerca de esta trayectoria se forme una separatriz que, al encontrarse la red de un lado u otro de esta, delimite la decisión $T1 > T2$ o $T2 > T1$.

Para comprobar que estos modelos de ANN pudieran resolver otro tipo de tareas cognitivas donde varían las características de los estímulos presentados, como en BDT, se estudiaron las tareas de

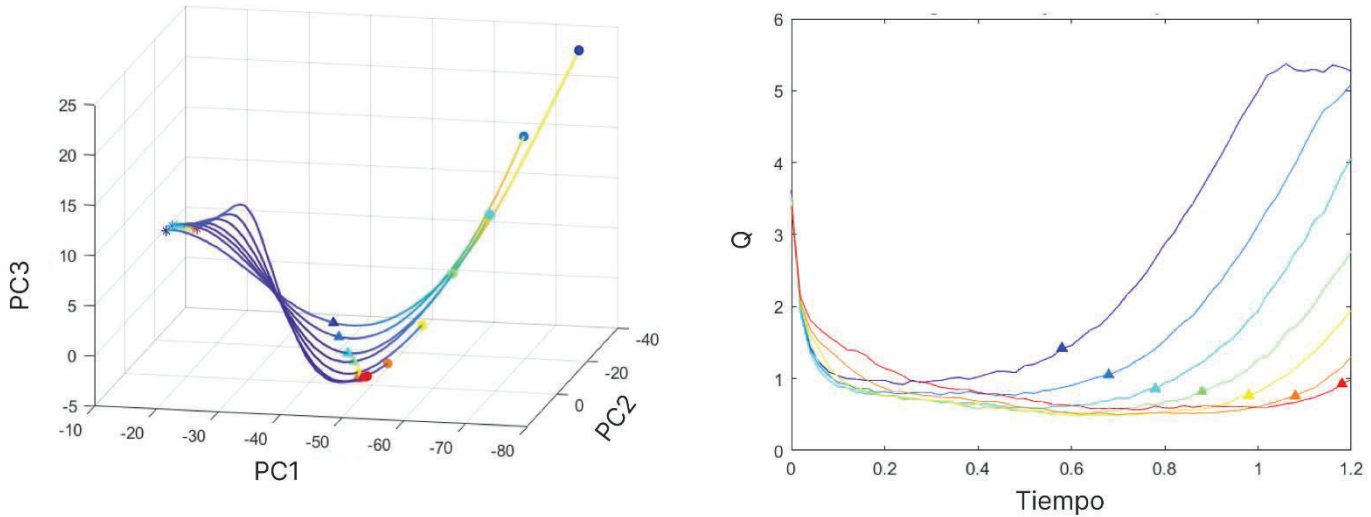


Figura 4.3 **Estudios adicionales de ICT.** Izquierda, similar a Fig. 3.2A en el periodo de T2, pero los colores indican el valor de energía de las trayectorias. Igualmente, este es cuantificado en la gráfica derecha, donde se muestra el valor de Q para cada valor de T1, con el código de color de la figura 3.2A.

ACT y FCT. Igualmente, como en estas tareas lo importante son las características de los estímulos y no tanto la temporalidad (como lo es en IPT e ICT), surgió la pregunta de cómo sería mejor modelarlas: con tiempos constantes o con algún tiempo variable. Incluso surge la pregunta de si tiene algún efecto en el comportamiento de la red. Para ello, se utilizó la variación de ACTdv y se comparó con ACT.

Primero, se estudió la tarea ACT (Fig. 4.4A) de manera similar a ICT. Cabe destacar que todos los intervalos son fijos en esta tarea (duración constante entre ensayos), a diferencia de ICT. En el intervalo de recepción de la primera amplitud A1, las trayectorias se separan para los distintos estímulos, también a diferencia de ICT. Esto es dado que la red puede diferenciar entre los estímulos desde este periodo. Los estímulos usados tuvieron diferentes amplitudes (0.02, 0.04, 0.08, 0.16), lo cual es apreciable en las trayectorias. Estas además se mantienen separadas en el periodo de delay. Hipotéticamente, la red podría estar resolviendo esta tarea de manera similar a como podría resolver ICT, esto es, con una sumación temporal que representa el primer estímulo (en ICT, sumar el input 1 por n segundos obteniendo $1 \cdot n$; en ACT, sumar el input de amplitud n por 1 segundo, que igual da $1 \cdot n$). Esto daría una divergencia similar al alcanzar el punto donde la

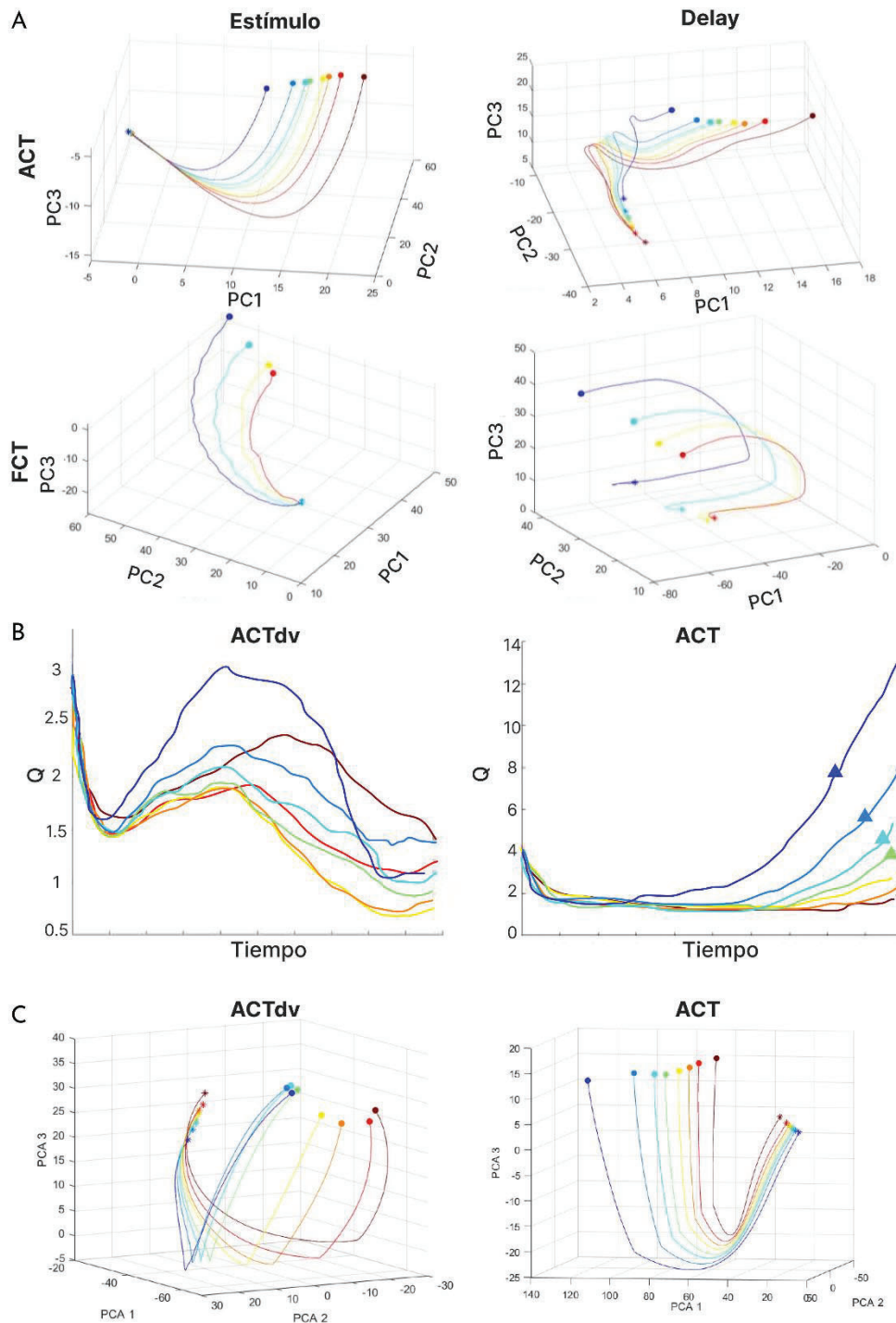


Figura 4.4 **Tareas ACT, ACTdv y FCT.** A) Trayectorias poblacionales de ACT y FCT durante los periodos del estímulo y memoria de trabajo. Los colores indican los distintos tipos de amplitud o frecuencia del estímulo 1. B) Energía de las trayectorias en el periodo de comparación para ACT y ACTdv ▲ indica el tiempo donde la suma de A1 es mayor que A2. C) Trayectorias en el periodo de comparación y decisión de ACT y ACTdv.

sumación temporal hace que $A1 > A2$ (representado con un triángulo en Fig. 4.3 izquierda). Sin embargo, al realizar el análisis de energía de las trayectorias, se observa que el aumento de energía se da antes del mencionado punto (Fig. 4.4B), por lo que puede que este no sea el mecanismo que toma la red.

En la tarea de ACTdv, la duración de los estímulos varía, pero para resolver la tarea solo se necesita su amplitud. En esta tarea se obtuvieron resultados similares para el periodo de A1 y delay, pero en el periodo de comparación, la energía de las trayectorias evoluciona de manera diferente. Se calculó la matriz de covarianza utilizando la actividad únicamente del periodo de decisión (300 ms después de la presentación de A2) y se proyectó la actividad para el periodo de comparación y producción (Fig. 4.4C). En ACT, las trayectorias toman un giro repentino tras el fin de A2 pero se mantienen equidistantes en la decisión. En ACTdv, en cambio, las trayectorias de una misma decisión parecen converger a atractores discretos. Igualmente, la energía de las trayectorias en este periodo se diferencia bastante de ACT (Fig. 4.4B), siguiendo un patrón diferente.

Estos resultados llevan a pensar que a pesar de que el tiempo no sea usado para resolver la tarea, a diferencia de ICT y IPT, diseñar la tarea con intervalos constantes o variables afecta el comportamiento de la red y su manera de resolverla. Esto se debe de considerar entonces para poder diseñar la tarea de BDT.

Se evaluó también la tarea FCT (Fig. 4.4A). En esta tarea, se obtuvieron resultados similares a las anteriores, las trayectorias para los distintos F1 se separan en el periodo de F1, y se puede observar el momento de la llegada de un pulso. Las trayectorias se mantienen separadas en el *delay* en el eje PCA2, y se desplazan primero en el eje PCA1, luego en PCA3 y al final en PCA1 de nuevo.

Con los análisis de ACT y de FCT nos podemos dar una idea de lo que esperamos ver en la red en la tarea de BDT. Primero, una separación de las trayectorias durante el periodo del primer estímulo. Esta separación, además, se debe mantener durante el periodo del delay.

Por último, se buscó analizar cómo es que la red utiliza la unidad de output que lee la actividad de la red linealmente. En otras palabras, cómo logra la ANN mantener en 0 la lectura de esta unidad durante toda la tarea y cambiarla al momento de responder.

Se analizó con la medida de similitud de coseno (la cual se profundiza más en el capítulo 8) y distancia euclidiana el vector de estados poblacional de cada tiempo. Se obtuvo una matriz de similitud de cada tiempo para cada valor del primer estímulo. Viendo la resta de las matrices para el mayor y menor valor de A1 en ACT (Fig. 4.5A), se observa que los estados poblacionales tienen una mayor similitud para valores bajos de A1 entre el mismo periodo de delay y comparándolo con el periodo de A1. Así mismo, existe una mayor distancia entre los estados en toda la tarea contra el periodo decisión para valores bajos de A1 que para valores altos. Midiendo la norma de este vector en ICT, se puede ver que existe una separación conforme T1 a lo largo de la tarea (Fig. 4.5B). Se puede observar que a lo largo de la tarea, la actividad se desplaza de forma ortogonal a los vectores que leen el output (Fig. 4.5C), y da un pequeño giro al momento de producir la

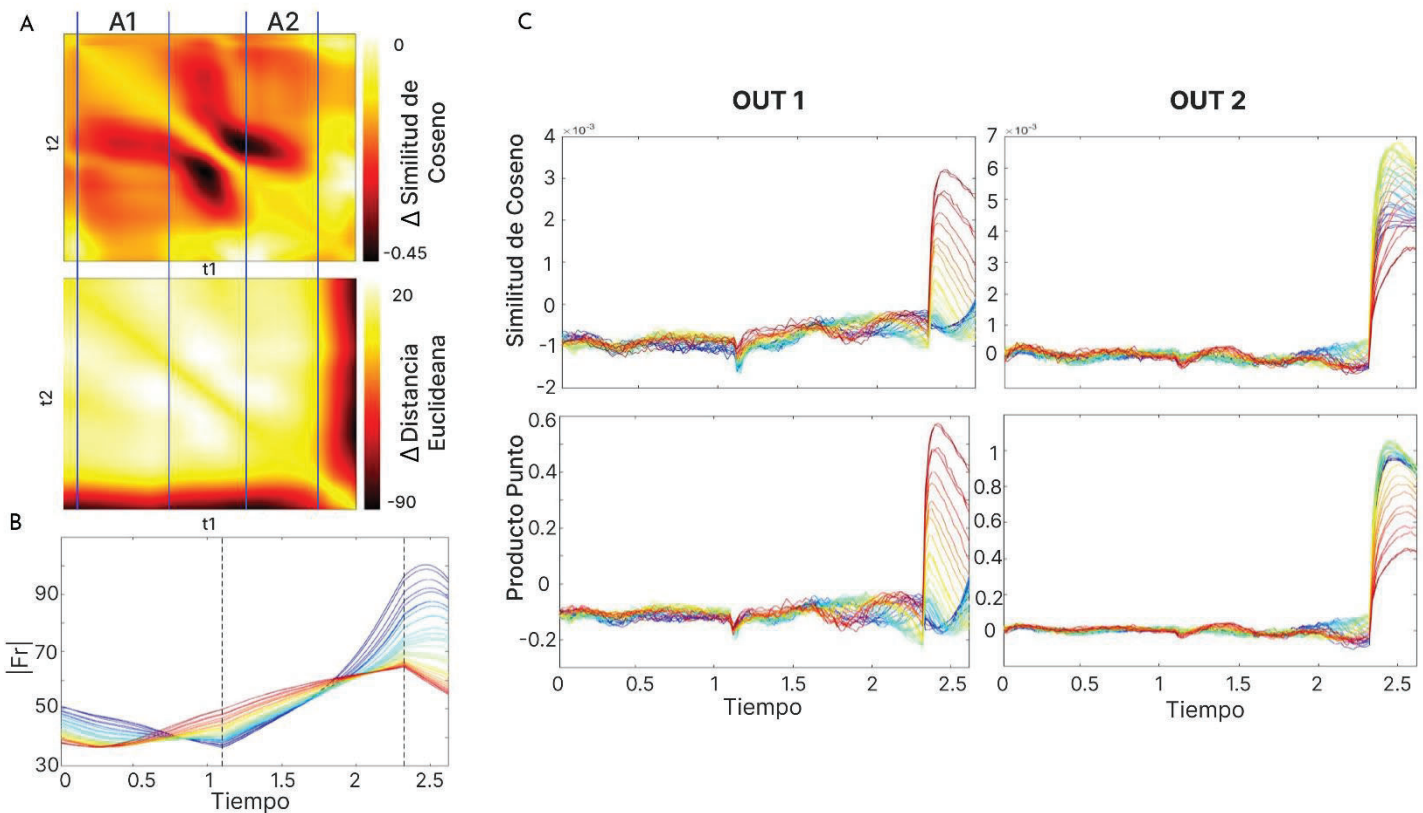


Figura 4.5 **Medidas de similitud.** A) Tarea ACT, diferencia entre la matriz de similitud coseno y distancia euclidiana tiempo contra tiempo del mayor A1 menos el menor. Las líneas azules indican los periodos de presentación de A1 y A2. B) Tarea ICT, norma del vector de frecuencias (actividad de cada unidad) a lo largo de la tarea, los colores indican T1 C) Tarea ICT, similitud de coseno y producto punto contra los vectores de pesos de ambos outputs.

respuesta. Esto puede ser comparado a lo observado entre las áreas V1 y V2, en donde la red pudiera desplazarse a un subespacio de comunicación (Semedo et al., 2019), o a lo observado en la corteza motora, donde se cambiaría de un espacio de preparación a uno de movimiento (Kaufman et al., 2014). Vemos también que la rotación se da de manera continua entre los distintos inputs, esto es un reflejo del diseño de la función de costo, ya que respuestas parciales eran permitidas. Es importante considerar esto al momento de comparar la ANN con las redes cerebrales en el momento de producción de la respuesta.

Igualmente, en el output2 se da una sobre rotación para los T1 menores, que contrarresta el incremento de la norma pudiendo producir una respuesta más escalonada en el producto punto. Se podría producir una respuesta más discreta al aplicar una función sigmoïdal en las unidades de outputs. Sin embargo, se observa que la red desarrolla un mecanismo por sí misma para producir una respuesta escalonada. Por ello, puede ser que solo cambiando la manera en la que se lee la actividad de la red (por ejemplo, como si la estuviera leyendo otra área) se cambien los mecanismos que ésta desarrolla para desempeñar la tarea.

4.4 Discusión

Se lograron replicar los resultados obtenidos por Bi & Zhou (2020) con los modelos de ANN usados en el mismo artículo. En resumen, se logró que la red tuviera un comportamiento similar en las tareas de IPT y de ICT a los observados en este estudio. Con estos resultados se logró validar el modelo de la ANN para su utilización en otras tareas.

Además, se realizaron análisis posteriores para caracterizar mejor cómo la ANN resuelve las tareas presentadas en el artículo, así como otras utilizadas en otros estudios. Por medio de estos estudios podemos darnos una idea del tipo de atractores que surgen en la red y el comportamiento del sistema dinámico que adquiere para poder realizar las tareas.

Igualmente, se encontraron puntos importantes para tener en cuenta al momento de diseñar la BDT que resolverá la red. Se encontró que la temporalidad de la tarea afecta como la ANN logra resolverla, como se ha visto en la figura 4.4. Por ello, el diseño de esta tendrá que ser lo más similar a la BDT que resuelven los monos. Esto es, con un periodo de duración del estímulo constante pero con una presentación variable.

Como se ha visto con los estudios de ACT y FCT, se espera que en BDT las trayectorias se separen en el periodo de estimulación según la modalidad. Y esta separación se debería mantener en el periodo de delay. En el periodo de respuesta, es probable que las dinámicas de la red no se asemejen tanto a las del cerebro. Esto por el modo de entrenamiento de la red, como visto en la figura 4.5. Dado que se permiten respuestas parciales (a diferencia de los monos), la ANN se adapta a esta manera en la que se le pide que resuelva la tarea.

Con estas herramientas, se utilizará el modelo de la ANN descrito en este capítulo para resolver la tarea de detección bimodal. Se comparará por medio de métricas de dinámicas poblacionales (algunas ya empleadas en este capítulo) el modelo de la ANN con la VPC. Con esto, se podrá analizar si el tipo de atractores y características de las trayectorias poblacionales son similares entre la ANN y la VPC. Analizando las similitudes y diferencias podemos darnos una idea de cómo mejorar el modelo, así como postular nuevas hipótesis para futuros proyectos de cómo se comportaría la red biológica ante perturbaciones a la red o cambios en la tarea.

Pero antes de poder realizar esto, es necesario realizar el preprocesamiento de los datos que nos permitirá estudiar las redes biológicas. Todo este proceso está descrito en el siguiente capítulo (5). Luego nos enfocaremos en estudiar cómo están codificando las neuronas individuales de la VPC (capítulo 7). Al ya tener una idea de qué hacen las neuronas de esta área de manera individual, podemos enfocarnos en estudiar la población (capítulo 8). Es importante mencionar que el modelo descrito en este capítulo no será utilizado hasta el capítulo 8 donde será comparado con la VPC por medio de estudios poblacionales.

5. Clasificación de Espigas

5.1. Antecedentes

Existen varias maneras de medir la actividad de las neuronas in vivo e in vitro, ya sea de manera directa o indirecta. Una de las maneras más comúnmente usadas en la neurociencia cognitiva es el registro extracelular mediante arreglos de electrodos implantados en un área o áreas de interés. Este método ofrece una alta resolución temporal y espacial en los registros de la actividad eléctrica de las neuronas. Sin embargo, para poder tener la actividad de cada neurona por separado, es necesario realizar un preprocesamiento a la señal obtenida en el registro, principalmente la clasificación y agrupamiento de las espigas de cada neurona, conocido como *spike sorting* o clasificación de espigas.

La clasificación de espigas consiste en varios pasos; en resumen, lo que busca hacer es una extracción de características de los potenciales de acción para poder obtener un subespacio de menor dimensionalidad en el cual realizar una agrupación de las espigas y aislar la actividad de las neuronas. Para lograr esto, existe una amplia variedad de técnicas, tanto de agrupamiento como de reducción de dimensiones. Se busca obtener una distribución de datos en estas dimensiones que sea multimodal, o en otras palabras, que refleje una tendencia a la separación en dos o más grupos. Técnicas que maximicen la varianza como el análisis de componentes principales pueden ser usadas para este medio. Debido a las características de onda de los potenciales, el uso de wavelets también puede servir para este paso. A su vez, se puede utilizar un método más clásico para su obtención, el análisis de las características geométricas de la onda: sus máximos, mínimos, mediana, etc.

Además de estas metodologías, se pueden aplicar métodos de reducción de dimensiones no lineales. Uno de estos métodos es la aproximación y proyección uniforme a la variedad, o UMAP (McInnes et al., 2018). Este método aplicado a la clasificación de espigas utiliza aprendizaje de máquina no supervisado para encontrar una variedad de baja dimensionalidad dentro del espacio de alta dimensionalidad de los datos. Para ello, genera grafos dentro de este espacio apoyándose de simplejos, con una distancia entre los nodos relativa a la distancia dentro de la variedad, pudiendo

ser una distancia difusa (“fuzzy”). El algoritmo busca minimizar la distancia de cada grafo creado minimizando la entropía cruzada de sus distribuciones. Por ser un método no lineal, al ser aplicado a la clasificación de espigas puede dar mejores resultados que los métodos tradicionales.

El método de UMAP cuenta con hiperparámetros, que se pueden variar para obtener mejores resultados según los datos a los que se aplique. La manera de medir la distancia entre los nodos es uno de ellos. Existen varios tipos de métricas que se pueden llamar distancias si cumplen una serie de características; entre ellas: la distancia euclidiana, Manhattan, coseno, etc. Otro hiperparámetro importante es el número (k) de vecinos más cercanos para formar el grafo. Este parámetro se podría escoger con los datos, con el número mínimo aproximado de datos (en el caso de la clasificación de espigas, potenciales de acción) que se requieren para que el grupo sea estable.

Se ha observado que los resultados del análisis de los datos obtenidos a través de la clasificación de espigas son consistentes con otros análisis que no utilizan este proceso, por ejemplo, los análisis poblacionales. Trautmann et al. (2019) observaron que utilizando la actividad multiunitaria de cada electrodo y sin realizar previamente la clasificación de espigas se pueden obtener trayectorias poblacionales similares en el espacio de los primeros componentes principales del sistema. Posiblemente en un futuro se puedan realizar una más amplia cantidad de análisis sin tener que recurrir a la clasificación de espigas. Sin embargo, por el momento es una de las metodologías indispensables para poder analizar datos de neuronas individuales obtenidos por medio de arreglos de electrodos.

El objetivo de este capítulo es dar una clara explicación de cómo limpiar y preprocesar la base de datos de la VPC, y cómo aplicar la clasificación de espigas para obtener de manera separada la actividad de cada neurona.

5.2. Metodología

Una vez obtenidos los registros, para realizar la clasificación de espigas se realizan una serie de pasos descritos aquí brevemente:

- **Detección de los potenciales de acción.** Tras la aplicación de un filtro pasa alta a la señal se define un umbral, generalmente elegido de manera heurística. Cada evento que pase ese umbral será considerado en los próximos análisis.

- **Alineamiento de los potenciales de acción.** En este paso se alinean los potenciales a un punto de referencia. En este estudio se alineará al mínimo local mediante la metodología *cubic splines*. Esta metodología interpola el mínimo de un conjunto de datos ajustando una función cúbica.
- **Extracción de características de los potenciales.** Este paso es crítico para poder hacer una buena clasificación de las espigas. Se suele usar una amplia variedad de metodologías y técnicas, entre ellas PCA, análisis por wavelets y características geométricas. Para este proyecto, se aplicará la metodología de UMAP (McInnes et al., 2018) discutida previamente.
- **Clasificación y agrupamiento de los potenciales de acción.** En este paso se ejecuta la clasificación per se de los potenciales de acción procesados en los pasos anteriores. Como en el paso anterior, se llegan a usar muchas técnicas y algoritmos de clustering, como el algoritmo *k-means* o el algoritmo de HDBSCAN (Campello et al., 2013). En este estudio, se realizará la clasificación de manera visual en el espacio de dimensiones reducidas obtenidas con UMAP.
- **Evaluación de la clasificación.** Por último, se realiza una evaluación de la clasificación. Esta puede ser una evaluación visual de los grupos, o usando otras técnicas como medir la estabilidad de las neuronas. El intervalo inter-espiga es una métrica que permite ver si pueden existir más de dos neuronas en un mismo clúster. Esto es ya que tras un disparo, una misma neurona necesita un tiempo antes de poder tener otro potencial de acción (también conocido como período refractario). La estabilidad de la tasa de disparo se puede utilizar para ver si el registro de una neurona es estable a lo largo de la sesión. Si este no es estable, se puede recortar y solamente utilizar los ensayos de estabilidad, o analizar la posibilidad de que el electrodo se haya movido, que su forma de onda haya cambiado y por lo tanto los ensayos restantes se encuentren clasificados como otra neurona.

5.3. Resultados

Se obtuvieron un total de 256 neuronas con la clasificación en la VPC derecha del mono RR032, 310 en la VPC izquierda del mismo mono, y 345 en la VPC derecha del mono RR033. En total, se obtuvieron 919 neuronas entre los dos hemisferios, monos y días de registro. Los ensayos en los

que se realizó la clasificación correspondían con la primera variación de la tarea de detección bimodal. En esta, solamente se requería un tiempo de alineación, el tiempo de presentación del estímulo, ya que no se presentó una pista antes de este.

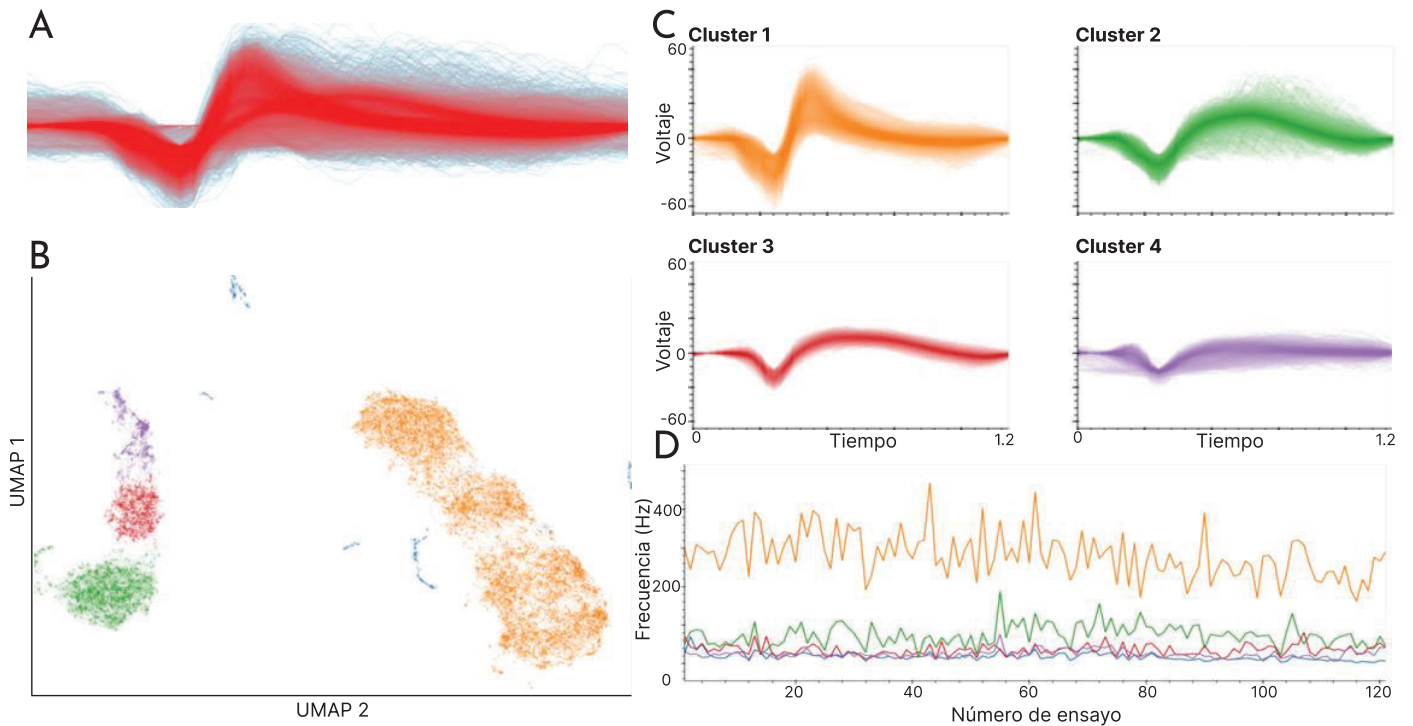
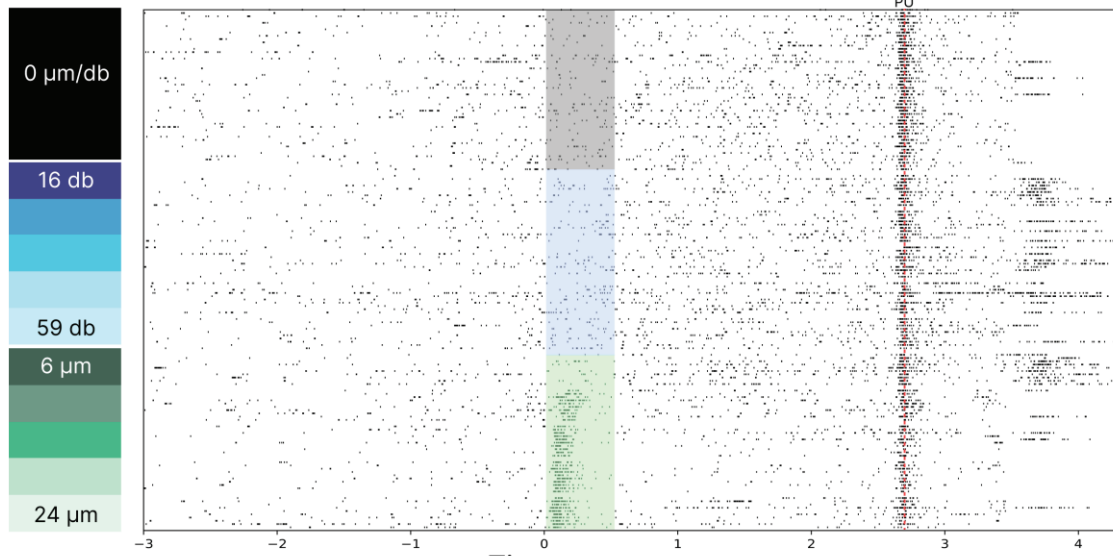
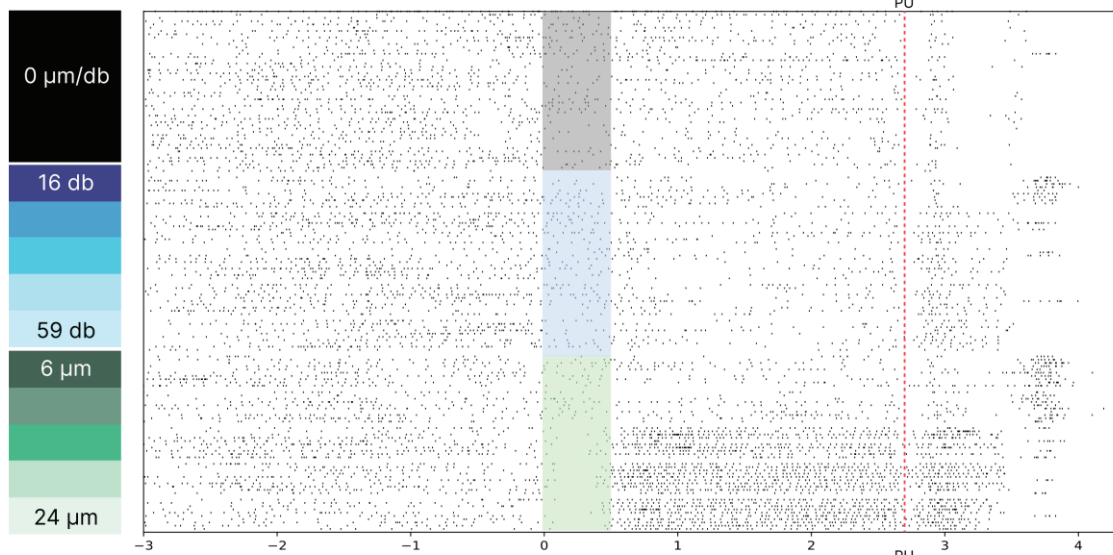
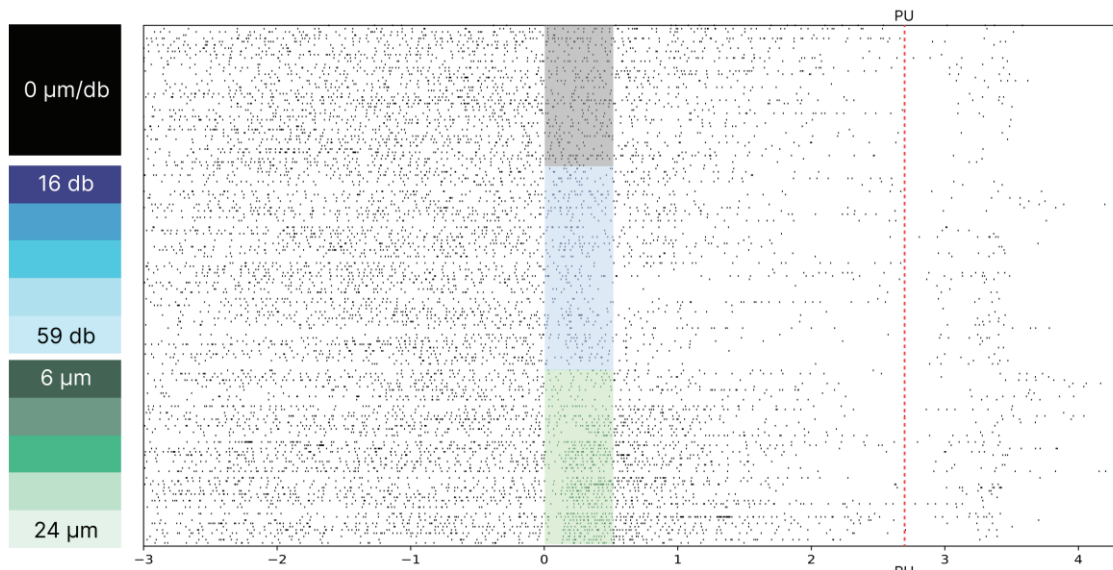


Figura 5.1. **Ejemplo de la clasificación de un electrodo en una sesión de registro.** A) Formas de onda registradas sin clasificar. B) Clústeres (neuronas) seleccionados visualizados en el espacio de UMAP. Aunque las formas de onda puedan ser separadas en este espacio, es necesario que se cumpla la validación para formar distintos clústeres. Esto se puede visualizar en este ejemplo con los tres clústeres que se obtuvieron en la figura izquierda, y con el único clúster que se obtuvo de la figura derecha. C) Formas de onda de los distintos clústeres escogidos, con tiempo en ms y voltaje en mv. D) Estabilidad de la frecuencia de cada clúster a lo largo de la sesión. Para que un clúster sea considerado estable, la frecuencia debe estar montada sobre una recta con pendiente de 0.

Para poder hacer una clasificación correcta de las formas de onda (Fig. 5.1A), se tomaron en cuenta varios factores. En primer lugar, el uso de la herramienta de UMAP para poder visualizar en un espacio de menor dimensionalidad ($n = 2$, Fig. 5.1B, C) los clústeres de espigas según su forma de onda. Una vez clasificados los clústeres de manera visual, se realizó una validación de estos. Para ello, se utilizó la frecuencia relativa y absoluta a lo largo de los ensayos (Fig. 5.1D), los intervalos inter-espiga y los rasters de las espigas de cada neurona.



Tiempo

Pie de figura en siguiente página

Figura 5.2. **Ejemplo de gráficos ráster de 3 neuronas.** En el eje y se encuentran graficados los distintos ensayos, agrupados por clase. En una misma modalidad, las amplitudes se encuentran agrupadas y se muestran de forma creciente de arriba a abajo. La primera clase marcada con gris corresponde a cuando no hubo un estímulo, la segunda marcada con azul corresponde a estímulos auditivos, y la tercera marcada con verde a táctiles. Los ensayos están alineados a la presentación del estímulo, marcado con la parte sombreada. La línea punteada indica el probe up, o el momento en el que se indica que se debe dar la respuesta.

Si las espigas de una neurona fueron clasificadas asignadas a dos neuronas, la frecuencia a lo largo de los ensayos tenía saltos para ambos grupos. Lo que ayudaba a identificar que era una misma neurona y no dos. Esto, por supuesto, basado en el paradigma que la actividad de una neurona se mantiene estable a lo largo de la sesión. La forma de onda de una neurona puede cambiar en una sesión por varios factores. Por ejemplo, porque se mueve el electrodo a lo largo del registro, lo cual ocasiona que las formas de onda sean asignadas a dos neuronas en primera instancia.

Muchas veces, la visualización de los disparos con un gráfico ráster ayudó a poder diferenciar neuronas del ruido. Esto es debido a que el ruido eléctrico en el electrodo se diferencia de la manera de disparo de las neuronas; por ejemplo, con disparos muy agrupados o cambios drásticos en la frecuencia de disparo durante la sesión. Igualmente el intervalo Inter-espiga ayuda con esta diferenciación, ya que un alto porcentaje (>4%) de violaciones a este intervalo da indicio de que hay ruido en el registro, o que se trata de dos neuronas distintas agrupadas en un mismo grupo. Igualmente, espigas con una forma de onda no característica de un potencial de acción fueron descartadas en el proceso de agrupamiento, o clasificadas como actividad multiunitaria, siempre y cuando cumplieran los parámetros de validación mencionados.

Se tuvieron electrodos en algunos días de registro donde no se obtuvo ninguna neurona, o solamente una. En otros días, se pudo clasificar hasta un número de 9 neuronas. Se muestran los rasters de 3 neuronas ejemplo (Fig. 5.2), dividido para cada una de las condiciones de la tarea. Se obtuvieron estas figuras para cada una de las 919 unidades.

Con los datos obtenidos con la clasificación de espigas, se realizarán análisis descritos en los capítulos posteriores que busquen entender la codificación neuronal y el rol de esta área en la tarea. Por el diseño de la tarea, esto nos puede ayudar a entender el rol del área en la integración multimodal, el paso de la sensación a la percepción, e incluso otros procesos cognitivos superiores.

6. Psicometría

Antes de comenzar con el análisis de los datos obtenidos de los registros electrofisiológicos, se estudió el desempeño psicométrico de ambos primates (RR32 y RR33) en la tarea BDT. Esto se realizó para validar que los sujetos experimentales resuelvan la tarea dentro del esquema experimental planteado, y que al registrar la VPC, la actividad neuronal observada en esta área esté involucrada en un correcto desenvolvimiento de ambos macacos en la tarea. Observamos que al igual que con la tarea de detección (De Lafuente & Romo, 2005; Deco et al., 2007), los datos

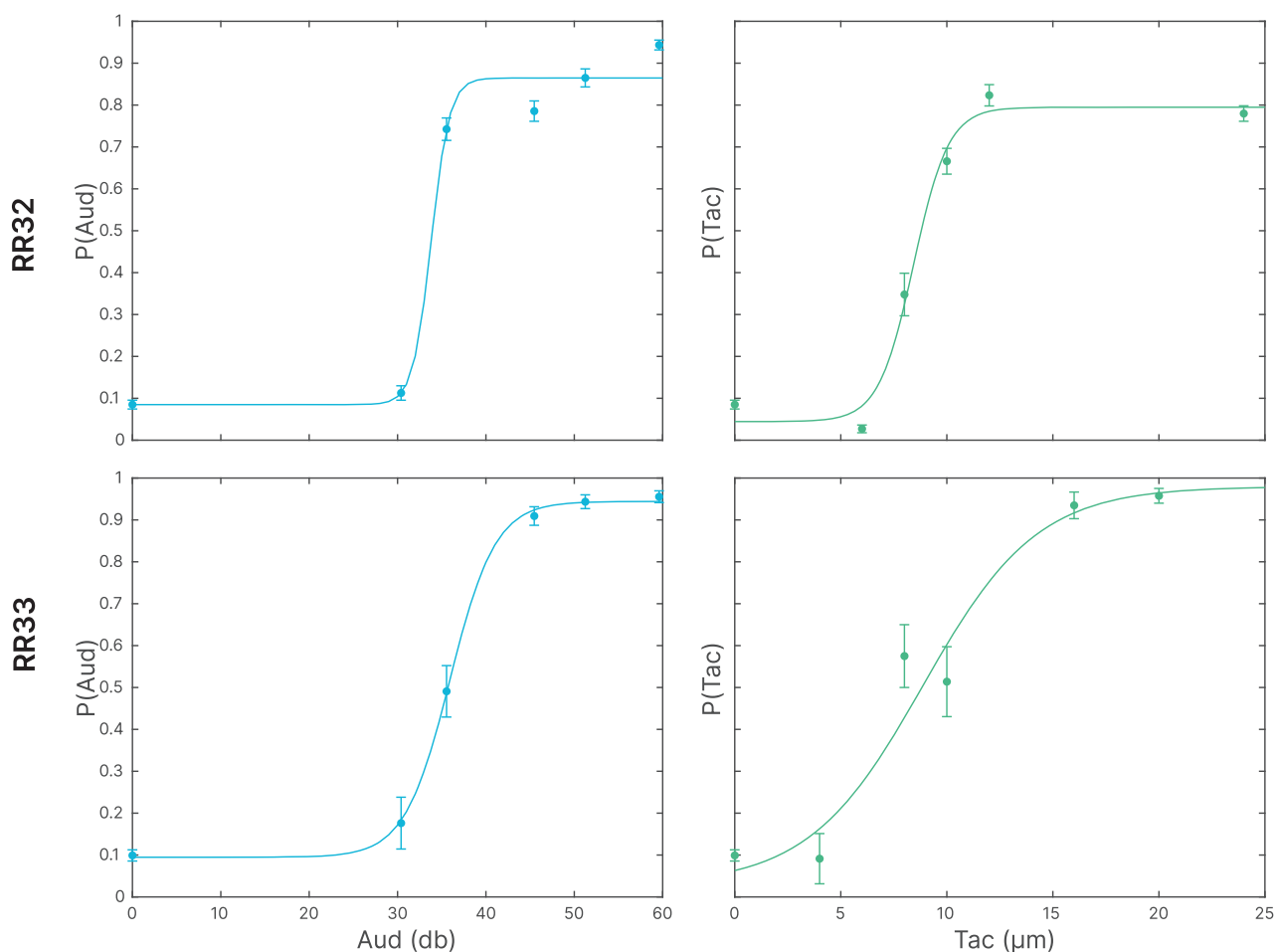


Figura 6.1 **Psicometría de los monos RR32 y RR33.** Probabilidad de dar la respuesta táctil (P(Tac)) o auditiva (P(Aud)) para cada uno de los valores de estímulo (en µm y db, respectivamente). Se muestra la media y el error estándar tomadas con los datos de cada sesión. Igualmente, se ajustó una curva sigmoide de la forma: $\frac{A1 - A2}{1 + e^{\beta(x-x_0)}} + A2$

correspondientes a la probabilidad de detección de cada modalidad siguen curvas sigmoideas (Fig. 2.2). Asimismo, es posible notar que existe mayor probabilidad de detección para estímulos de mayor amplitud, tanto para la modalidad táctil como para la auditiva, y no parecería manifestarse algún sesgo o preferencia por ambas modalidades.

Con estas aproximaciones conductuales, podemos validar que se resuelve la tarea de acuerdo con lo esperado, y podemos comenzar a analizar los datos de los registros de la VPC para intentar responder nuestra hipótesis. Estos análisis se harán bajo los paradigmas de teoría de la información y modelado computacional. Además, como mencionamos anteriormente, en este proyecto se utilizarán ANN entrenadas en BDT para llegar a una mejor comprensión de la codificación de la VPC.

7. Análisis de Neuronas Individuales en VPC

7.1. Antecedentes

Los estudios de neuronas individuales han jugado un rol importante en la electrofisiología y nos han llevado a una mejor comprensión de cómo el cerebro codifica el entorno y las decisiones. Mediante la metodología de clasificación de espigas (*spike sorting*), uno puede obtener la actividad de neuronas individuales registradas mientras el sujeto realiza una tarea cognitiva. Con esta actividad eléctrica, podemos entender qué variables de la tarea son codificadas por las neuronas. Y juntando a varias neuronas, podemos darnos una idea del rol que tiene el área registrada en la solución de la tarea.

En la jerarquía del cerebro, la información es recibida por los sentidos, y es llevada al encéfalo por medio de tractos y vías. Estos tractos pueden tener relevos que a su vez ayudan a un preprocesamiento de la información, como el tálamo. La información llega a la corteza en primera instancia a través de las áreas sensoriales correspondientes al sentido (S1 para estímulos táctiles, V1 para visuales, A1 para auditivos). Esta información es procesada conforme sube en la jerarquía: en áreas sensoriales secundarias, áreas de asociación, áreas frontales y terminando en áreas motoras (Romo & Rossi, 2020).

Típicamente, en áreas frontales como la corteza prefrontal, la corteza dorsal premotora y la corteza motora suplementaria se procesa información concerniente a las tareas cognitivas. En estas áreas se observan procesos relacionados a la memoria de trabajo, atención, una alta probabilidad de elección (*choice probability*), entre otros (Romo & Rossi, 2020). En otras palabras, en estas áreas de mayor jerarquía existen neuronas que responden a los estímulos de la tarea de forma abstracta, que los mantienen en memoria y que codifican la decisión que tomará el animal.

En las áreas sensoriales, en cambio, no se observan estos procesos. Sin embargo, estas áreas codifican de manera muy precisa los estímulos. En la BDT, donde el mono tiene que distinguir la presencia o ausencia del estímulo y su modalidad, se observa en el área S1 que las neuronas

solamente codifican los estímulos táctiles cuando estos son presentados. No existe codificación de los estímulos auditivos, ni memoria de decisión (Parra et al., 2022). De manera similar, se ha encontrado lo equivalente para estímulos auditivos en el área A1 con otras tareas cognitivas (Lemus et al., 2009). Esto lleva a la pregunta de cuál es el área que integra la información multimodal necesaria para resolver esta tarea. Una de las candidatas para este proceso es la VPC.

Previamente, se ha estudiado a la VPC en otras tareas cognitivas. Lemus et al. (2009) encontraron que esta área codifica estímulos auditivos en una tarea de discriminación. Se observó la presencia de memoria de trabajo, codificación de la comparación y de la decisión que lleva a cabo el mono. Se han visto resultados equivalentes en una tarea de discriminación que utiliza estímulos táctiles (Romo et al., 2004). Por ello, se tiene información de que esta área codifica información multimodal (táctil y auditiva) cuando se presenta de manera separada.

En una tarea de discriminación táctil, se ha visto que la VPC tiene un lugar en la jerarquía cortical que es posterior al área S2, pero que precede a otras áreas frontales como la corteza dorsal premotora (Romo & Rossi, 2020). Por todo esto, esta área resulta una buena candidata para estudiar la integración bimodal que se necesita para realizar la BDT. En este estudio se busca ver si la VPC presenta esta integración de información táctil y auditiva, así como entender qué variables de la tarea son codificadas por esta área y que rol en general juega en su resolución.

Para poder estudiar esto, en otros trabajos se han utilizado métricas que permiten calcular la codificación de las neuronas. Una de estas métricas es la varianza de la tasa de disparo, que nos permite cuantificar qué tanta diferencia existe en las respuestas según las clases de la tarea, o con respecto a su tasa basal. Además, existen métricas que permiten comparar las distribuciones de la tasa de disparo para cada condición, como la información mutua o AUROC, que nos ayudan a entender la codificación de las neuronas individuales (Rossi et al. 2017).

Como mencionamos el objetivo de esta sección es entender el papel de la VPC en la BDT y la integración bimodal por medio de análisis de neuronas individuales. Para realizar estos análisis, primero se obtuvo la tasa de disparo, explicada en la siguiente sección, y luego se aplicaron métricas de varianza, información mutua, y AUROC. Estos análisis dan pie para sentar las bases de los análisis poblacionales que serán comparados con los obtenidos de las ANN.

7.2. Tasa de disparo

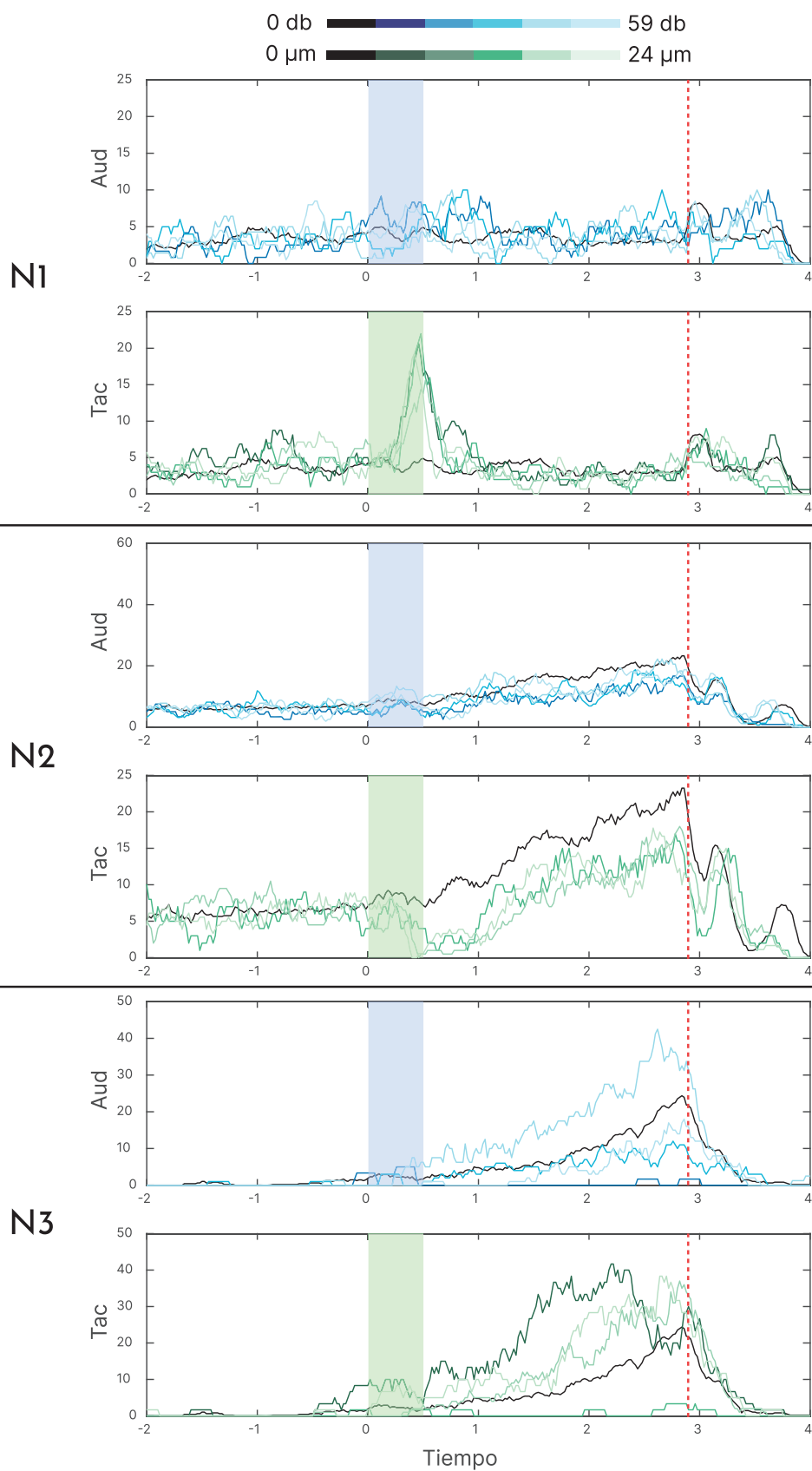
Existen varias maneras de analizar la actividad neuronal. Aunque se puede analizar como una señal discreta, varios análisis y métricas útiles requieren de una señal que sea continua en el tiempo. Al obtener los registros extracelulares y tras realizar la clasificación de espigas, se obtiene un vector binario con la actividad de cada neurona en un ensayo. En este vector, el índice indica el tiempo, un 1 marca si hubo un disparo de esa neurona y un 0 si no hubo. El problema que surge es pasar de esta señal discreta a una señal continua. Esto se conoce como obtener la tasa de disparo, y existen varios métodos para poder hacerlo.

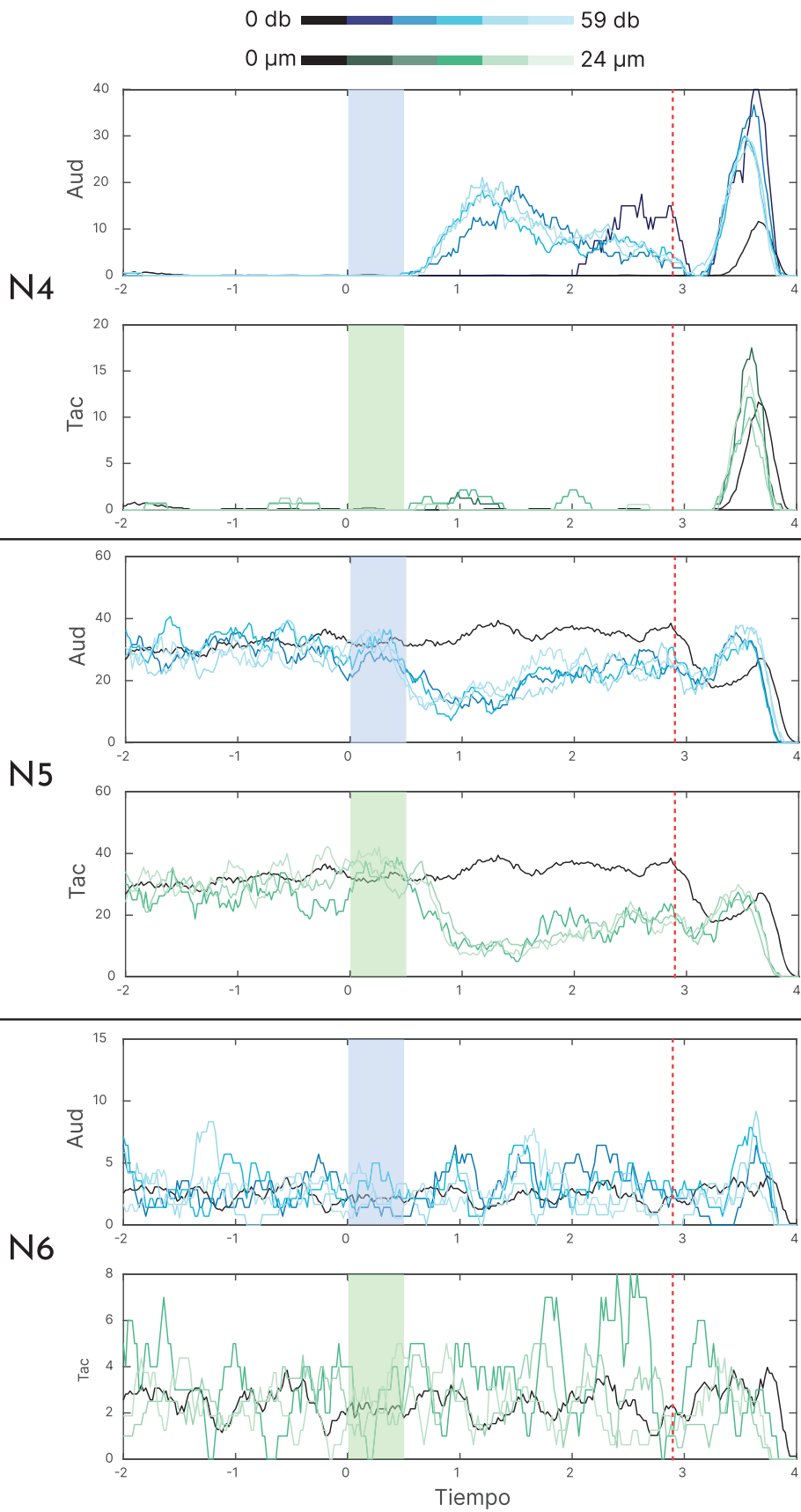
La tasa de disparo se puede interpretar como “cuántas veces dispara una neurona en dado intervalo temporal”. Al contar el número de disparos en una ventana y pesarlo por el ancho de la ventana, se obtiene la frecuencia de disparo. Al mover esta ventana a lo largo del ensayo, se obtiene una métrica continua en el tiempo que indica la actividad de la neurona. Cabe mencionar que a pesar de que se pueda hacer continua, como se realiza un análisis computacional, la señal se trabaja de manera discreta, con ciertos pasos temporales.

El ancho óptimo de esta ventana varía según el área, ya que una ventana más ancha puede hacer que se pierda precisión temporal, y una ventana más corta puede volver muy ruidosa la señal. Ventanas de alrededor de 50 ms se suelen usar para áreas más sensoriales, como S1 y V1. Esto es porque la precisión temporal de las neuronas sensoriales para codificar los estímulos suele ser bastante alta. Dado que es de interés conservar esa precisión, se utilizan ventanas angostas. En cambio, ventanas más anchas (de alrededor de 200 ms) se suelen usar para áreas frontales y parietales, debido a que estas áreas no cuentan con esta precisión temporal, y presentan otras maneras de codificar de interés que se pueden volver muy ruidosas con ventanas angostas.

Sacar la tasa de disparo de esta manera equivale a hacer una convolución de la señal con una ventana cuadrada. Lo apropiado para las tareas cognitivas es que esta ventana sea determinística (posicionada solamente después del tiempo 0 al hacer la convolución). La razón de esto es porque al centrar la ventana en cero se cuentan disparos antes de que ocurra el evento, lo cual llevaría a que se obtenga una codificación antes de que llegue el estímulo. Aparte, además de hacer la convolución con una ventana cuadrada, se pueden usar otras funciones para suavizar la señal, como gaussianas y exponenciales.

Figura 7.1. Tasa de disparo de 6 neuronas ejemplo. Se muestra la media de la tasa de disparo de cada clase de la tarea. Los trazos negros señalan la clase sin estímulo, los azules la clase auditiva y los verdes la táctil. Entre más claro el color más amplitud tuvo el estímulo. Se centró a la llegada del estímulo, indicado por el área sombreada, y el momento donde se pide la respuesta es indicado por una raya roja punteada.





En este estudio, se utilizó una ventana cuadrada determinista de 200 ms para analizar la actividad de las neuronas de la VPC. Para este y los demás métodos aplicados, se consideran solamente los ensayos donde el mono tuvo una respuesta correcta. Se obtuvo la tasa de disparo de las 919 neuronas, y en la figura 7.1 se muestra la media de la tasa de disparo para cada clase de la tarea de 6 neuronas ejemplo.

Al observar la tasa de disparo de las neuronas uno puede darse una idea de su codificación, y del rol que tiene el área en la resolución de la tarea. Para poder usar estadística, en cambio, se aplican otras métricas a esta tasa descritas posteriormente en este capítulo. Se eligieron 6 neuronas con una codificación variada entre ellas para poder mostrar en general la actividad de las neuronas de VPC.

De arriba a abajo, la primera neurona muestra una codificación solamente táctil en la llegada del estímulo (con el respectivo *delay* del área, de aproximadamente 350 ms). La segunda neurona posee un ramping en el periodo de memoria para la amplitud 0, y con codificación en este periodo de los estímulos táctiles de manera negativa (decrementando su tasa). Igualmente, su tasa presenta variaciones tras la señal de dar la respuesta. La tercera neurona posee una actividad de ramping para todas las posibles respuestas, pero cambia la magnitud de la tasa según la amplitud del estímulo. La cuarta neurona tiene codificación auditiva en el periodo de memoria de decisión, pero responde a ambas modalidades al momento de dar la respuesta. Para las amplitudes más bajas auditivas, esta neurona muestra un retraso en codificar la presencia del estímulo. La quinta neurona se comporta de manera similar a la segunda, pero con codificación de ambas modalidades, y una codificación al final de la modalidad auditiva. Por último, la sexta neurona no parece tener codificación de las variables de la tarea.

Con estos ejemplos podemos proponer que la codificación es muy variada en esta área. Esto se debe a la selectividad mixta de las áreas frontales. Podemos darnos cuenta de que para poder entender la actividad de la población es necesario juntar a las neuronas de una manera correcta. Es decir, al hacer un promedio de la tasa de disparo, la información de cada neurona pesaría diferentemente, dado que tienen distinta tasa de disparo basal. Incluso, si normalizamos con alguna métrica, como por ejemplo *z-score* de la tasa, aun así existen neuronas positivas y negativas (que suben o bajan su tasa para codificar) que se anularían entre sí.

Aunque la tasa de disparo nos da una idea de cómo codifican las neuronas de esta área, para poder realizar un análisis estadístico y entender mejor cómo codifica la VPC son necesarias otras métricas. Estas son aplicadas a la misma tasa de disparo, e igualmente, dan distinta información según su manera de relacionarlas a las variables de la tarea. En este capítulo se analizarán la varianza, la información mutua y AUROC; que trabajan con la tasa de disparo calculada en esta sección.

7.3. Varianza de las respuestas neuronales

Tenemos la pregunta de cómo cambia la forma en que disparan las neuronas en las distintas condiciones de la tarea. Para poder responderla, se propone analizar la varianza de la tasa de disparo. Esto dado que la magnitud de esta métrica nos da una idea de qué tanto cambia la tasa al considerar las distintas condiciones. Por ejemplo, podemos preguntarnos: ¿qué tanto varía la tasa de las neuronas entre las distintas modalidades? O ¿qué tanto varía entre las distintas amplitudes? Entonces, la magnitud de la variación nos da una idea de la codificación de las neuronas.

Como se busca juntar los datos de los distintos monos y hemisferios en el estudio de dinámicas poblacionales, al comparar las curvas de varianza nos podemos dar una idea de si estos distintos hemisferios y monos tienen una codificación que se podría considerar comparable.

La varianza es una de las métricas que define a una distribución, junto con su media y sus momentos superiores. Como ya mencionado, al aplicarla a la distribución que obtenemos de la tasa de disparo, podemos tener una idea de qué tan distinta es la actividad entre las clases, modalidades o amplitudes tiempo a tiempo. Existen varias maneras de obtener la varianza según las variables de la tarea, y cada una de ellas nos da información distinta de la codificación neuronal:

Varianza temporal:

$$\sigma^2_{temp} = \frac{1}{E} \sum_{e=1}^E (\overline{fr}(t) - fr_{basal})^2$$

Esta varianza indica que tanto fluctúa la respuesta de una neurona en una ventana temporal con respecto a su actividad basal. Esta varianza suele tener un valor alto en las tareas conductuales con respecto a los otros tipos de varianza (Bi et al, 2019).

- Varianza por estímulos:

$$\sigma^2_{est} = \frac{1}{C_e} \sum_{c=1}^{C_e} (fr_c(t) - \overline{fr}(t))^2$$

Donde c indica cada una de las clases (las distintas amplitudes en una modalidad), C_e el número de amplitudes de esa modalidad y $fr_c(t)$ la media de la tasa de disparo en un tiempo para todos los ensayos con esa amplitud.

En el caso de la tarea de detección bimodal, esta varianza puede sacarse para la modalidad auditiva o táctil, y representa que tan grande es la variación para esa modalidad en un tiempo determinado.

- Varianza por clases:

$$\sigma^2_{clas} = \frac{1}{C} \sum_{c=1}^C (fr_c(t) - \overline{fr}(t))^2$$

Esta varianza es similar a la anterior, solo que se consideran ambas modalidades y la amplitud 0 para obtenerla. Nos indica que tanto varía la actividad neuronal entre las distintas clases de la tarea.

- Varianza por modalidad:

$$\sigma^2_{mod} = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M (fr_m(t) - \overline{fr}(t))^2$$

En esta varianza considera la media de la actividad para cada modalidad ($fr_m(t)$). Nos indica que tan distinta es la codificación para cada una de las posibles respuestas de la tarea.

Se obtuvieron cada uno de estos tipos de varianza para la VPC derecha e izquierda del mono RR32 y para la VPC derecha del mono RR33. (Fig. 7.2). Todas las curvas siguen un patrón similar entre los distintos monos y hemisferios, con algunas excepciones. En general, dado que la varianza mostrada es un promedio poblacional, es posible que varíe la magnitud de los efectos según el número de neuronas que no codifican consideradas por área para el estudio.

Lo primero que podemos notar es que existe un incremento en la varianza tras la presentación de los estímulos. Este pico se encuentra alrededor de 0.4 segundos tras la llegada del estímulo. Después, existe una disminución de todos los tipos de varianza, llegando incluso hasta el nivel basal. Esto nos indica que la VPC disminuye su codificación en el periodo de memoria de decisión, lo que hace pensar que otra área se encarga de seguir con esta codificación. Este resultado es relevante para entender los análisis de dinámicas poblacionales posteriores, dado que las métricas utilizadas para estudiarlos, como PCA, utilizan la varianza.

Luego observamos que vuelve a existir un pico de varianza, al indicar el mono su respuesta (alrededor del segundo 3). Este pico, sin embargo, se da de mucho mayor tamaño en la varianza

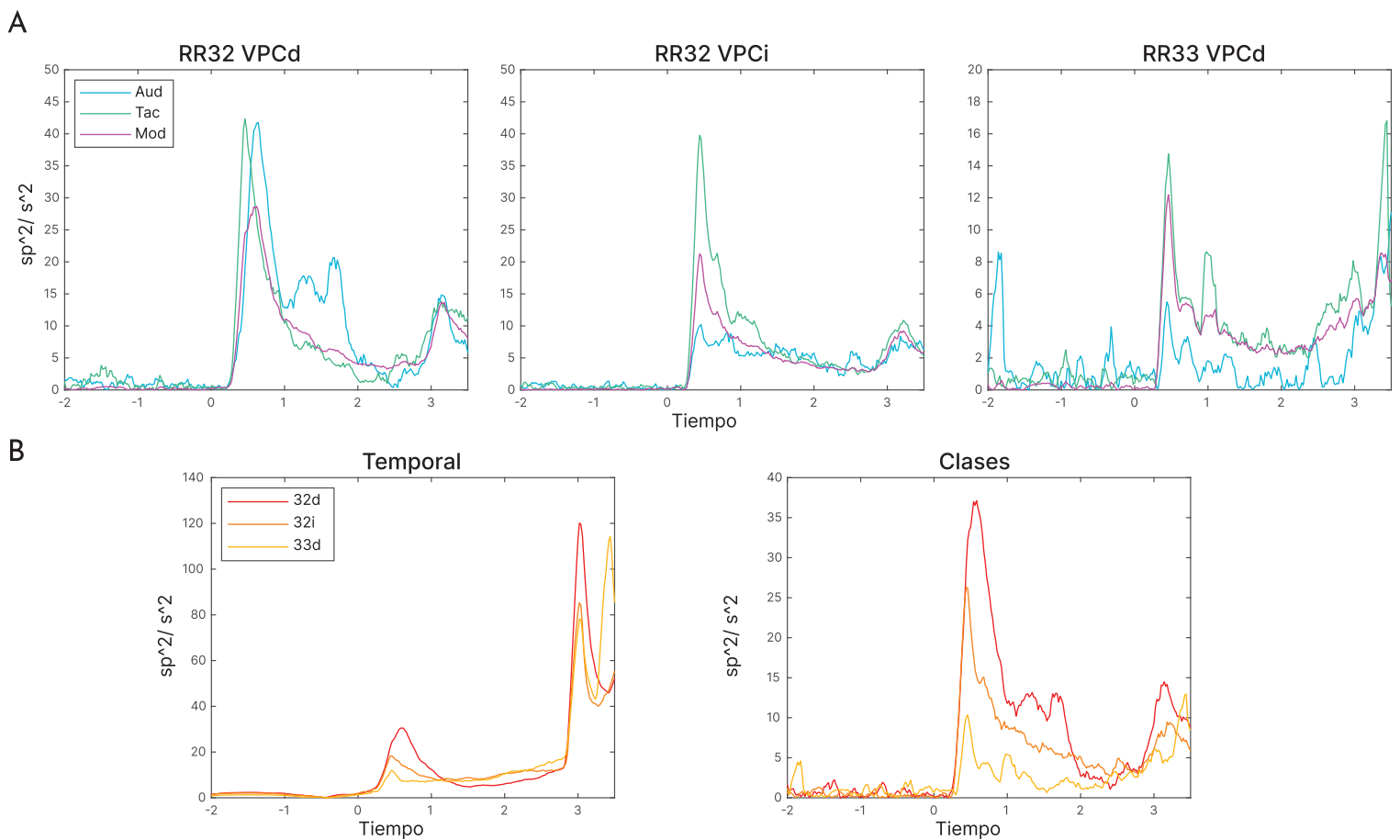


Figura 7.2. **Varianza.** Se muestran los distintos valores de varianza para VPC derecha del mono RR32 y 33 y para la VPC izquierda del mono RR32. A) Varianza correspondiente a las clases auditivas, táctiles y a la modalidad. B) Varianza temporal y varianza de clases. Las varianzas se encuentran normalizadas y rectificadas, tomando el valor basal como la media entre el segundo -1 y 0.

temporal. Esto puede deberse a la manera de indicar la respuesta, dado que es mediante un estímulo táctil, y como vimos, muchas neuronas responden a él.

Como mencionamos anteriormente, si bien no sería del todo correcto comparar los valores de magnitud de la varianza, si podemos comparar las diferencias relativas entre sus trazos. Comparar los valores absolutos puede estar sesgado a la rigurosidad de la limpieza de espigas, ya que son afectados por la cantidad de neuronas que no codifican. Entonces, podría haber diferencias artificiales al ser más flexibles en un área con este tipo de neuronas, y no clasificarlas como ruido; a diferencia de otra área en la que se fue más estricto. Dicho esto, podemos ver que en ambos monos y en ambos hemisferios la varianza sigue trazos similares.

Al comparar los tipos de varianza, en la VPC derecha del mono RR32 podemos ver que el pico de varianza auditiva y táctil tiene una magnitud similar, lo que se interpreta como que existe una codificación comparable de neuronas con codificación táctil y auditiva. Sin embargo, en la VPC izquierda y derecha del mono 33, el pico táctil es mayor que el auditivo, lo cual indica que se codifican de manera más notoria los estímulos táctiles. Si bien se encuentra fuera del alcance de este proyecto explicar las diferencias entre sujetos, podemos decir que las neuronas con codificación táctil tienen un cambio mayor en su tasa de disparo que las que tienen codificación auditiva, en estas áreas.

Por último, la varianza temporal sigue un patrón similar a las demás varianzas (Fig. 7.2B), y como se reporta en la literatura, es mayor que los demás tipos de varianza. Es importante notar que en el periodo de respuesta parecería presentarse un doble pico en la varianza temporal (en el trazo de RR33, y de igual manera en el de RR32 de manera posterior).

Con estos estudios se observó que la mayor parte de la codificación en esta área parece tener lugar durante el periodo de estimulación y el de respuesta. Sin embargo, surge la pregunta de qué porcentaje de las neuronas registradas codifica la modalidad tiempo a tiempo, e igualmente, que porcentaje es responsivo. ¿Existe una relación entre estos porcentajes de neuronas y los trazos de varianza?

Para responder estas preguntas, estos estudios de varianza fueron complementados con los estudios de información mutua y AUROC, que nos pueden decir qué porcentaje de neuronas codifica o es responsiva ante las variables de la tarea.

7.4. Codificación y responsividad en la VPC

¿Cómo podemos saber si una neurona codifica de manera significativa en algún momento de la tarea? Una manera de abordar este problema es tomando en cuenta la información que podemos obtener de la distribución de su tasa de disparo según si los ensayos correspondían a una clase u otra. De esta manera, si estas distribuciones son lo suficientemente diferentes, podemos decir que en efecto la neurona está codificando estas clases. La métrica empleada en este caso es la información mutua de Shannon.

La información mutua se utiliza para comparar distribuciones. En pocas palabras, nos dice que tanta información se puede obtener de una señal. Por lo tanto, esta puede ser utilizada en la neurociencia computacional para comparar la tasa de disparo según las clases de la tarea, y nos puede ayudar a responder la pregunta previamente planteada. Además, si obtenemos la significancia de esta información, podemos saber qué porcentaje de la población codifica las variables de la tarea en cada ventana temporal.

Además de la codificación, para poder comprender mejor el rol de la VPC en la BDT podemos estudiar la responsividad de las neuronas. En otras palabras, ¿existe un cambio en la manera de disparar de las neuronas según si están en la clase auditiva, táctil o sin estímulo? Para responder esta pregunta, se propone usar la métrica AUROC (por sus siglas en inglés: *Area Under the Receiver Operating Characteristic curve*).

Dado que esta métrica sólo puede comparar distribuciones en pares, no la podemos usar para comparar las modalidades de la tarea, ya que estas son 3 (auditiva, táctil, o sin estímulo). Sin embargo, es la adecuada para medir la responsividad de las neuronas. Comparando la distribución de la tasa de disparo basal contra la de una ventana temporal correspondiente a una de estas respuestas, podemos saber si existe un cambio en la manera de disparar de la neurona al estar en alguna de las distintas clases.

La información mutua compara 2 o más distribuciones contra una distribución total. La fórmula para obtenerla es la siguiente:

$$IM = \sum_{s=0}^n P(s)P(r|s)\log_2\left(\frac{P(r|s)}{P(r)}\right)$$

Donde $P(r)$ denota la distribución de la tasa en una ventana temporal, $P(r|s)$ denota la distribución de la tasa condicionada a cada modalidad, y $P(s)$ la probabilidad de que aparezca esa modalidad (en este caso, 1/3 para todas).

La AUROC por otro lado, compara dos distribuciones. Esta métrica sirve para identificar cambios en su media, pero no en su varianza. Para comparar las distribuciones, primero transforma el espacio donde se encuentran las distribuciones de probabilidad a uno donde se encuentran las distribuciones cumulativas, donde cada eje representa cada distribución. El área bajo esta curva es lo que se conoce como AUROC. Entre más alejado se encuentre su valor de 0.5, existe una mayor diferencia entre las distribuciones.

Se obtuvo la métrica de información mutua para la VPC derecha e izquierda del mono RR32 y la VPC derecha del mono RR33, para cada neurona en cada ventana temporal. Las distribuciones que se compararon corresponden a cada posible respuesta de la tarea (táctil, auditiva o sin estímulo). Por medio de permutaciones ($n = 1000$), se obtuvo la significancia ($p < 0.05$) de esta métrica, y se calculó el porcentaje de neuronas con codificación en cada tiempo (Fig. 7.3). Podemos observar que los trazos son similares entre hemisferios y monos.

Con esta métrica podemos observar que la codificación de los estímulos inicia alrededor de 0.25 segundos tras su presentación, siendo este la latencia de codificación de la VPC derecha para esta tarea. Este latencia representa el tiempo que le toma a la información sensorial llegar a esta área.

Conforme pasa el tiempo en el periodo de memoria de decisión, la cantidad de neuronas que codifican disminuye, congruente con el análisis de varianza. Sin embargo, este se mantiene por encima del azar durante todo este periodo. Por último, existe un incremento en la cantidad de neuronas codificando tras pedir la respuesta. Esto nos puede indicar que esta área funge un rol más importante en la tarea al momento de la llegada del estímulo, pero igual posee algún rol al momento de la producción de la respuesta. Por ejemplo, este gran número de neuronas codificando en este periodo puede ser producto de la retroalimentación de la respuesta a la red, el cuál es un proceso fundamental para el aprendizaje.

Además, se calculó el valor de AUROC para los monos RR32 y RR33. Esta vez, se comparó la actividad basal contra cada respuesta por separado (por pares). Igualmente, por medio de permutaciones ($n = 1000$), se obtuvo la significancia ($p < 0.05$). A diferencia del análisis anterior,

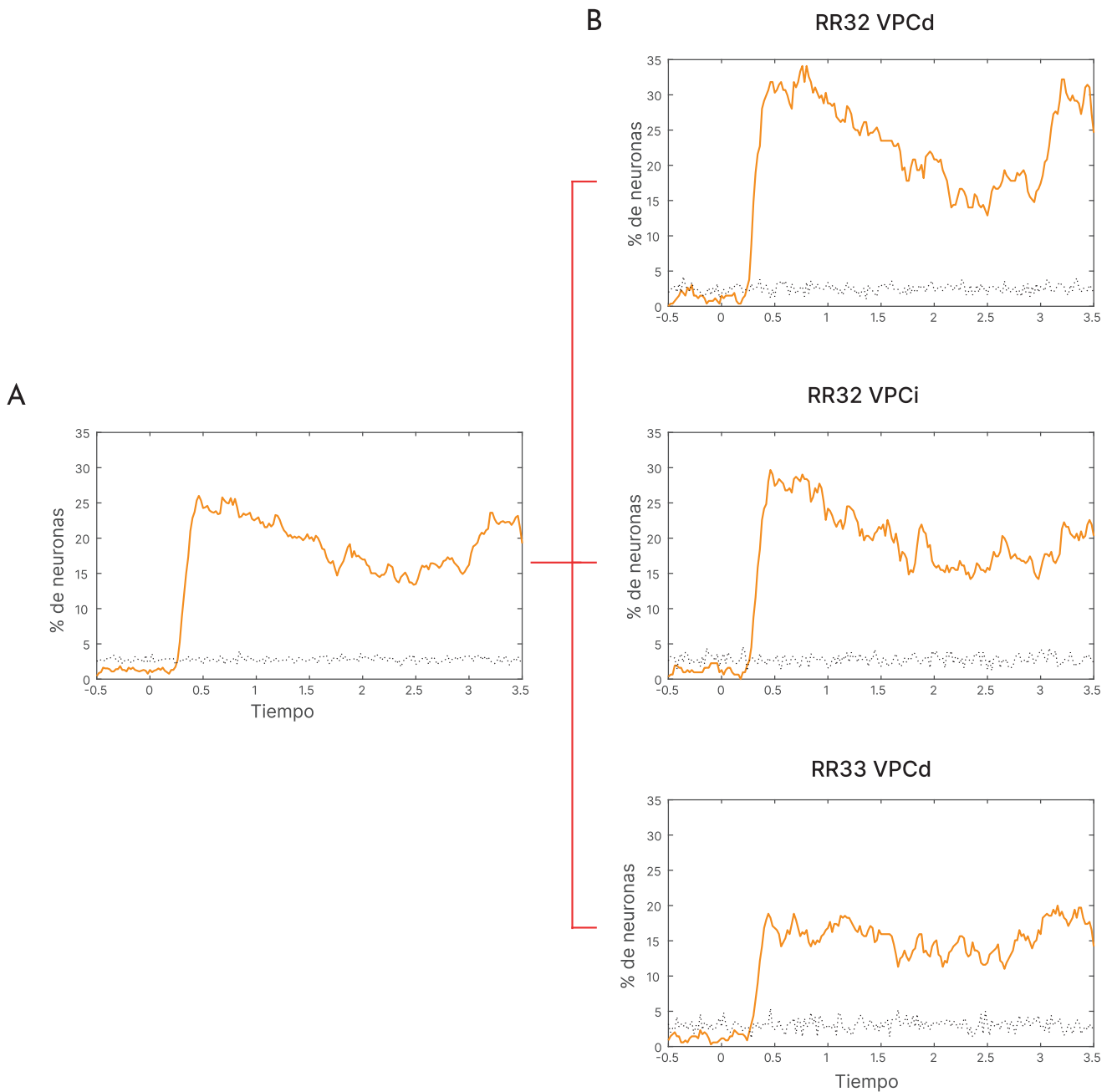


Figura 7.3. **Porcentaje de neuronas codificando.** A) Usando todos los datos de la VPC. Porcentaje de neuronas con información mutua significativa entre las distribuciones de correspondientes a cada respuesta (auditiva, táctil y sin estímulo). B) Calculado de manera separada para la VPCd, VPCi de RR32 y VPCd de RR33.

este nos da el porcentaje de neuronas responsivas en cada tiempo (Fig. 7.4). Esto debido a que esta comparación nos indica una responsividad de la neurona ante los estímulos vista como un cambio en su tasa de disparo a comparación de su tasa basal.

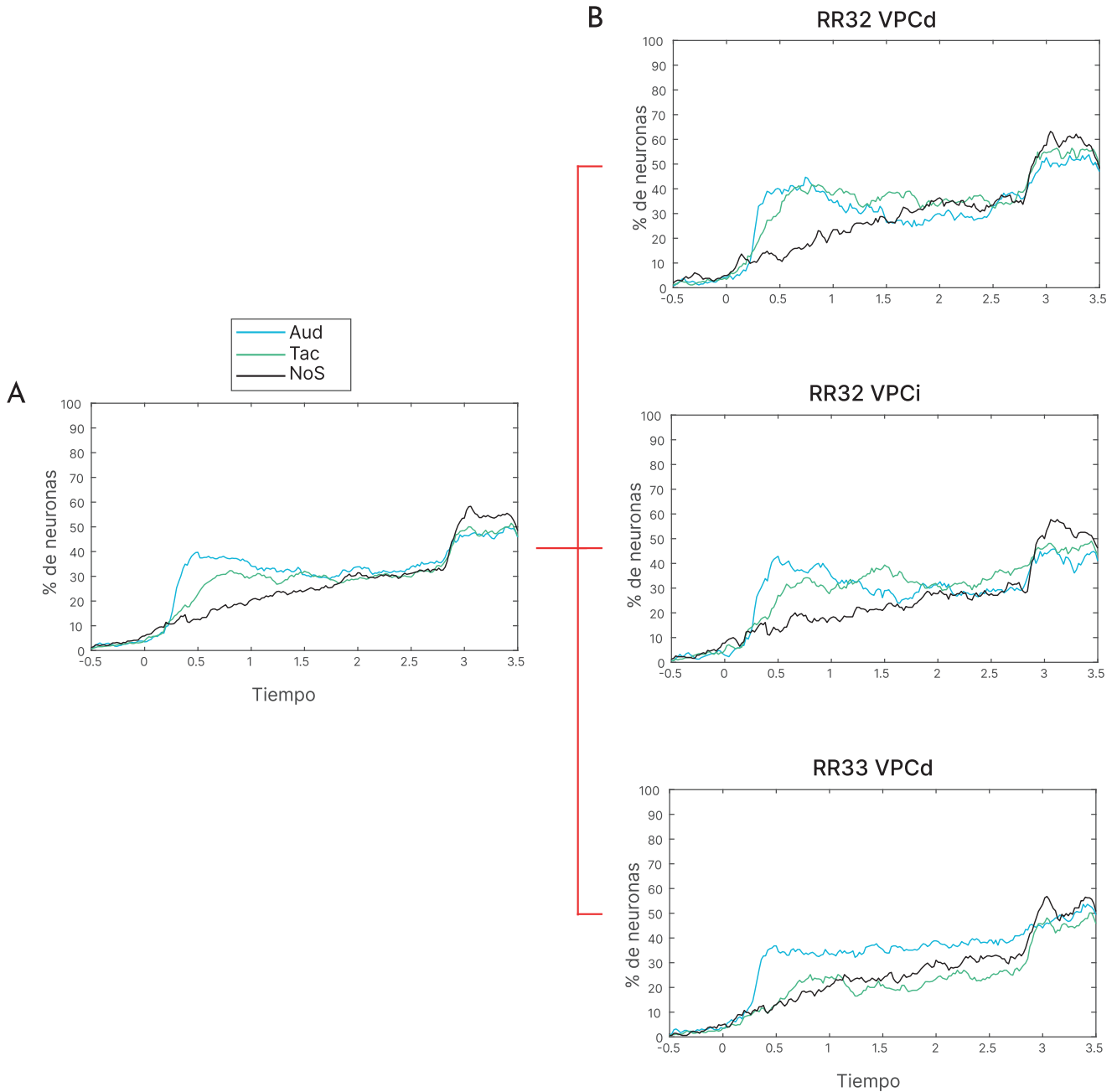


Figura 7.4. **Porcentaje de neuronas responsivas.** A) Usando todos los datos de la VPC. Porcentaje de neuronas con AUROC significativa entre las distribuciones de disparo basal (calculada entre -1 y 0 s) y las correspondientes a cada respuesta (auditiva azul, táctil verde y sin estímulo negra). B) AUROC para la VPCd, VPCi de RR32 y VPCd de RR33.

Al igual que con la información mutua, se puede ver que existe un incremento en las neuronas respondiendo a las distintas clases 0.25 segundos después de la presentación de los estímulos. La cantidad de neuronas codificando estímulos táctiles y/o auditivos parece ser la proporcional. Entre los monos y hemisferios, la proporción de neuronas responsivas sigue un patrón similar. Sin embargo, el incremento en la codificación de estímulos auditivos parece darse de manera más abrupta que el de los táctiles, alcanzando su máximo más rápido.

Como la ventana usada para calcular la actividad basal se calculó 1 segundo antes del estímulo, se puede observar un efecto de ramping en la codificación del “no estímulo”. Esto igualmente se debe al diseño de la tarea, ya que la presentación del estímulo se da en una ventana aleatoria. Por ello, las neuronas que codifican la ausencia de estímulo también codifican de alguna manera el paso del tiempo. Por ello, su actividad cambia conforme avanza el tiempo, lo que ocasiona que se aleje de la actividad calculada como la basal. Por último, y al igual que se ha visto con las otras métricas, existe un incremento de neuronas codificando las decisiones al momento de pedir la respuesta, el cual se mantiene durante el resto del ensayo.

7.5. Discusión

Con los análisis realizados a nivel de neuronas individuales se llegó a tener una comprensión de lo que la VPC realiza durante una detección bimodal.

En la tasa de disparo se observó que existen neuronas que responden a ambas modalidades o solamente a una. Estas respuestas parecían darse más a menudo durante el periodo de estimulación y durante el periodo de respuesta, pero igualmente también se presencié la existencia de neuronas que responden durante la memoria de decisión. Como se ha reportado en la literatura, en esta área existen neuronas que responden de manera positiva y negativa, así también con una gran variedad en la tasa de disparo basal y su patrón de codificación temporal.

Con el análisis de varianza se observó que gran parte de la codificación se pierde durante el periodo tardío de memoria de decisión. Igualmente, existe una cantidad similar de varianza para las modalidades táctiles y auditivas en la VPC derecha de RR32, pero una mayor varianza táctil en la VPC izquierda para RR33. Sin embargo, esta preferencia táctil no se ve reflejada con un mayor número de neuronas con responsividad táctil, como visto con AUROC. Con el análisis de varianza

también se observó que existe un gran incremento en la varianza temporal al momento de la respuesta, así como de los otros tipos de varianza. Esto puede ser señal de un proceso correlacionado con el movimiento en esta área o incluso un proceso de retroalimentación.

Con los análisis de información mutua y AUROC se reafirmó lo observado con los análisis de varianza: un incremento en la codificación durante el estímulo y la respuesta y un decremento, aunque no tan pronunciado, en el periodo de memoria de trabajo. El inicio de la codificación de la VPC, también conocido como la latencia de respuesta del área, es de aproximadamente 0.25 segundos tras la estimulación, congruente con otros estudios (Romo & Rossi, 2020). Igualmente, la cantidad de neuronas con codificación significativa auditiva y táctil parece ser proporcional. Sin embargo, se observa que el pico de codificación auditiva ocurre antes que el táctil. Esto podría deberse a la anatomía, dado que la VPC está más cercana a A1 que a S1.

Con estos resultados tenemos evidencia para proponer a la VPC como un integrador multimodal en la tarea de BDT. Esto dado que tiene neuronas responsivas ante ambas modalidades, y de una manera proporcional (aunque no idéntica, visto con las diferencias en varianza y *delay* de responsividad). El papel de esta área parece ser más relevante justo tras la presentación del estímulo. Después, otras áreas pueden estar participando de una manera más relevante en lo que concierne a la tarea para mantener esa percepción que llevará a la acción en el periodo de respuesta. Esto debido a que la varianza y la codificación de la VPC disminuyen en el periodo de memoria de respuesta.

Aunque podemos tener un alto entendimiento de lo que codifica la VPC con los análisis de neuronas individuales, no consideramos cómo se comporta la población neuronal. Esto es necesario para entender cómo codifica el cerebro, ya que no trata a las neuronas de manera individual, sino que utiliza los códigos poblacionales. Para poder tener una mejor comprensión de lo que hace la población neuronal a nivel de red en esta área, se emplearán los análisis poblacionales. A estos se los buscará correlacionar con los modelos de ANN estudiados en el capítulo 4 con el objetivo de comprender mejor el sistema dinámico que surge. Estos estudios son descritos en el siguiente capítulo.

8. Dinámicas Poblacionales en BDT

8.1. Antecedentes

El cerebro no utiliza la actividad de neuronas individuales para procesar el ambiente, sino que realiza este procesamiento empleando una población de estas unidades. Basado en esto, surge entonces la pregunta de cómo es que se logra leer la información en conjunto de la población de neuronas. Para responderla, se han desarrollado varios métodos conocidos como análisis de dinámicas poblacionales (ver por ejemplo Remington et al., 2018; Willett et al. 2021; Barak & Krakauer, 2021). Estos métodos también obran como puentes, para poder comparar cómo las ANN y las redes biológicas resuelven las tareas cognitivas.

Podemos ver la actividad de cada neurona como un componente de un vector poblacional. Con esto, podemos aplicar varios métodos del álgebra lineal para caracterizar ese vector. Por ejemplo, Carrillo et al. (2019) observaron que en una tarea de detección visual, existían distintos estados poblacionales dependiendo de si el ensayo era *go* o no *go*. Mediante la similitud de coseno, compararon los vectores poblacionales y observaron una mayor similitud entre vectores de una misma condición (*go* vs *go*) que entre vectores de distintas condiciones (*go* vs no *go*). Además, se vio que activando neuronas distintas a las del ensamble que se activa durante la respuesta *go*, se disrumpe y baja el desempeño. Por otro lado, en ensayos difíciles en donde el contraste de la pista visual es bajo, activar neuronas del ensamble *go* incrementaba el desempeño.

Como hemos visto en el capítulo 4, mediante PCA se puede reducir este espacio de alta dimensionalidad (correspondiente al número total de neuronas) a uno de menor dimensionalidad, en el que es posible visualizar las trayectorias de la población. Por ejemplo, en una tarea de continuación de pulsos, donde el mono tiene que continuar los pulsos rítmicos que se le presentan con una distinta frecuencia entre clases, se observa que las trayectorias poblacionales siguen un patrón cíclico. Esto se observa en los primeros componentes principales (PC en inglés); con cada pulso las trayectorias dan vuelta alrededor de un círculo, iniciando el siguiente pulso en un estado similar al del pulso pasado. El radio del círculo cambia conforme la duración de los intervalos a

reproducir (Gámez et al., 2019). Esto nos da una idea de qué mecanismos utiliza la red para resolver las distintas condiciones de la tarea.

El estudio de dinámicas poblacionales puede ayudarnos a distinguir dos estados que dan como resultado conductas diferentes. Kaufman et al., (2014) observaron que, en una tarea donde existe un *delay* antes de realizar un movimiento, tanto en la corteza motora como en la dorsal premotora, los ejes de preparación de este movimiento son ortogonales a los ejes del movimiento. Esto permite al circuito anticipar la respuesta motora sin ejecutarla. Esto es, desplazándose en un eje donde un lector lineal (por ejemplo, el músculo) se mantenga con una respuesta nula, es posible que la red evolucione con base a la evidencia sensorial de una manera preparativa.

Igualmente, con el uso de estos métodos podemos llegar a comparar ANN contra los datos registrados en redes biológicas. Utilizando una tarea de categorización, Chaisangmongkon et al. (2017) comparan la actividad de una ANN de tipo recurrente contra el la corteza lateral intraparietal y la corteza prefrontal. Esta tarea consistía en comparar si el primer estímulo presentado correspondía a la misma categoría del segundo. Utilizando una metodología de reducción de dimensiones similar a PCA, comparan las trayectorias de las áreas cerebrales contra la ANN en los distintos momentos de la tarea, y observan que la red parece tener los mismos atractores que desarrolla el cerebro para resolver la tarea.

Igualmente, las redes artificiales tienen comportamientos similares a las biológicas en tareas más complejas. En una tarea de discriminación visual, donde una clave de contexto indica si se debe responder tomando en cuenta la información de movimiento o de color, la corteza prefrontal muestra un comportamiento similar al de la ANN. En este caso, las trayectorias poblacionales se visualizan obteniendo ejes de proyección según las variables de la tarea (de contexto y color). Y mediante un análisis de la ANN, se logra comprender mejor cómo se logra elegir entre los distintos ejes según el contexto (Mante et al., 2013).

La similitud de comportamiento de las ANN con redes biológicas no sólo se limita a modelos animales. A sujetos humanos se les aplicó una tarea de categorización de números donde se tenía que definir si el valor presentado era bajo o alto, y además había distintos contextos que cambiaban los rangos de los números y las respuestas de alto o bajo. Comparando la actividad obtenida con registros de electroencefalografía, se encontró que la media de cada contexto se encontraba alineada a las medias de los demás, tanto en la ANN como en los datos de humanos. Sin embargo,

se encontró que diferentes arquitecturas y modelos de entrenamiento de la red cambiaban su comportamiento y su similitud con los datos de electroencefalografía (Sheahan et al. 2021).

En las neurociencias, el uso de ANN no solo se limita a comparar su actividad contra las redes biológicas. En la clínica, se ha propuesto usar ANN como un decodificador de la actividad neuronal para producir lenguaje en pacientes que lo perdieron. Esto se ha logrado con ANN que decodifican la actividad neuronal relacionada a la cinemática y la acústica de la producción del habla (Anumanchipalli et al, 2019) y también con ANN que decodifican la actividad relacionada a la escritura (Willett et al., 2021). Un mejor desarrollo y entendimiento de estos modelos puede llevarnos a analizar datos neuronales y reproducir conductas complejas.

Las ANN pueden ser utilizadas para resolver incógnitas de cómo se comportan las redes biológicas. Por ejemplo, un fenómeno importante observado en las redes cerebrales es la acumulación de la información sensorial que termina por dar lugar a una decisión. Esto se ha observado en áreas frontales de la corteza como un ramping de las neuronas, incrementando su tasa de disparo conforme pasa el tiempo (o decrementado, dependiendo del signo de la codificación de la neurona). Sin embargo, es posible que el fenómeno de ramping observado se origine al promediar varios ensayos, y la codificación real se da en varios pasos discretos de la tasa que se dan en distintos tiempos (Latimer et al., 2015). Entonces, el uso de ANN podría ayudar a distinguir cuál es el proceso que se da, sea una acumulación de información gradual vista con un ramping o un salto discreto que asemeje una toma de decisión.

En la tarea de detección también se han usado las ANN para comprender el comportamiento de las redes biológicas. Desde un enfoque de sistemas dinámicos, existen dos atractores correspondientes a cada decisión. Lo que separa a estos atractores es una separatriz, y cualquier trayectoria que logre cruzar esta separatriz irá al atractor de “si hubo estímulo”. Desde este punto, las falsas alarmas y los hits logran cruzar esta separatriz, mientras que los estímulos perdidos y los aciertos sin estímulo no. Mediante el uso de ANN es posible caracterizar el sistema de esta forma, y definir la existencia de la separatriz y de los atractores (Carnevale et al., 2015).

En este capítulo se busca utilizar las ANN desarrolladas en el capítulo 4 y compararlas con los datos obtenidos de la VPC. Para ello, se utilizarán estudios de dinámicas poblacionales: reducción de dimensiones con PCA, comparación de estados poblacionales con PCA y similitud de coseno, y ajuste lineal y proyección con GLM. El objetivo de este capítulo es encontrar cuales son las

similitudes y diferencias que tiene la ANN con la VPC. Igualmente, se busca ampliar lo estudiado con neuronas individuales y entender cómo codifica la población de la VPC la tarea.

8.2. Similitud de estados poblacionales

Para poder estudiar las dinámicas que surgen en la población, es necesario considerar los períodos de la tarea por partes, dado que en cada una de estas, las redes tienen procesos distintos. Como ya hemos visto, la BDT consiste en varios periodos importantes en los que el entorno y la conducta del animal es diferente. En este estudio, hemos trabajado en ciertas etapas de la tarea, tales como: momento de llegada del estímulo, memoria de decisión, y ejecución o respuesta. En cada uno de estos períodos, el input y/o el output esperado difiere, tanto en las dinámicas que emergen de los datos biológicos como en la ANN. Dado que los estados de la red son afectados por los inputs y definen a los output, esto nos lleva a la pregunta de si son diferentes los estados de la red en cada uno de estos momentos de la tarea. De todas formas, también nos preguntamos: ¿existen otros estados que no estemos considerando?

Existen varias maneras de comparar la similitud entre los estados poblacionales en la tarea. En general, para cada tiempo se tiene un vector de N neuronas que se desea comparar con otro. Una de las maneras más prácticas de hacerlo es con su distancia. Pero a su vez, existen varias métricas de distancia que comparan distintas propiedades de estos vectores; por ejemplo: la distancia euclidiana, la distancia Manhattan, la distancia coseno, entre otras.

En este estudio, y como en otros citados en los antecedentes, se propone utilizar la similitud de coseno para comparar los estados poblacionales. Esta métrica mide el coseno del ángulo entre dos vectores, y representa con un 1 vectores similares y 0 vectores ortogonales. Por ejemplo, un vector v que es una variación por un escalar de otro (por ejemplo $v = 2u$), tiene una similitud de coseno de 1 con este vector. En cambio, un vector que es linealmente independiente de otro, tiene una similitud de 0. Entonces, esta métrica nos da información de que tan similares son dos estados poblacionales en distintos tiempos, en el sentido de rotaciones. Esto nos lo podemos imaginar como una activación diferencial de neuronas entre los distintos tiempos.

Para poder comparar los estados poblacionales de todas las condiciones de la tarea, se obtuvo el primer PC para cada tiempo, con una ventana determinística de 0.25 s. Cada PC se se comparó

con la métrica de similitud de coseno contra el PC de otra ventana, y esto se realizó para cada par de PCs (Fig. 8.1). Con esto se obtuvo una matriz simétrica para la VPC y para la ANN.

Primero notamos que en la VPC se observan distintos bloques de similitud. El bloque de tasa basal (0 - 0.2 s), seguido por un bloque correspondiente al estímulo (0.2 - 0.4 s). Este último parece ser puramente sensorial, ya que tiene una similitud baja con el resto de la tarea. Después, se encuentra un bloque grande correspondiente a la memoria de decisión (0.4 - 2.6 s). Este bloque posee además una alta similitud con el periodo basal. Tras este bloque se encuentran los bloques correspondientes a la respuesta (2.6 - 3.25 s), que se pueden relacionar con los dos picos de varianza temporal que mostramos previamente en este periodo (Fig. 7.2). El primero parece tener una alta similitud con el bloque anterior, pero igualmente con el bloque de estimulación sensorial. Esto último puede deberse a el estímulo sensorial usado para indicar que se debe dar la respuesta. El último bloque es ortogonal al resto de la tarea, lo que da indicios que corresponde a la respuesta motora.

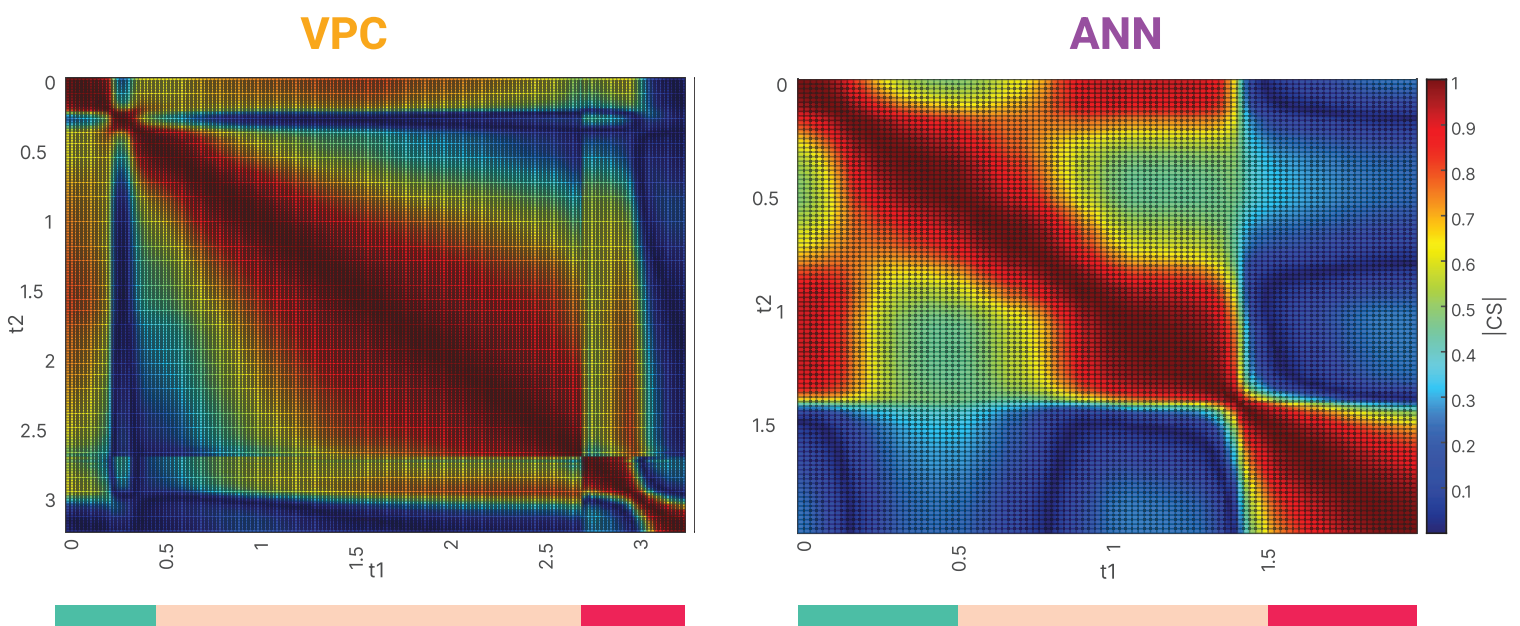


Figura 8.1. **Matriz de similitud de coseno de la VPC y la ANN.** Se calculó el primer PC para cada ventana de la tarea (ventanas determinísticas de 0.25 s con pasos de 0.02 s) y se aplicó la métrica de similitud de coseno entre cada uno, para la VPC y la ANN. Se muestra el valor absoluto de esta métrica, siendo 1 muy similar (paralelo) y 0 nada similar (ortogonal). La barra de abajo representa los periodos de la tarea (estímulo, delay y respuesta). Como las ventanas son amplias, los límites de estos son continuos.

En la ANN vemos fenómenos similares y distintos. Primero, el bloque de actividad basal (0 - 0.25 s) que es similar al bloque de memoria de decisión. Después el bloque sensorial (0.25 - 0.75 s). Este es mucho más ancho que en la VPC probablemente dado que la ANN recibe el input sensorial de manera directa. Tras este, el bloque de memoria de decisión (0.75 - 1.5 s). Y por último, se ve un bloque que se relaciona con el bloque de movimiento de la VPC (1.5 - 2 s). La ANN, a diferencia de la VPC, no presenta el bloque de estimulación para dar la respuesta, ya que el mecanismo de *go cue* que se le aplica a la red es diferente al que se le aplica al mono, visto igualmente con la diferencia en las trayectorias de PCA en este periodo.

Salvo la excepción del periodo de respuesta en la VPC, podemos decir que efectivamente los bloques principales de la tarea pueden ser estudiados como estímulo, *delay* y respuesta. Con esta información podemos estudiar las trayectorias en cada uno de estos bloques de alta similitud, lo que nos llevará a un entendimiento mejor de la codificación en cada uno de estos periodos.

8.3. Trayectorias poblacionales

Una vez encontrados los periodos de la tarea, podemos empezar a estudiar la codificación poblacional en estos. Sin embargo, como ya hemos mencionado, el espacio en el que se encuentra la red, donde cada neurona es una dimensión, es de dimensiones altas. Sin embargo, esto no es conveniente para poder visualizar y comprender el sistema. Para poder lograrlo, es necesario reducir la dimensionalidad del sistema a un espacio que podamos visualizar.

Uno de los métodos de reducción de dimensiones más comúnmente usado es PCA. Este método encuentra los ejes de proyección que maximicen la varianza de los datos. Estos ejes se encuentran ordenados, tal que el primero es el que explica más varianza, después el segundo, y sucesivamente. Así mismo, cada eje es ortogonal a los demás.

Existen varias maneras de aplicar PCA a los datos electrofisiológicos obtenidos en tareas cognitivas. En este proyecto, se calcularon los primeros PC en las distintas etapas de la tarea (estímulo, *delay* y respuesta). Para ello, se obtuvo la matriz de covarianza de los datos:

$$C_{i,j} = \frac{1}{T} \frac{1}{E} \sum_{t=ti}^T \sum_{e=1}^E (\overline{r_{i,e}(t)} - \bar{r}_i)(\overline{r_{j,e}(t)} - \bar{r}_j)$$

Para las neuronas (i, j) esta representa el promedio de su covarianza en la ventana temporal deseada entre la media de cada estímulo y la tasa media de la neurona. Se obtuvo esta matriz para cada una de las 3 etapas. Después, se obtienen los eigenvectores de la matriz. Estos ejes son los que maximizan la varianza y por definición son ortogonales entre sí, en otras palabras, es la manera de obtener los PC. Los eigenvalores asociados representan el porcentaje de varianza explicado por ese eje.

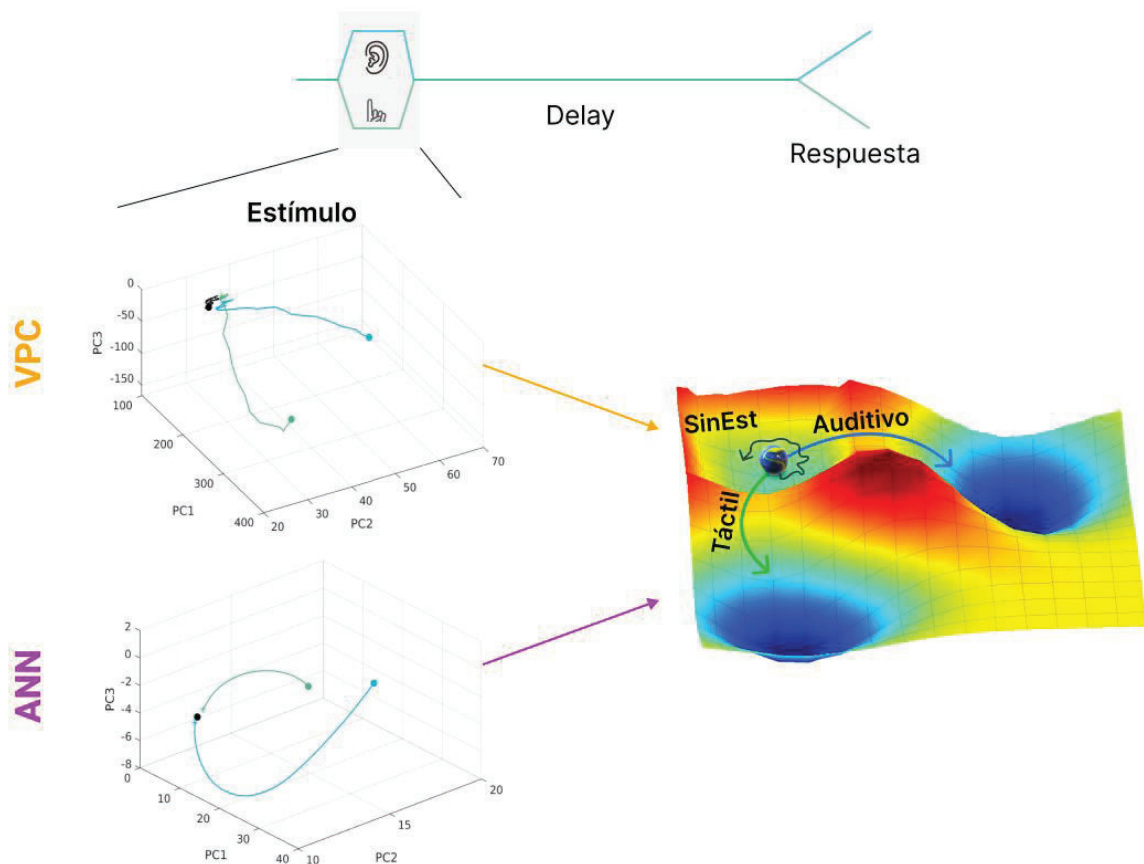


Figura 8.2. **PCA de la VPC y la ANN en el periodo del estímulo.** Para cada periodo de la tarea se calcularon los primeros componentes principales (PC1, 2, 3). Con estos componentes se proyectó la actividad en su respectivo periodo, en este caso, del estímulo. Los asteriscos representan el inicio de la trayectoria y los puntos el final. Las trayectorias corresponden a la actividad media de todas las clases (auditiva azul, táctil verde y sin estímulo negra). La gráfica superior fuere calculada con los datos de la VPC y la inferior con los de la ANN. A la derecha se muestra un esquema del sistema dinámico en el que se propone que está evolucionando la actividad. Las zonas rojas representan mayor altitud, y azules representan los valles (o atractores) del sistema: uno auditivo, otro táctil, y uno inicial en donde se permanece si no llega un estímulo.

Una vez obtenidos los primeros 3 PC, se proyectó sobre ellos la actividad correspondiente a cada etapa de la tarea, para la VPC y la ANN (Fig. 8.2 y 8.3). La varianza explicada por los primeros 3 componentes fue de 53%, 43%, 58% para las 3 etapas respectivamente en la VPC, y 98%, 86% y 88% para la ANN. Los pesos de los componentes seguían una distribución simétrica centrada en 0.

Para el periodo de recepción de estímulo (Fig. 8.2), podemos ver tanto en la VPC como en la ANN que se forman 3 atractores distintos. Uno para cada modalidad y uno para la respuesta de no estímulo. Este último se encuentra en el punto de inicio de las trayectorias. Esto se puede explicar

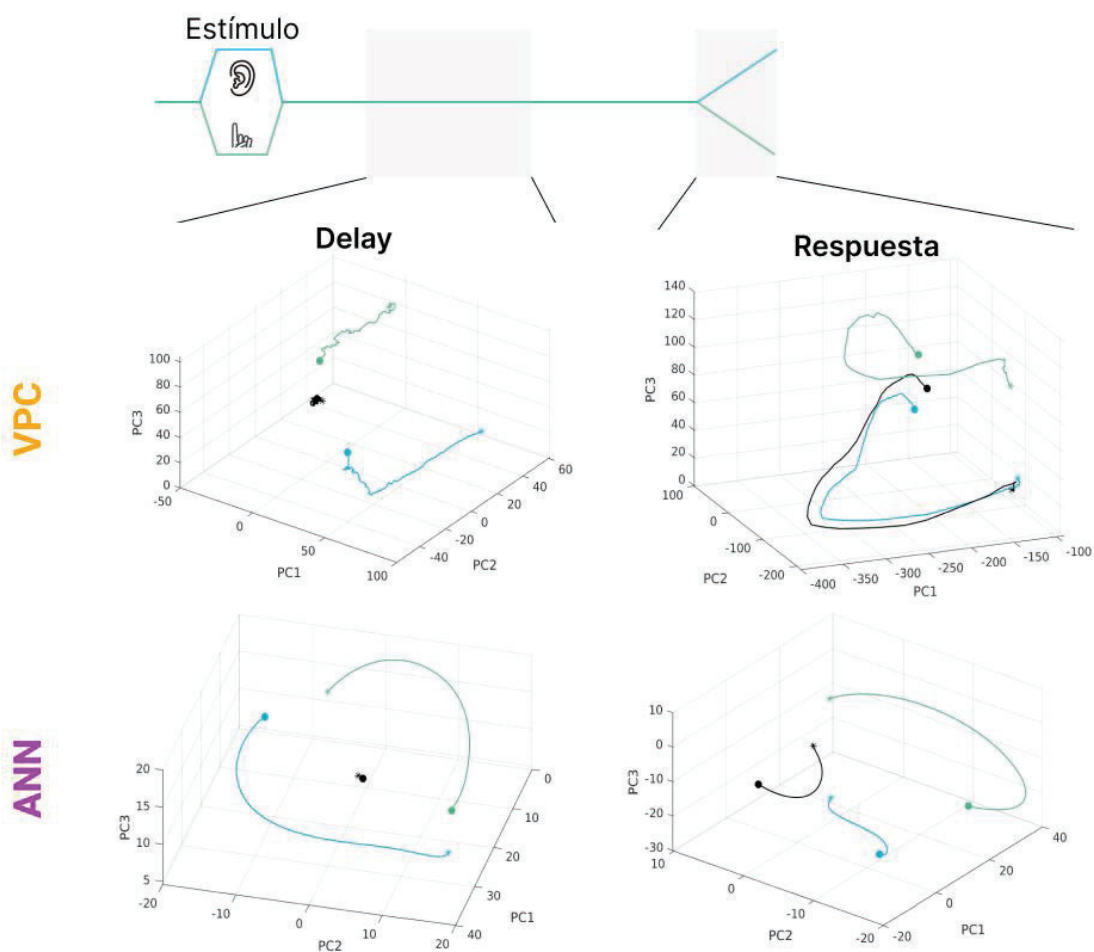


Figura 8.3. PCA de la VPC y la ANN. Para cada periodo de la tarea se calcularon los primeros componentes principales (PC1, 2, 3). Con estos componentes se proyectó la actividad en su respectivo periodo, en este caso, en el delay y la respuesta. Los asteriscos representan el inicio de la trayectoria y los puntos el final. Las trayectorias corresponden a la actividad media de todas las clases (auditiva azul, táctil verde, y sin estímulo negra). Las gráficas superiores fueron calculadas con los datos de la VPC y las inferiores con los de la ANN.

por dos razones principales. Primero, debido a que el tiempo de presentación del estímulo es variable, por lo que conviene desarrollar este atractor donde se inicia y que otras las respuestas se escapen de él. Segundo, tanto las redes biológicas como las artificiales se encargan de disminuir el gasto energético. Con las biológicas, existe una necesidad evolutiva de tener el menor gasto metabólico posible. Con las artificiales, esto surge por el descenso de gradiente, que busca la manera más directa de disminuir la función de costo. Aunado a esto, las respuestas para las distintas modalidades parecen desplazarse principalmente en un PC (por ejemplo, en la VPC la trayectoria táctil se desplaza más sobre el PC1 y la auditiva en el PC2).

Un diagrama que representa el sistema se encuentra en la figura 8.2. En este, el estado de la población es representado como una canica. Información suficiente para una modalidad o la otra es capaz de sacar a la canica de la cuenca inicial (que representa la decisión de “no hubo estímulo”), y colocarla en una de las cuencas correspondientes a cada modalidad. Visto desde los sistemas dinámicos, esto equivaldría a cruzar una separatriz gracias al input sensorial, como descrito en Carnevale et al., (2015), pero en este caso existen dos atractores posibles a los cuales cruzar, en lugar de uno.

En el periodo de *delay* empiezan a surgir diferencias entre la ANN y la VPC (Fig. 8.3). Como hemos mostrado en los análisis de neuronas individuales, la VPC pierde información sobre la respuesta que se va a dar en este periodo, lo cual podemos ver en las trayectorias, que se acercan una a la otra. Esto no ocurre en la ANN, ya que esta consiste en una sola unidad que no puede perder la información dado que esta misma tiene que producir la respuesta. En este periodo sus trayectorias parecen desplazarse con una rotación alrededor del atractor de no estímulo. Sin embargo, tanto la VPC como la ANN tienen la característica que la trayectoria de no estímulo no se desplaza como las de los estímulos en este espacio, si no que se queda donde inició.

Por último se tiene el periodo de respuesta, que es donde la ANN y la VPC parecen diferenciarse más. En la VPC, se observó que existe una respuesta ante el estímulo táctil (probe up) que se usa para indicarle al mono que de la respuesta. Esto causa que la trayectoria táctil se separe de las demás en el PC3. Fuera de eso, las trayectorias parecen seguir una respuesta estereotípica que no depende de la modalidad. Esto probablemente se deba a que la varianza temporal incrementa significativamente en este periodo, y aunque la varianza asociada a las distintas respuestas incrementa igualmente, el orden de la varianza temporal es mucho mayor. Por ello, es probable

que esta área se encargue de codificar el estímulo táctil que indica dar la respuesta y señalar a las otras cortezas frontales que se debe iniciar el movimiento.

Para la ANN, en cambio, las trayectorias se encuentran separadas en todo momento durante este periodo. Aunque parecen tener un desplazamiento congruente entre ellas. Cabe recalcar que, la ANN no vuelve a tener un ensayo tras terminar de dar la respuesta, sino que se inicia con otra semilla, a diferencia del modelo biológico obtenido de los datos del sujeto experimental. Esto puede provocar que la ANN no sea capaz de resolver la tarea si se le presenta otro ensayo después del que resolvió, a diferencia de la VPC. Por ello, el estado en el que termina la ANN no es necesariamente el mismo que tenía cuando inició. Esto, aunado a la manera distinta de indicar que se debe dar la respuesta, puede ser la causa de que las trayectorias difieran en este último periodo entre el modelo y la VPC.

Además de la proyección obtenida con PCA, se buscó realizar otra proyección con el motivo de tener una mejor visión de lo que ocurre en las redes. Para poder realizar dicha proyección, se utilizó GLM que tomará en cuenta las variables relevantes de la tarea. Comparando estas nuevas proyecciones con lo visto con PCA, podemos darnos una mejor idea del sistema dinámico que surge en la BDT.

8.4. GLM

Una de las formas de estudiar la codificación neuronal de los estímulos, es mediante regresiones lineales o multilineales. Para esto, se usa como variable regresora la clase o el valor de los estímulos, y se intenta predecir la actividad de cada neurona ajustando un peso tal que se disminuya el error de mínimos cuadrados. Sin embargo, estos tipos de regresiones tienen la desventaja que asumen un ruido normal en los datos.

Una manera más generalizada de la regresión son los GLM. Estos se asemejan a una regresión multilineal, pero no asumen una distribución normal en los datos. Además, existe una función de vínculo que relaciona la media de la variable dependiente con el valor de regresión. Y, al igual que con las regresiones lineales o multilineales, se puede normalizar el vector de los pesos de las variables de regresión y utilizarlo como eje de proyección.

Por estas razones, se buscó ajustar un GLM para las distintas etapas de la tarea (estímulo, *delay* y respuesta), para la VPC y la ANN. Esta métrica, a diferencia de PCA, además de tener información que podemos obtener mediante la proyección en los ejes regresores, se puede obtener información estudiando las combinaciones de estos.

Se tomó la tasa promedio para las ventanas de cada etapa como la variable dependiente. Los regresores utilizados fueron: la presencia o ausencia de los estímulos táctiles o auditivos (ausencia representada con un 0 y presencia con un 1), la amplitud normalizada de los estímulos táctiles o auditivos y un término de intercepto. Con esto, se tuvieron 4 regresores en total, más el término de

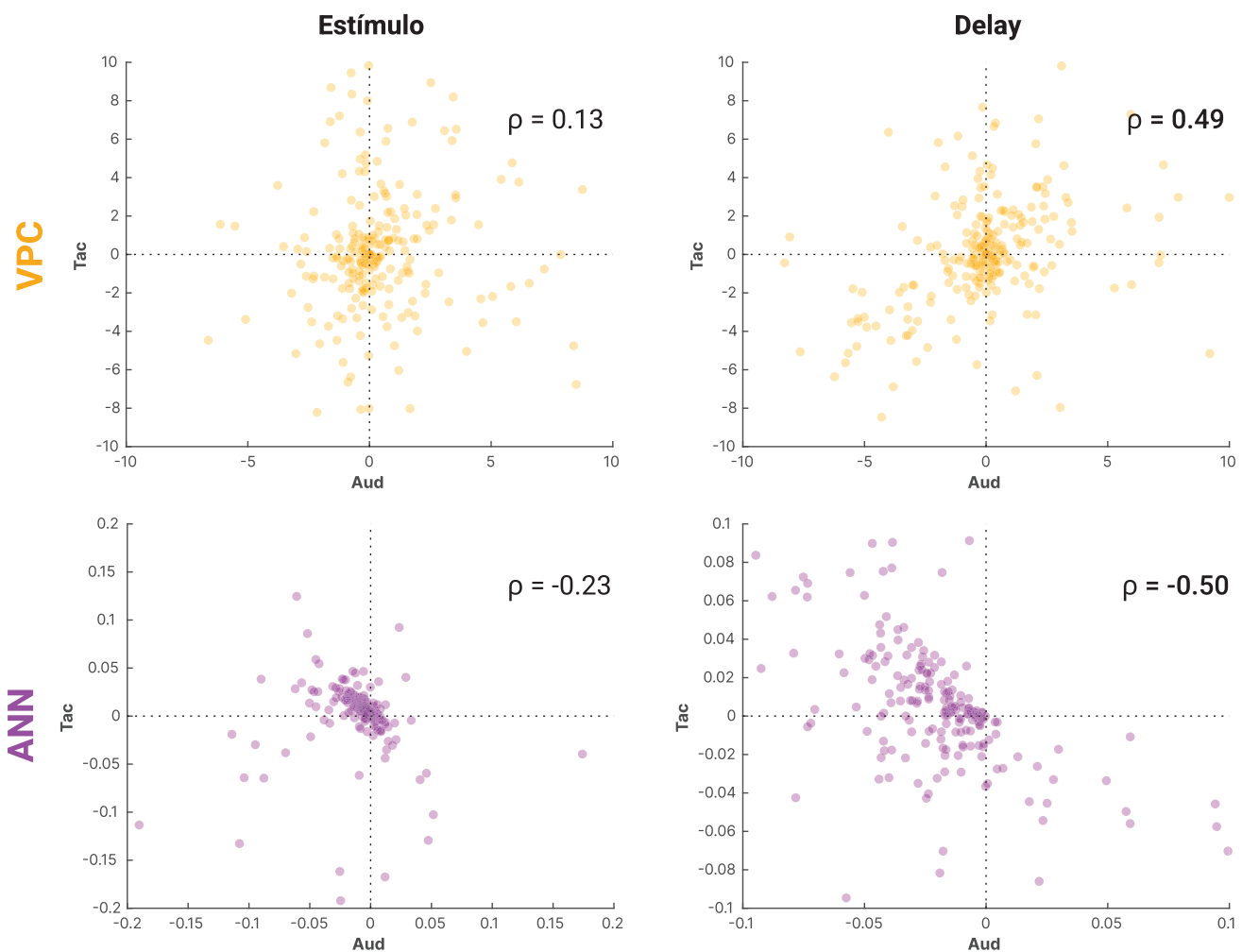


Figura 8.4. **Correlación de los pesos del GLM.** Se muestran los valores de los pesos para la VPC y la ANN en los periodos de estímulo y delay. Cada punto representa una neurona de la VPC o unidad de la ANN. Se muestra el valor de la correlación para ese eje (ρ), destacado en negritas si esa correlación es ≥ 0.4 . Tanto los gráficos mostrados como la correlación excluyen a los valores atípicos.

intercepto. Como la distribución de la tasa de disparo de las neuronas es una distribución de Poisson, se utilizó esta como distribución de ruido para el GLM. Además, se utilizó la función identidad como función de vínculo. Dada la complejidad de estos análisis, se realizaron únicamente con los datos de la VPC derecha del mono 32. Futuros estudios buscarán utilizar toda la base de datos.

Cada neurona contó con un total de 4 pesos para los 3 periodos de la tarea. Con el objetivo de estudiar si existe alguna correlación entre la manera de codificar una modalidad u otra, se obtuvo la correlación entre el valor del peso correspondiente al regresor auditivo y al táctil para los periodos del estímulo y del delay (Fig. 8.4). Para evitar sesgos en la correlación, se tomaron los percentiles 5-95 al momento de calcularla.

Podemos observar que tanto para la VPC como para la ANN, en el periodo de estímulo no parece existir correlación entre los regresores auditivos y táctiles. Esto lo podemos interpretar como: si una neurona tiene un valor alto para la presencia del estímulo táctil, esto no se correlaciona con un alto valor de su regresor de presencia auditiva.

En el periodo de delay, en cambio, sí existe una correlación moderada entre los regresores de presencia auditiva y táctil, tanto para la VPC como para la ANN. Esto se puede interpretar como si una neurona codifica de manera positiva los estímulos táctiles en este periodo, es probable que codifique de manera positiva igualmente los estímulos auditivos. En la ANN, en cambio, si una unidad codifica de manera positiva los estímulos táctiles, es probable que codifique de manera negativa los estímulos auditivos. En la ANN este mecanismo ayuda a que se mantengan separadas las trayectorias de las modalidades. En la VPC, en cambio, esto facilita que se junten y se pierda la información de la modalidad. Esto concuerda con los demás resultados obtenidos hasta ahora.

Con el GLM, se puede aplicar una reducción de dimensiones para visualizar los datos que nos da información complementaria a PCA. Entonces, para estudiar con más profundidad las dinámicas poblacionales, se normalizó el vector de los pesos de cada etapa y se proyectó la actividad correspondiente (Fig. 8.5). Se visualizó la proyección en el eje de presencia táctil contra auditiva para las 3 etapas de la tarea.

Para la VPC, en el periodo de estímulo se ven los dos atractores correspondientes a la modalidad, y el atractor de la decisión "no estímulo" que se queda donde inició. Esto es congruente con lo

observado con PCA. La trayectoria auditiva se desplaza principalmente en el eje auditivo, y viceversa con la táctil. En la red también se alcanzan a visualizar los 3 atractores. Sin embargo, tanto la trayectoria auditiva como la táctil se desplazan en ambos ejes. En el periodo de delay, al igual que con PCA, se observa como las trayectorias se acercan entre ellas para la VPC. Para la

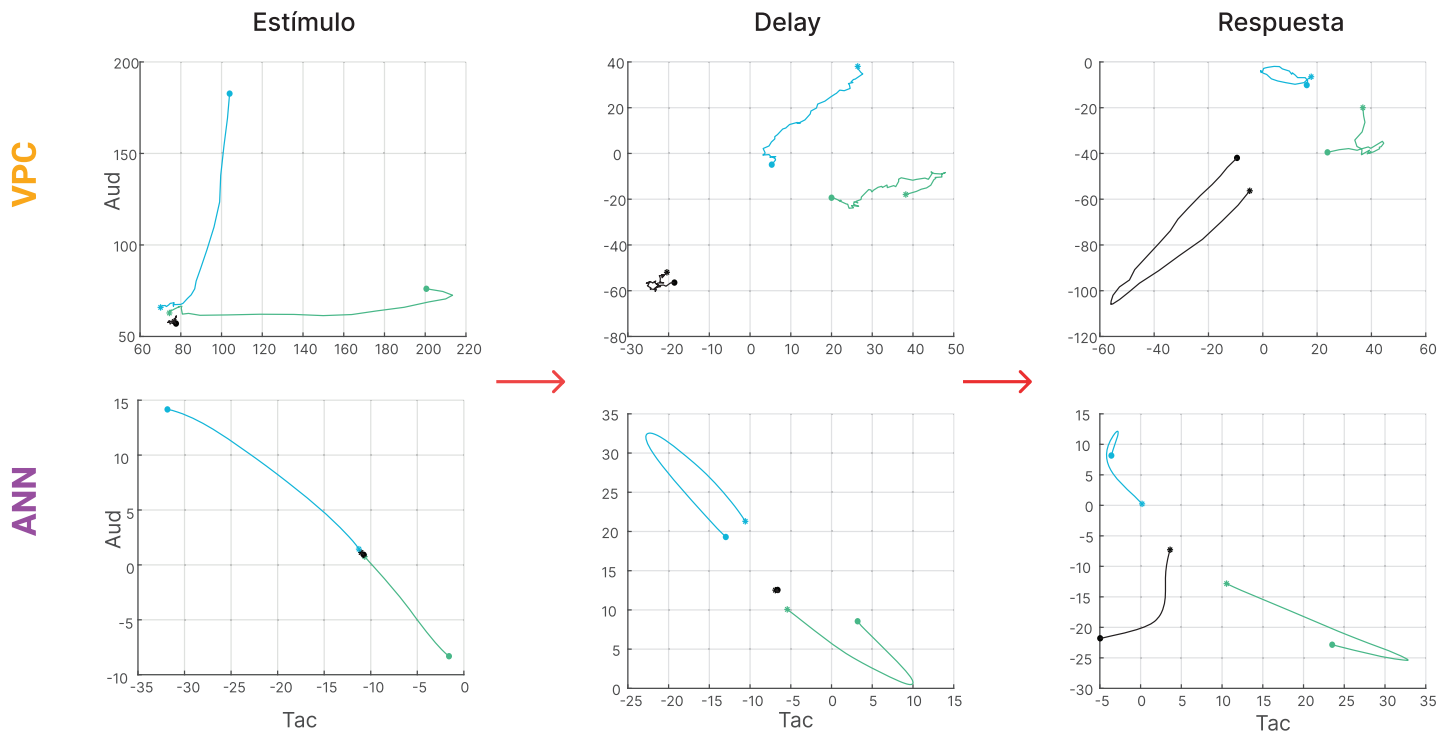


Figura 8.5. **Proyección en los ejes obtenidos con GLM.** Se ajustó un GLM con la actividad promedio de los distintos periodos de la tarea, con los parámetros predictores de: modalidad táctil, modalidad auditiva, amplitud táctil, amplitud auditiva, y un término de intercepto. Se muestran las proyecciones de la actividad para los respectivos periodos, para la VPC y la ANN. Los asteriscos representan el inicio de la trayectoria y los puntos el final. Las trayectorias corresponden a la actividad media de todas las clases (auditiva azul, táctil verde, y sin estímulo negra).

ANN, se observan trayectorias elípticas similares a las de PCA.

En el periodo de respuesta, sin embargo, se obtienen resultados que se ven distintos a los obtenidos con PCA para la VPC. Esto se debe probablemente a que en este periodo la varianza temporal es de una gran magnitud, y por ello PCA captura ésta más que la asociada a estímulos. Con GLM no se tiene este problema, por lo que las dinámicas asociadas a cada decisión se separan y se mantienen separadas, de una manera similar a como ocurre en la red. Además de mantenerse

separadas, las trayectorias no parecen tener mucha congruencia entre ellas, o mostrar algún patrón reconocible.

6.1. Discusión

Se analizó cómo la población de la VPC responde en la tarea de BDT y se comparó con el modelo de ANN. Se observó que en el periodo donde son más similares es en el de recepción del estímulo. En este periodo, se forman 3 atractores correspondientes a cada modalidad, y las redes se desplazan al adecuado conforme llega la información sensorial. Este resultado es congruente con lo descrito por Carnevale et al., (2015), siendo una extensión que tiene en cuenta múltiples modalidades

Otro punto importante es que el atractor de “sin estímulo” se encuentra en un punto cercano a donde inician las trayectorias. Esto implica que al no ser perturbada la red, la respuesta por “default” es la de no hubo estímulo. Relacionándolo con lo encontrado en el capítulo 4, el diseño temporal de la tarea para la ANN juega un rol importante aunque la tarea solo requiera información sensorial para resolverse, ya que es posible que este fenómeno surgiera porque la presentación del estímulo se da en una ventana aleatoria.

A pesar de la similitud en este periodo, en los periodos de memoria de decisión y de respuesta se encuentran dinámicas distintas entre la ANN y la VPC. Esto probablemente se deba a que como la ANN es un modelo de todo el cerebro y la VPC es solo un nodo en la red cortical. En estos periodos, es probable que la información más relevante para la tarea se procese en otras áreas corticales. A diferencia de la ANN, el cerebro humano no es una red interconectada que comunique a todas las neuronas de todas las zonas, sino que se encuentra organizado en áreas que tienen conexiones entre sí y forman una jerarquía cortical.

Existen modelos que toman esta propiedad para diseñar redes corticales. La conexión entre áreas juega un rol importante en el procesamiento de datos, teniendo mucha relevancia las conexiones retrógradas en la jerarquía (Joglekar et al., 2018). El procesamiento y la transmisión de datos en la jerarquía cortical pueden llegar a alterar la información, por ejemplo, siendo capaz de explicar la percepción u omisión de algunos estímulos (Van Vugt et al., 2018). A su vez, la comunicación entre las distintas áreas de la jerarquía podría darse mediante el uso de un subespacio de comunicación (Semedo et al., 2019) dentro del espacio de actividad de las áreas.

En las ANN, esto podría modelarse mediante capas o unidades que están altamente conectadas entre sí y con inputs comunes, representando las áreas, de manera que transmitan información a otro grupo de unidades en un subespacio de su actividad diferente al usado para procesar la información y teniendo además conexiones de retrogradadas entre ambos grupos. De esta manera, las dinámicas poblacionales de las capas iniciales podrían relacionarse más con las capas inferiores en la jerarquía cortical (S1, S2, e incluso VPC). Sin embargo, como el modelo usado aquí es un modelo de todo el cerebro, la similitud con la ANN se pierde en estos periodos.

Con la similitud de coseno se estudió la relación entre los distintos estados de las redes en distintos momentos de la tarea. Se encontró que se tienen cuadros de alta similitud en periodos similares entre la ANN y la VPC. Estos correspondían al periodo antes de la llegada de la información del estímulo, el periodo de estimulación, el de memoria de trabajo, y el de respuesta. Este último en el caso de la VPC se encontraba dividido en 2 cuadros, seguramente por la estimulación táctil usada para indicarle al mono que de su respuesta. Igualmente, como visto con los demás estudios, la ANN conserva la memoria de la decisión en el *delay* mientras que la VPC la va perdiendo.

¿Cómo hacer que las ANN se asemejen más a las redes biológicas?

Hemos visto que a pesar de presentar similitudes, estos modelos de ANN todavía presentan bastantes diferencias con las redes biológicas, por ejemplo la estudiada en este proyecto: la VPC. Surge entonces la pregunta de cómo hacer que las ANN tengan una mayor similitud con áreas individuales del cerebro.

Primero, uno de los enfoques a considerar es modificar las ANN para que su actividad pueda ser comparada con áreas inferiores en la jerarquía cortical, como la VPC. Como ya mencionado, con modificaciones a la arquitectura de la red se podría obtener este comportamiento. Por ejemplo, como visto por Yamins & DiCarlo, (2016), una red convolucional multicapa puede tener similitud entre sus distintas capas y las distintas áreas en la jerarquía visual.

Otro problema para abordar es que el aprendizaje por propagación hacia atrás no es biológicamente plausible. Para resolverlo, se han desarrollado otros métodos de aprendizaje para las ANN. Uno de ellos realiza esto mediante la modificación de solamente ciertas conexiones, las conexiones a

la última capa. Esto se logra con conexiones de esta capa que le den una retroalimentación a la red. Estas redes son conocidas como FORCE (Sussillo & Abbott, 2009).

Una de las maneras tenemos para aprender, o más bien, modificar las predicciones que tenemos de un estímulo con valencia para nosotros, es el error en la predicción del error. El RPE se puede observar en las respuestas de las neuronas de dopamina, si la recompensa que se da es de la magnitud esperada, las neuronas dopaminérgicas no cambian su tasa. En cambio, si la recompensa es mayor, existe un aumento en la tasa, y viceversa. Este mecanismo básico podría ser útil para optimizar el comportamiento de una red de manera que lleve a una mayor recompensa. Existen métodos de aprendizaje para las ANN que emulan esta búsqueda de una recompensa que tienen los animales, llamados métodos de aprendizaje por reforzamiento (Yang & Xiao, 2020).

El RPE es un candidato para su implementación en las ANN, como posible método de retroalimentación a la red y de aprendizaje. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el RPE no es calculado de la misma manera en todas las neuronas dopaminérgicas. El RPE es calculado como una distribución de probabilidad a través de distintas neuronas dopaminérgicas (Dabney et al., 2020). Además, estas neuronas dopaminérgicas pueden jugar también un rol en el procesamiento de la información, por ejemplo, el procesamiento temporal (Soares et al., 2016). En otras palabras, existe una alteración en la percepción temporal según el valor emocional que tengamos en una situación, comúnmente expresado como “el tiempo vuela cuando te diviertes”. Esto nos da una intuición de que las conexiones entre las unidades de dopamina, además de ayudar al aprendizaje, deberían tener cierta capacidad de alterar el procesamiento de cierta información en el resto de la red.

Los individuos son capaces de realizar un gran número de tareas sin olvidar necesariamente lo que se aprendió en tareas previas. Replicar esta capacidad resulta complicado en las ANN, debido a un fenómeno conocido como olvido catastrófico. Este se describe como la pérdida de la capacidad que tenía una red para realizar una tarea al ser entrenada para resolver otra. Sin embargo, se han implementado métodos para combatirlo, logrando que las ANN sean capaces de realizar un gran número de tareas (Yang et al., 2019). Uno de estos métodos implica identificar un subgrupo de conexiones que son importantes para la resolución de una tarea, y penalizar su cambio a la hora de entrenar para una tarea nueva. Si se busca que una ANN pueda llevar a cabo varias tareas, o tareas

con distintas variaciones, se deben de tomar en cuenta estos métodos que previenen el olvido catastrófico. En el caso de la BDT, surge la pregunta de si una ANN capaz de realizar todas las variaciones, como el mono lo hace, se asemeje más a sus contrapartes biológicas.

Comúnmente, las ANN se suelen modelar con sólo un tipo de nodo. Sin embargo, se sabe que existen varios tipos de neuronas en la corteza, y estas pueden influenciar el procesamiento de una red (Serrano et al., 2020). Además, estas neuronas tienen una alta variedad en su transcriptómica y su fenotipo morfo-eléctrico (Scala et al., 2020), lo que hace que procesen la información de manera desigual. En las ANN, esto se podría emular teniendo ligeras variaciones en las propiedades de los nodos, como en su función de activación. Además de unidades excitatorias en el cerebro se encuentran también neuronas inhibitorias. Las neuronas inhibitorias son esenciales para producir diversos procesos en las redes neuronales, como la memoria (Mongillo et al., 2018). Existen ya ANN que cuentan con unidades excitatorias e inhibitorias, y que además siguen la ley de Dale, conocidas como redes excitatorias-inhibitorias (Yang & Xiao, 2020). Sin embargo, podrían añadirse parámetros a la arquitectura de la red que simulen la variedad de unidades con distintas características morfo-eléctricas en las redes reales, para cada tipo de unidad excitatoria o inhibitoria.

Los sesgos perceptuales pueden ser útiles para estudiar y modelar la manera en la que las redes biológicas procesan la información. Un modelo correcto de las redes reales que sea capaz de hacer tareas que nosotros podemos realizar, también debería tener los mismos sesgos que presentamos nosotros. Sin embargo, en las ANN, conseguir esto suele ser una tarea complicada, y se suele dar el caso que aunque las ANN tengan un desempeño similar al organismo, no presentan los mismos errores (Yang & Xiao, 2020). Uno de los sesgos más vistos en muchas tareas es el bias de contracción, que suele representar la contracción a la media que se le da a un estímulo tras almacenarlo en la memoria de trabajo. Esto se debe a la influencia que tiene la historia previa sobre el procesamiento en el ensayo actual, y puede tener circuitos o redes encargados de utilizar esta información e influenciar la percepción (Akrami et al., 2018). Entonces, se podría modelar este sesgo en una red teniendo unidades que lleven información de la distribución prior y que usen esa información para influenciar la codificación de los estímulos en la memoria de trabajo.

La actividad de las unidades en una ANN generalmente se suele relacionar con la tasa de disparo de una neurona en una red real. Sin embargo, se ha visto que puede existir una relación entre el potencial de membrana y la tasa, siendo el potencial capaz de codificar algunos parámetros de la tarea, similar a la tasa (Inagaki et al., 2019). Por lo que la actividad en las ANN podría usarse también para representar otro tipo de parámetros de las neuronas. La actividad de estas unidades puede converger en un atractor en cierto momento de la tarea. El tipo de atractor varía según la tarea.

En una tarea de decisión binaria, se ha encontrado que las redes reales utilizan múltiples atractores discretos, viéndose esto con la capacidad que tiene la tasa de converger a otro atractor al ser perturbada. Este cambio se relaciona al mismo tiempo con la decisión que toma el animal (Inagaki et al., 2019). En otra tarea en la que utilizan estímulos en los que se varía el ángulo que forman con respecto a un punto fijo, se vio que el atractor que sigue la población es un atractor en forma de anillo. La codificación poblacional tiene una gran importancia para entender el procesamiento de la información en el cerebro. Con las millones de neuronas que existen es improbable que el procesamiento individual de cada unidad sea relevante para explicar toda la conducta a la que puede dar lugar el cerebro, como es descrito por la teoría de Hopfield (Barak & Krakauer, 2021). Por ello, las comparaciones que se deben hacer con estos modelos deben de ser al nivel de la población y no al nivel de neuronas individuales, al menos hasta que las unidades de la red no modelen los procesos más relevantes, y en su mayoría complejos, que tienen las neuronas.

Todavía queda mucho por hacer para poder hacer de las ANN un modelo general del cerebro. Sin embargo, en el estado en el que se encuentran estos modelos, podemos ver bastantes similitudes con las redes biológicas al momento de resolver tareas conductuales, como visto en la literatura, y como encontrado en este proyecto.

9. Conclusiones

Se encontró que la VPC tiene un rol de integración bimodal en la BDT. Igualmente, se cumplió la hipótesis principal que dice que la VPC presenta codificación de ambas modalidades en esta tarea.

Se logró validar y entrenar un modelo de ANN utilizado previamente en la literatura para resolver la BDT, y se logró comparar con la VPC.

Igualmente, se logró realizar el preprocesamiento de los datos de la VPC y realizar la clasificación de espigas para obtener un total de 919 neuronas. Con estos datos y este modelo, se estudió la tarea de BDT.

Entre los principales hallazgos, se encontró que en la VPC 250 ms después de presentar el estímulo surgen neuronas con codificación auditiva y/o táctil. En la población, esto se ve como la convergencia a uno de tres atractores, uno para cada modalidad y uno para representar la falta de estímulo. La codificación alcanza su punto máximo en este periodo hasta llegar al periodo de memoria de decisión.

En este periodo, las dinámicas principales son ortogonales al periodo de estimulación; y la varianza asociada a los estímulos disminuye. Esto, acompañado con una disminución en la proporción de neuronas que codifican y un acercamiento de las trayectorias de las distintas condiciones nos lleva a pensar que esta área no desempeña un papel tan relevante en este periodo. La información relevante para la tarea puede estar siendo codificada en otras áreas superiores en la jerarquía cortical.

En el periodo de respuesta las dinámicas se vuelven a ser ortogonales a los otros periodos. Existe un gran incremento en la varianza temporal, independientemente del estímulo presentado. Además, se observa una alza en la codificación. Con estos resultados podemos decir que la VPC juega un rol en este periodo, ya sea relacionado a la ejecución de la respuesta o incluso a la retroalimentación de esta.

Con respecto a la ANN entrenada para resolver la BDT, se observó la mayor similitud con la VPC en el periodo de estimulación. Esto es, la presencia de 3 atractores según la condición de la tarea.

A pesar de tener una codificación ortogonal similar a la VPC en los otros periodos, tanto la memoria de decisión como la ejecución se diferencian de la VPC. Esto puede deberse a varios factores, principalmente que la ANN es un modelo de todo el cerebro y la baja de la codificación en la memoria de decisión no sería conveniente para la ANN. Futuros estudios podrían enfocarse en comparar la ANN con otras áreas, como la corteza dorsal premotora, que poseen información de la tarea durante la memoria de decisión.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Román Rossi Pool por su tutoría y guía durante todo este proyecto de tesis. Igualmente, agradezco al M.Sc. Sergio Parra Sánchez, al Dr. Lucas Bayones, al Lic. Gabriel Díaz de León y al Lic. Sebastián Pujalte Ojeda por su asesoría.

Por el registro de los datos, diseño de la tarea cognitiva y entrenamiento de los monos, agradezco a el Dr. Ranulfo Romo Trujillo, el Dr. José Vergara, la Dra. Natsuko Rivera Yoshida, el Dr. Antonio Zainos, el Dr. Manuel Álvarez y el Ing. Héctor Díaz.

Por su apoyo incondicional durante la realización de este proyecto, agradezco a Aidee García, a José Cuellar, a María José García, a María del Pilar Ortega y a Nala Patricia Ortega.

10. Referencias

1. Akrami, A., Kopec, C. D., Diamond, M. E., & Brody, C. D. (2018). Posterior parietal cortex represents sensory history and mediates its effects on behaviour. *Nature*, 554(7692), 368–372. <https://doi.org/10.1038/nature25510>
2. Anumanchipalli, G. K., Chartier, J., & Chang, E. F. (2019). Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences. *Nature*, 568(7753), 493–498. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1119-1>
3. Barack, D. L., & Krakauer, J. W. (2021). Two views on the cognitive brain. *Nature Reviews Neuroscience*. *Nature Research*. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00448-6>
4. Bi, Z., & Zhou, C. (2020). Understanding the computation of time using neural network models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(19), 10530–10540. <https://doi.org/10.1073/pnas.1921609117>
5. Campello, R. J. G. B., Moulavi, D., & Sander, J. (2013). Density-based clustering based on hierarchical density estimates. In *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* (Vol. 7819 LNAI, pp. 160–172). https://doi.org/10.1007/978-3-642-37456-2_14
6. Carnevale, F., deLafuente, V., Romo, R., Barak, O., & Parga, N. (2015). Dynamic Control of Response Criterion in Premotor Cortex during Perceptual Detection under Temporal Uncertainty. *Neuron*, 86(4), 1067–1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.04.014>
7. Carrillo-Reid, L., Han, S., Yang, W., Akrouh, A., & Yuste, R. (2019). Controlling Visually Guided Behavior by Holographic Recalling of Cortical Ensembles. *Cell*, 178(2), 447-457.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.045>
8. Chaisangmongkon, W., Swaminathan, S. K., Freedman, D. J., & Wang, X.-J. (2017). Computing by Robust Transience: How the Fronto-Parietal Network Performs Sequential,

Category-Based Decisions. *Neuron*, 93(6), 1504–1517.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.002>

9. Dabney, W., Kurth-Nelson, Z., Uchida, N., Starkweather, C. K., Hassabis, D., Munos, R., & Botvinick, M. (2020). A distributional code for value in dopamine-based reinforcement learning. *Nature*, 577(7792), 671–675. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1924-6>
10. De Lafuente, V., & Romo, R. (2005). Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1698–1703. <https://doi.org/10.1038/nn1587>
11. Deco, G., Pérez-Sanagustín, M., De Lafuente, V., & Romo, R. (2007). Perceptual detection as a dynamical bistability phenomenon: A neurocomputational correlate of sensation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(50), 20073–20077. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709794104>
12. Gámez, J., Mendoza, G., Prado, L., Betancourt, A., & Merchant, H. (2019). The amplitude in periodic neural state trajectories underlies the tempo of rhythmic tapping. *PLoS Biology*, 17(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000054>
13. Inagaki, H. K., Fontolan, L., Romani, S., & Svoboda, K. (2019). Discrete attractor dynamics underlies persistent activity in the frontal cortex. *Nature*, 566(7743), 212–217. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0919-7>
14. Jazayeri, M., & Ostojic, S. (2021, October 1). Interpreting neural computations by examining intrinsic and embedding dimensionality of neural activity. *Current Opinion in Neurobiology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.08.002>
15. Joglekar, M. R., Mejias, J. F., Yang, G. R., & Wang, X. J. (2018). Inter-areal Balanced Amplification Enhances Signal Propagation in a Large-Scale Circuit Model of the Primate Cortex. *Neuron*, 98(1), 222-234.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.031>
16. Kaufman, M. T., Churchland, M. M., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2014). Cortical activity in the null space: Permitting preparation without movement. *Nature Neuroscience*, 17(3), 440–448. <https://doi.org/10.1038/nn.3643>

17. Kaufman, M. T., Churchland, M. M., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2014). Cortical activity in the null space: Permitting preparation without movement. *Nature Neuroscience*, 17(3), 440–448. <https://doi.org/10.1038/nn.3643>
18. Laje, R., & Buonomano, D. V. (2013). Robust timing and motor patterns by taming chaos in recurrent neural networks. *Nature Neuroscience*, 16(7), 925–933. <https://doi.org/10.1038/nn.3405>
19. Latimer, K. W., Yates, J. L., Meister, M. L. R., Huk, A. C., & Pillow, J. W. (2015). Single-trial spike trains in parietal cortex reveal discrete steps during decision-making. *Science*, 349(6244), 184–187. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4056>
20. Lemus, L., Hernández, A., & Romo, R. (2009). Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(34), 14640–14645. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907505106>
21. Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. V., & Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, 503(7474), 78–84. <https://doi.org/10.1038/nature12742>
22. McInnes, L., Healy, J., Saul, N., & Großberger, L. (2018). UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *Journal of Open Source Software*, 3(29), 861. <https://doi.org/10.21105/joss.00861>
23. Mongillo, G., Rumpel, S., & Loewenstein, Y. (2018). Inhibitory connectivity defines the realm of excitatory plasticity. *Nature Neuroscience*, 21(10), 1463–1470. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0226-x>
24. Remington, E. D., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible Sensorimotor Computations through Rapid Reconfiguration of Cortical Dynamics. *Neuron*, 98(5), 1005-1019.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.020>
25. Romo, R., & Rossi-Pool, R. (2020, January 8). Turning Touch into Perception. *Neuron*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.033>

26. Romo, R., Hernández, A., & Zainos, A. (2004). Neuronal Correlates of a Perceptual Decision in Ventral Premotor Cortex. *Neuron*, 41(1), 165–173. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00817-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00817-1)
27. Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Zizumbo, J., Vergara, J., & Romo, R. (2017). Decoding a Decision Process in the Neuronal Population of Dorsal Premotor Cortex. *Neuron*, 96(6), 1432-1446.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.023>
28. Rossi-Pool, R., Zizumbo, J., Alvarez, M., Vergara, J., Zainos, A., & Romo, R. (2019). Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(15), 7523–7532. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820474116>
29. S. Parra, et al., Hierarchical unimodal processing within the primary somatosensory cortex during a bimodal detection task. bioRxiv, 2022.08.12.503802 (2022).
30. Scala, F., Kobak, D., Bernabucci, M., Bernaerts, Y., Cadwell, C. R., Castro, J. R., ... Tolias, A. S. (2020). Phenotypic variation of transcriptomic cell types in mouse motor cortex. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2907-3>
31. Semedo, J. D., Zandvakili, A., Machens, C. K., Yu, B. M., & Kohn, A. (2019). Cortical Areas Interact through a Communication Subspace. *Neuron*, 102(1), 249-259.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.026>
32. Serrano-Reyes, M., García-Vilchis, B., Reyes-Chapero, R., Cáceres-Chávez, V. A., Tapia, D., Galarraga, E., & Bargas, J. (2020). Spontaneous Activity of Neuronal Ensembles in Mouse Motor Cortex: Changes after GABAergic Blockade. *Neuroscience*, 446, 304–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.08.025>
33. Sheahan, H., Luyckx, F., Nelli, S., Teupe, C., & Summerfield, C. (2021). Neural state space alignment for magnitude generalization in humans and recurrent networks. *Neuron*, 109(7), 1214-1226.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.02.004>
34. Soares, S., Atallah, B. V., & Paton, J. J. (2016). Midbrain dopamine neurons control judgment of time. *Science*, 354(6317), 1273–1277. <https://doi.org/10.1126/science.aah5234>

35. Sussillo, D., & Abbott, L. F. (2009). Generating Coherent Patterns of Activity from Chaotic Neural Networks. *Neuron*, 63(4), 544–557. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.018>
36. Sussillo, D., & Barak, O. (2013). Opening the black box: Low-dimensional dynamics in high-dimensional recurrent neural networks. *Neural Computation*, 25(3), 626–649. https://doi.org/10.1162/NECO_a_00409
37. Trautmann, E. M., Stavisky, S. D., Lahiri, S., Ames, K. C., Kaufman, M. T., O’Shea, D. J., ... Shenoy, K. V. (2019). Accurate Estimation of Neural Population Dynamics without Spike Sorting. *Neuron*, 103(2), 292–308.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.003>
38. Van Vugt, B., Dagnino, B., Vartak, D., Safaai, H., Panzeri, S., Dehaene, S., & Roelfsema, P. R. (2018). The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex. *Science*, 360(6388), 537–542. <https://doi.org/10.1126/science.aar7186>
39. Willett, F. R., Avansino, D. T., Hochberg, L. R., Henderson, J. M., & Shenoy, K. V. (2021). High-performance brain-to-text communication via handwriting. *Nature*, 593(7858), 249–254. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03506-2>
40. Yamins, D. L. K., & DiCarlo, J. J. (2016, February 23). Using goal-driven deep learning models to understand sensory cortex. *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4244>
41. Yang, G. R., & Wang, X. J. (2020, September 23). Artificial Neural Networks for Neuroscientists: A Primer. *Neuron*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.005>
42. Yang, G. R., Joglekar, M. R., Song, H. F., Newsome, W. T., & Wang, X. J. (2019). Task representations in neural networks trained to perform many cognitive tasks. *Nature Neuroscience*, 22(2), 297–306. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0310-2>