

Tesis Doctoral

Rol de la corteza prefrontal y el área tegmental ventral en la toma de decisiones

Mininni, Camilo Juan

2016-03-08

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Mininni, Camilo Juan. (2016-03-08). Rol de la corteza prefrontal y el área tegmental ventral en la toma de decisiones. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Cita tipo Chicago:

Mininni, Camilo Juan. "Rol de la corteza prefrontal y el área tegmental ventral en la toma de decisiones". Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2016-03-08.

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Rol de la corteza prefrontal y el área tegmental ventral en la toma de decisiones

Tesis presentada para optar al título de Doctor de la Universidad de Buenos Aires en el área Ciencias Biológicas

Camilo Juan Mininni

Director de tesis: B. Silvano Zanutto

Consejero de estudios: Arturo Romano

Lugar de trabajo: Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME - CONICET)

Buenos Aires, 2015

Fecha de defensa: 8 de marzo de 2016

Rol de la corteza prefrontal y el área tegmental ventral en la toma de decisiones

Resumen:

La corteza prefrontal (CPF) y el área tegmental ventral (ATV) son regiones cerebrales clave dentro del circuito neuronal del refuerzo. La CPF integra información multisensorial e información relacionada sobre recompensas y orquesta la conducta a través de sus conexiones con estructuras motoras. Por otro lado, el ATV codifica información acerca de recompensas y estímulos condicionados, y ejerce efectos modulatorios sobre la CPF que permiten la correcta ejecución de numerosas tareas cognitivas. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la interacción CPF-ATV no han sido esclarecidos. En la presente tesis se estudió el rol que desempeñan la CPF y el ATV en la codificación de estímulos condicionados, en el contexto de una toma de decisión. Para ello se registraron simultáneamente poblaciones de neuronas de CPF y ATV de ratas mientras realizaban una discriminación auditiva en un paradigma GO/NOGO. Las neuronas de CPF y ATV aumentaron su tasa de disparo preferencialmente durante la presentación de los estímulos sonoros asociados con la recompensa. En el ATV se encontró una subpoblación de neuronas que responden de manera rápida y transitoria durante el inicio del estímulo, y otra subpoblación de respuesta más lenta y persistente, que codifica la respuesta conductual elegida. Por otro lado, las neuronas de CPF incrementaron tanto su capacidad máxima de codificar información (CI), como la información sobre la clase del estímulo presentado. El aumento en CI ocurrió de manera eficiente, y tanto la CI como la eficiencia del aumento fueron directamente proporcionales a la tasa de disparo del ATV. Lo observado es explicado en términos de un modelo computacional en donde el aumento eficiente de CI en la CPF ocurre debido a dos factores: un aumento en la tasa de disparo ocasionada por el estímulo condicionado, y una decorrelación inducida por el disparo de las neuronas del ATV. Los resultados obtenidos demuestran que la interacción CPF-ATV instancia mecanismos que permiten la codificación eficiente de información relevante en la actividad ruidosa de las poblaciones de neuronas.

Palabras clave: corteza prefrontal, área tegmental ventral, codificación de información, circuito del refuerzo

Role of the prefrontal cortex and ventral tegmental area in decision making

Abstract:

The prefrontal cortex (PFC) and ventral tegmental area (VTA) are key brain regions within the neural circuit of reward. The PFC integrates multisensory and reward-related information, and orchestrate behavior through its connections with motor structures. On the other hand, the VTA conveys information about reward and conditioned stimuli, and exerts modulatory effects onto the PFC, enabling the proper execution of several cognitive functions. Nevertheless, the underlying mechanisms behind the PFC-VTA interaction have not been elucidated. In this work I studied the role carried by the PFC and VTA during conditioned stimuli coding in decision making context. To that end, neural populations from PFC and VTA were recorded simultaneously in rats performing in a sound discrimination task under a GO/NOGO paradigm. Neurons from PFC and VTA increased their firing rate preferentially during presentation of reward-associated stimuli. In VTA a subpopulation of neurons displayed a fast and transient response during stimuli onset, while another subpopulation displayed a slower, persistent response related to the selected behavioral response. On the other hand, PFC neurons increased both their maximum information coding capacity (IC) and the information conveyed about the identity of the conditioned stimulus. The growth in IC occurred in an efficient way, and both IC and the efficiency in IC growth were proportional to the VTA firing rate. These results are explained in terms of a computational model where efficient IC growth occurs as the result of two factors: an increase in firing rate due to the presentation of the conditioned stimuli, and a decorrelation induced by the firing of VTA neurons. These results demonstrate that the PFC-VTA interaction instantiate mechanisms that enable the efficient coding of relevant information in the noise activity of neuron populations.

Key words: prefrontal cortex, ventral tegmental area, information coding, neural circuit of reward

Agradecimientos:

A Silvano Zanutto

A Sergio Lew

A mis compañeros de laboratorio

A IBYME-CONICET

A IIBM-FIUBA

Índice:

INTRODUCCIÓN GENERAL	7
DESCRIPCIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL DE LA CPF	7
DESCRIPCIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL DEL ATV	16
CONEXIONES E INTERACCIÓN ENTRE CPF Y ATV	20
OBJETIVOS	26
ORGANIZACIÓN DE LOS RESULTADOS	27
CAPÍTULO I	28
INTRODUCCIÓN	29
RESULTADOS	31
ANÁLISIS DE LA CODIFICACIÓN POR TASA DE DISPARO EN CPF Y ATV	31
DESCOMPOSICIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL ATV EN LAS COMPONENTES TONO Y RESPUESTA	41
DISCUSIÓN	43
CAPÍTULO II	48
INTRODUCCIÓN	49
RESULTADOS	52
INFORMACIÓN CONTENIDA EN LA VARIABILIDAD DEL DISPARO DE NEURONAS DE CPF	52
EFICIENCIA EN EL PROCESO DE AUMENTO DE LA CAPACIDAD DE INFORMACIÓN	59
EFECTO DE LA ACTIVIDAD DEL ATV SOBRE LA CAPACIDAD DE INFORMACIÓN EN CPF	64
EFECTO DE LA ACTIVIDAD DEL ATV SOBRE LA CPF EN RATAS ANESTESIADAS	68
DISCUSIÓN	70
CAPÍTULO 3	74
RESULTADOS	75
ANÁLISIS DEL MODELO BINARIO EN RELACIÓN A LA ENTROPÍA Y EFICIENCIA	75
MODELO PROBABILÍSTICO DE DOS NEURONAS CON ENTRADAS EXTERNAS Y ENTRADAS RECÍPROCAS	78
MODELO LEAKY INTEGRATE-AND-FIRE DE DOS NEURONAS CON ENTRADAS EXTERNAS Y ENTRADAS RECÍPROCAS	84
DISCUSIÓN	90
CONCLUSIONES	94
MATERIALES Y MÉTODOS	95
PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES	95
ANIMALES	95

HANDLING DE LOS ANIMALES PREVIO A LA CIRUGÍA.....	95
DISPOSITIVO DE SUJECIÓN.....	95
CIRUGÍA.....	96
ELECTRODOS Y ADQUISICIÓN DE DATOS.....	96
HABITUACIÓN A LA SUJECIÓN	97
ENTRENAMIENTO	97
TAREA DE DISCRIMINACIÓN.....	97
REGISTROS CON TETRODOS EN ANIMALES ANESTESIADOS.....	98
HISTOLOGÍA	98
ANÁLISIS DE LOS DATOS	99
<i>Métodos Capítulo 1</i>	99
Detección de disparos y clustering	99
Análisis discriminante cuadrático.....	100
Descomposición de la actividad poblacional en términos de variables relevantes de la tarea	100
<i>Métodos Capítulo 2</i>	102
El modelo binario de actividad neuronal	102
Estimación de la correlación y la entropía	102
Determinación del tamaño de ventana	103
Análisis del rol de las interacciones de a pares entre neuronas en los cambios en la entropía y la eficiencia	104
El rol de ATV como modulador de la entropía y eficiencia en CPF	105
La relación entre entropía de CPF y actividad de ATV en animales anestesiados	106
<i>Métodos Capítulo 3</i>	106
Modelos para explicar cambios en entropía y eficiencia	106
Modelo probabilístico.....	107
Modelo leaky Integrate-and-Fire (LIF)	108
BIBLIOGRAFÍA	110

Introducción General

En el curso de la evolución los animales han adquirido caracteres adaptativos que aumentan su supervivencia y capacidad para dejar descendencia. Entre ellos, los caracteres conductuales permiten a los animales responder rápidamente a depredadores, cazar, protegerse de condiciones ambientales adversas, conseguir parejas reproductivas, entre otras muchas funciones. A través del aprendizaje la conducta del animal cambia de manera adaptativa, permitiéndole ajustarse a las transformaciones del entorno. Todos estos atributos son propiedades emergentes del sistema nervioso.

La capacidad de adaptación a entornos cambiantes requiere integrar información proveniente de distintas modalidades sensoriales, así como también información del estado interno del animal vinculado con necesidades fisiológicas y con experiencias previas. La información integrada y procesada es usada para orquestar la conducta futura. Finalmente, el organismo debe ser capaz de evaluar el efecto causado por las respuestas ejecutadas, en relación a las necesidades fisiológicas. La evaluación del desempeño permite reconfigurar el sistema, de modo que el proceso de selección de respuestas sea optimizado.

En este contexto, la corteza prefrontal (CPF) del cerebro de los mamíferos es considerada una región cerebral clave en la integración de información sensorial y del estado interno del animal, mientras que el área tegmental ventral (ATV) es parte fundamental del sistema de refuerzo, transmitiendo a la CPF información acerca del valor de la respuesta ejecutada.

Descripción anatómica y funcional de la CPF

La CPF es la región más anterior del neocortex. Más específicamente ha sido definida como la corteza frontal granular, y también como la corteza que conecta con el núcleo mediodorsal del tálamo, siendo esta última una definición anatómica aplicable tanto a ratas como a primates (T M Preuss & Goldman-Rakic, 1991; Todd M. Preuss, 1995;

Uylings, Groenewegen, & Kolb, 2003). La CPF de ratas ha sido dividida en las regiones medial (CPFm), ventral (CPFv), ventral medial (CPFvm), y lateral (CPFli). A su vez, la corteza prefrontal medial (CPFm) puede ser dividida en región medial precentral, cingulada anterior, prelímbica e infralímbica (Kesner & Churchwell, 2011; Öngür & Price, 2000).

Las subregiones de la CPF de ratas pueden homologarse a las subregiones de monos y humanos, basándose en similitudes en la citoarquitectura, en los patrones de aferencias y eferencias, así como en los perfiles electrofisiológicos observados durante diversas tareas cognitivas, y efectos conductuales debido a lesiones región específicas. De esta forma, la CPFd de ratas tiene su homóloga en las áreas 6 y 24 de Brodman; la CPFvm equivale a las áreas 32 (corteza prelímbica) y 25 (corteza infralímbica), y la CPFv corresponde al área 11 (Kesner & Churchwell, 2011).

La CPF conecta de manera recíproca con numerosas regiones cerebrales (Fig. 1). La información sensorial proveniente de las cortezas sensoriales secundarias y áreas asociativas converge en la corteza orbital caudal y lateral. Por otro lado la corteza orbital y medial recibe conexiones directas del sistema límbico: del hipotálamo y la amígdala, integrando así información relativa al estado motivacional del animal, y del hipocampo, área crítica para la formación de memorias de largo término (Öngür & Price, 2000; Miller & Cohen, 2001). A su vez, la CPFm proyecta a estructuras motoras: a subregiones de los ganglios basales tales como la parte medial del núcleo caudado y la parte ventral del putamen. Estas áreas proyectan a su vez al núcleo talámico mediodorsal, el cual proyecta nuevamente hacia la CPF. La CPFm conecta también con el área motora suplementaria, la corteza premotora, el cerebelo y el culículo superior. En general, se postula que las regiones dorsales de la CPFm (área precentral medial, cingulado dorsal anterior y la región dorsal de la corteza prelímbica) están preferentemente asociadas a organizar secuencias de respuestas conductuales, mientras que las regiones ventrales de la CPFm (región ventral de la corteza prelímbica, corteza infralímbica y corteza orbital medial) estarían más vinculadas a la flexibilidad conductual requerida en adoptar nuevas estrategias, y en la integración de

información sobre el estado interno e información del entorno, necesaria para guiar la conducta (Euston, Gruber, & McNaughton, 2012; Heidbreder & Groenewegen, 2003).

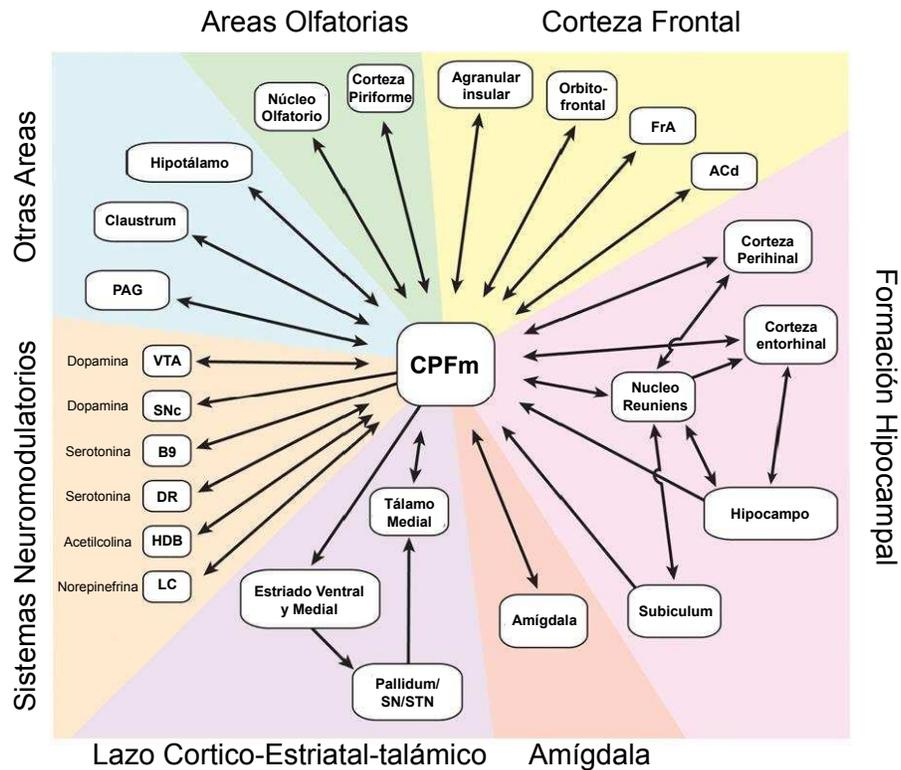


Figura 1. Conexiones entrantes y salientes de la CPF. Se muestran las conexiones de mayor densidad de entrada y salida a la CPFm. La CPFm se conecta de manera recíproca con numerosos sistemas neuromodulatorios: el ATV, el rafe dorsal, y el locus coeruleus. Además, conecta recíprocamente con la amígdala, hipocampo e hipotálamo, y unilateralmente con el estriado dorsal y ventromedial. La CPFdm y CPFvm poseen un perfil de conectividad similar, aunque la CPFdm presenta conexiones más densas con áreas motoras y premotoras, y menos densas con centros emocionales y autonómicos. Abreviaturas: ACd, cíngulo dorsal anterior; B9, células serotoninérgicas B9, DR, rafe dorsal. FrA, corteza asociativa frontal; HDB, extremidad horizontal de la banda diagonal de Broca; LC, locus coeruleus; PAG, sustancia gris periacueductal; SN, sustancia nigra; STN, núcleo subtalámico; VTA, área tegmental ventral. Adaptado de Euston et al. 2012.

En base a la evidencia anatómica y funcional se ha propuesto que la CPF integra información que recibe de sus áreas aferentes de manera que, en función de la información del entorno y el estado interno del sistema, la CPF inicia una respuesta conductual determinada, adecuada para la obtención de una meta (Miller & Cohen, 2001).

Una porción considerable de los estudios sobre la CPF han sido enfocados a su rol en el control ejecutivo, el cual se define como la selección, monitoreo y control de procesos cognitivos. Se ha propuesto que la CPF se encarga de al menos 4 componentes del control cognitivo(Shimamura, 2000):

- Selección de información, por medio de mecanismos que fijan la atención a determinados estímulos externos o representaciones internas.
- Mantenimiento de la información en memoria de corto término luego de que esta haya sido seleccionada
- Actualización y manipulación de la información mantenida
- Re-enrutamiento, referido a la capacidad de cambiar entre conjuntos de posibles procesos cognitivos.

El rol de la CPF en el proceso de selección ha sido evaluado en humanos en la prueba de Stroop (en la que el sujeto debe decir el color en el que está escrito una palabra que nombra un color diferente), mostrando que los sujetos con lesiones en el lóbulo frontal resuelven la tarea más lentamente(Perret, 1974; Rafal et al., 1996). La activación de la CPF en estudios de neuroimágenes es discreta, con mayor activación de la corteza cingulada anterior(Bench, 1993; Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999).

Por otro lado, numerosos experimentos han mostrado la relación entre la CPF y el concepto de memoria de trabajo (MT), definida como el conjunto de representaciones y procesos necesarios para utilizar información que es retenida de manera transitoria. La memoria de trabajo se diferencia del concepto de memoria de corto plazo, en tanto este último supone la activación temporaria de una representación, pero sin incluir el componente ejecutivo.

Pacientes con lesiones en el lóbulo frontal muestran un pobre desempeño en tareas que requieren recordar una serie de dígitos (memoria de objetos) por un corto plazo de tiempo(Garris et al., 1993)(Janowsky, Shimamura, Kritchevsky, & Squire, 1989), o la posición de un estímulo visual en la periferia (memoria de lugar)(Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990; Ptito, Crane, Leonard, Amsel, & Caramanos,

1995). Por otro lado, en la CPF se observa más actividad en estudios de PET y fMRI durante el mantenimiento activo de información visual, verbal y de lugar (Awh, 1996; Mark M Churchland et al., 2010; D'Esposito, Postle, Ballard, & Lease, 1999; Jonides et al., 1993, 1997; McCarthy, Blamire, Rothman, Gruetter, & Shulman, 1993; M Petrides, Alivisatos, Meyer, & Evans, 1993; Michael Petrides & Milner, 1981; E. E. Smith et al., 1995). En ratas, neuronas de la CPFm (infralímbica) disparan de manera sostenida durante el retardo en una tarea de emparejamiento con palancas, (Chang, Chen, Luo, Shi, & Woodward, 2002) y en una tarea de alternancia con retardo (Baeg et al., 2003), entre otras, mientras que en monos la CPFdl presenta neuronas con actividad elevada y sostenida durante el retardo (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989; Kojima & Goldman-Rakic, 1982) y su lesión perjudica el desempeño en una tarea operante que requiere el uso de la memoria de trabajo (Kojima, Kojima, & Goldman-Rakic, 1982). Además, la lesión de la CPFm de ratas provoca déficits en una tarea de emparejamiento a la muestra con retardo (Granon, Vidal, Thinus-Blanc, Changeux, & Poucet, 1994) mientras que la inactivación optogenética de la actividad sostenida de neuronas piramidales de CPFm impide el aprendizaje de una tarea de no-igualación a la muestra con retardo en ratones (Liu et al., 2014).

Se ha propuesto que el sustrato neuronal de la memoria de trabajo subyace en grupos de neuronas que selectivamente aumentan su tasa de disparo frente a estímulos para los que son selectivos (Funahashi et al., 1989; Goldman-Rakic, 1995). Partiendo de esta hipótesis se han propuesto numerosos mecanismos para explicar la actividad neuronal sostenida provocada por estímulos. Brunel y Wang han propuesto un modelo computacional en el que la actividad persistente emerge en redes con conexiones excitatorias recíprocas que además exhiben retroalimentación inhibitoria dominante (Brunel & Wang, 2001; Compte, Brunel, Goldman-Rakic, & Wang, 2000; Lisman, Fellous, & Wang, 1998; X. J. Wang, 1999; X.-J. Wang, 2001). El fuerte componente inhibitorio es necesario tanto para que el contenido en memoria pueda ser borrado, y para asegurar resistencia de la memoria frente a distractores. Los autores propusieron que la magnitud de la actividad persistente podría estar modulada por los niveles de dopamina (DA), más específicamente el efecto que tiene la DA sobre los canales N-metil-D-aspartato (NMDA) vía receptores D1. En neuronas piramidales

la activación del receptor D1 produce un aumento en la conductancia NMDA mayor al provocado en receptores NDMA de interneuronas. De esta manera, concentraciones bajas de DA conducen a una alta actividad excitatoria, valores elevados de DA conducen a una inhibición excesiva, y niveles intermedios de DA permiten el balance entre excitación e inhibición necesario para la actividad recurrente robusta necesaria para mantener un estímulo en memoria. La relación entre canales NMDA y MT ha sido verificada recientemente en monos(M. Wang et al., 2013), y en roedores(Cui et al., 2011; Moghaddam & Barbara Adams, 1998).

Paralelamente, Durstewitz et al. propusieron un modelo diferente, en el que la DA sostiene la actividad recurrente vía un aumento en la corriente persistente de sodio I_{Na} (Durstewitz, Seamans, & Sejnowski, 2000; Durstewitz & Seamans, 2002). En paralelo, la DA aumenta la estabilidad de las memorias decreciendo la intensidad de estímulos entrantes subsecuentes, vía una reducción en las corrientes asociadas a receptores AMPA. El aumento en corrientes GABA mediado por DA contribuiría a equilibrar el estado global de la red, evitando la ocurrencia de estados de actividad sostenida espurios. Otros modelos de actividad persistente proponen como mecanismos subyacentes la facilitación y depresión de corto tiempo (Hempel, Hartman, Wang, Turrigiano, & Nelson, 2000), o la facilitación mediada por calcio (Mongillo, Barak, & Tsodyks, 2008).

Los modelos citados presentan también una serie de flaquezas. Tienen dificultades para mantener varias representaciones simultáneamente debido a interferencia, y requieren un arreglo cuidadoso de las conexiones para que los grupos neuronales emerjan. Además, los modelos suelen mostrar baja variabilidad en el disparo de sus neuronas, y su respuesta a estímulos es estacionaria, contrario a lo observado en redes de neuronas reales, en las que el disparo es sumamente variable y la respuesta frente a estímulos no es estacionaria(Omri Barak & Tsodyks, 2014). Se ha observado que la actividad poblacional durante el retardo posee una estadística diferente a la observada durante la presentación del estímulo, sugiriendo que tal actividad estaría más relacionada con la preparación de la respuesta motora que con la codificación del estímulo percibido(O. Barak, Tsodyks, & Romo, 2010; Rainer & Miller, 2002; Stokes et al., 2013).

Se han planteado modelos alternativos que contemplen estas discrepancias con lo experimental. Amit et al. mostraron que una red neuronal puede representar numerosos objetos en memoria si estos son representados por una fracción pequeña de la población (representación *sparse* o rala)(D. J. Amit et al., 2003; Y. Amit, Yakovlev, & Hochstein, 2013). Izhikevich planteó un modelo alternativo en el que los objetos en memoria son representados por la activación en secuencias de varias neuronas en tiempos precisos, formando los llamados grupos policrónicos. Este modelo permite mantener varios objetos en memoria, y un aún mayor repertorio de memorias disponibles para ser activadas(Szatmáry & Izhikevich, 2010). Por otro lado Boerling et al. y Lim y Goldman propusieron modelos en el que los estímulos son codificados por poblaciones de neuronas ruidosas con estadística de disparo de tipo Poisson, demostrando que la codificación de información es posible en un régimen de disparo altamente variable(Boerlin, Machens, & Denève, 2013; Lim & Goldman, 2013). Por otro lado, la dinámica variable, no estacionaria del disparo de neuronas de CPF pudo reproducirse mediante entrenamiento de redes conectadas al azar(Omri Barak, Sussillo, Romo, Tsodyks, & Abbott, 2013).

Las memorias activadas por estímulos externos o factores internos deben ser susceptibles de ser actualizadas y su estado de activación modulado. La capacidad de actualización ha sido evaluada en las tareas “self-ordered pointing” y n-back, las cuales requieren la adición de nuevos ítems en memoria durante el transcurso de los ensayos. Pacientes con lesiones en el lóbulo frontal, y monos con lesiones de la corteza mediodorsal tienen desempeños menores en dichas tareas(M Petrides, Alivisatos, & Evans, 1995; M Petrides et al., 1993; Michael Petrides & Milner, 1981), mientras que en sujetos sanos, la CPFdl se activa diferencialmente durante la ejecución de ambas tareas(Awh, 1996; Carlson et al., 1998; J. D. Cohen et al., 1997).

Frecuentemente, las contingencias asociadas a la obtención de una recompensa pueden cambiar de un momento a otro. Cuando esto sucede, estímulos que eran relevantes dejan de serlo, y estímulos que previamente debían ser ignorados pasan a ser fundamentales para alcanzar una meta. Además, puede ser necesario cambiar el conjunto de programas motores requeridos para ejecutar la respuesta adecuada. Se

conoce como re-ruteo al proceso que involucra cambios en las representaciones que han de ser activadas, y en las respuestas que deben ser seleccionadas. Experimentalmente el re-ruteo ha sido evaluado con tareas de *set shifting*, paradigmas de doble tarea y la prueba de ordenar cartas de Wisconsin. En el paradigma de *set shifting* las claves relevantes para resolver la tarea cambian entre ensayos o entre sesiones. Los cambios en la contingencia pueden requerir redirigir la atención frente a estímulos que siempre estuvieron presentes pero no eran relevantes, o a dimensiones sensoriales diferentes de un mismo objeto. Pacientes con lesiones del lóbulo frontal tienen dificultad en adaptar su conducta, perseverando en responder según las contingencias obsoletas. En ratas, lesiones en la corteza prefrontal e infralímbica perjudican el desempeño durante un cambio interdimensional (cuando la dimensión sensorial reforzada cambia) pero no durante una reversión u otro cambio intradimensional, mostrando que la CPFm de ratas no solo está vinculada a memoria de trabajo sino también al re-ruteo (Birrell & Brown, 2000; Joel, Weiner, & Feldon, 1997; Ragozzino, Detrick, & Kesner, 1999).

Debido a su rol en control inhibitorio, y atención a información relevante, Shimamura propuso la Teoría de Filtrado Dinámico (TFD) como marco unificador de las diferentes funciones de la CPF en el control ejecutivo. La TDF propone que la CPF ejerce control ejecutivo a través de sus numerosas conexiones recíprocas con áreas corticales y subcorticales, sosteniendo o inhibiendo representaciones que fueron activadas en regiones cerebrales posteriores. De esta manera, la CPF filtraría la información irrelevante mediante un control inhibitorio *top down* sobre áreas posteriores, en base a representaciones internas de metas. El control inhibitorio ha sido evidenciado en humanos, en los que una mayor activación de la CPFd correlaciona negativamente con la activación de regiones posteriores (Frith, Friston, Liddle, & Frackowiak, 1991), y en donde una mayor activación de la CPFd ocurre durante ensayos NOGO en una tarea GO/NOGO (Konishi et al., 1999). En ratas, la actividad neuronal de la CPFdm predice los errores asociados a una respuesta prematura, y correlaciona con la actividad de la corteza motora (Narayanan & Laubach, 2006).

Por otro lado Braver y Cohen han planteado que el filtrado de información ocurre en la CPF misma, mediante un mecanismo de compuerta. En este modelo, la sensibilidad

de las neuronas de CPF es modulada por los niveles de DA proveniente de neuronas del ATV, la cual potencia transitoriamente tanto las conexiones excitatorias como inhibitorias. La ganancia en relación señal/ruido, sumada a las propiedades de las neuronas dopaminérgicas como predictoras del refuerzo, conforman un mecanismo biológicamente plausible por el cual sólo la información sensorial que predice refuerzo es cargada en la CPF en la forma de memoria de trabajo (Braver & Cohen, 2000).

En todos los modelos descritos el filtrado de información implica que el disparo de las neuronas de CPF permanece inalterado durante la presentación de estímulos irrelevantes. Este tipo de filtrado ha ganado soporte experimental, y puede modelarse en términos de un sistema de atractores (Fig. 2, (Everling, Tinsley, Gaffan, & Duncan, 2002; Jiang, 2000; Shulman, Ollinger, Linenweber, Petersen, & Corbetta, 2001), aunque también ha sido desafiado recientemente en el trabajo de Mante et al. En dicho trabajo, 2 monos fueron entrenados para discriminar puntos mostrados en un monitor, de acuerdo a su dirección de movimiento o su color. Una clave previa definía cuál de

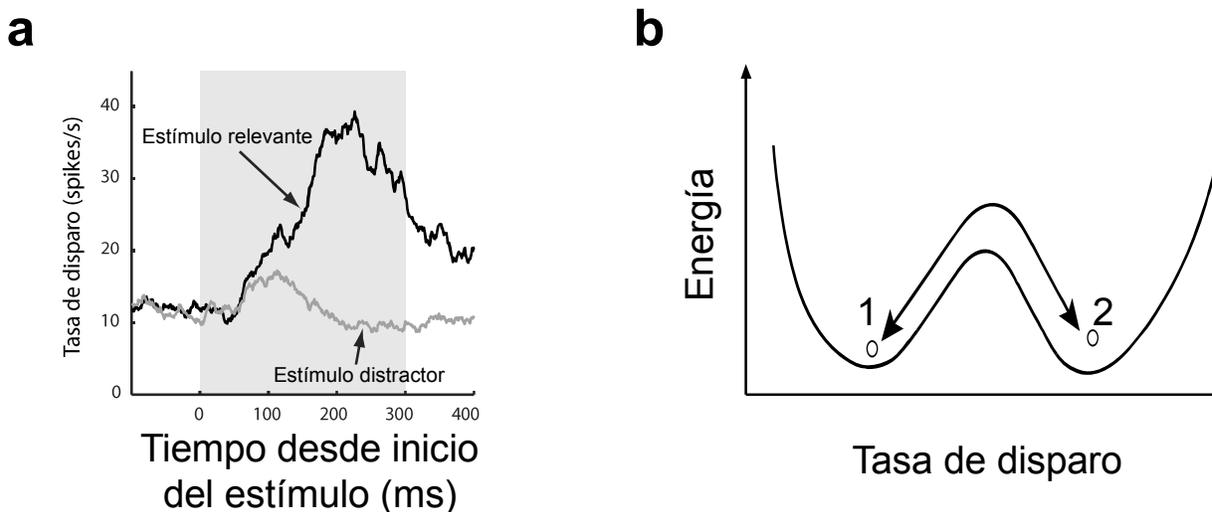


Figura 2. Respuesta neuronal frente a estímulos relevantes e irrelevantes. **a**, Tasa de disparo promedio de 19 neuronas de mono adaptado de Everling et al. 2002. Las neuronas selectivamente aumentan su tasa de disparo frente a los estímulos que requieren de un sacádico para obtener refuerzo (línea negra) mientras que la tasa de disparo permanece prácticamente inalterada frente a estímulos distractores (línea gris). **b**, Explicación de estados estables en base a atractores. La tasa de disparo de una neurona o población de neuronas (eje x) tiene asociada una función de energía (eje y). El sistema tiende a moverse en dirección a los mínimos de energía, siendo cada mínimo un atractor, en el cual la actividad es estable. El sistema será sensible al estímulo si este es capaz de moverlo de un atractor a otro (adaptado de Brody et al. 2003).

los dos aspectos sensoriales debía ser atendido en cada ensayo. Bajo este paradigma, las neuronas de CPF de los monos mostraron cambios en su actividad que codificaban tanto la dirección como el color, independientemente de si esa información era relevante en ese ensayo, demostrando que la información llegaba sin filtrar a la CPF. En base a este resultado, los autores propusieron un modelo en el que tanto la selección del estímulo relevante como la integración de información parcial en el tiempo ocurren en una misma población de neuronas de la CPF.

Descripción anatómica y funcional del ATV

El ATV consiste de un grupo reducido de neuronas ubicadas en el cerebro medio, conformando el grupo denominado A10 de neuronas dopaminérgicas, siendo el grupo A9 la sustancia nigra pars compacta (SNpc) y el grupo A8 el campo retrorubral (CRR). En la rata, el ATV consiste de aproximadamente 30000 neuronas por hemisferio, y contiene neuronas dopaminérgicas (~60%), gabaérgicas (~35%) y glutamatérgicas (~2-3%), (Nair-Roberts et al., 2008) que envían proyecciones a numerosas regiones cerebrales a través de axones de diámetro pequeño no mielinizados que ascienden por el Fascículo Telencefálico Medial (FTM). Estas inervaciones participan en 5 vías cerebrales (Aransay, Rodríguez-López, García-Amado, Clascá, & Prensa, 2015; Oades & Halliday, 1987): vía mesocortical, mesoestriatal, mesolímbica, mesorombica y mesodiensefálica. La vía mesoestriatal se limita fundamentalmente al estriado ventral (nucleus accumbens (NAc), aunque suele considerarse parte del sistema límbico), siendo el estriado dorsal (caudado/putamen) innervado mayormente por la SNpc. Las eferencias del ATV son mayormente ipsilaterales (con 1-10% de proyecciones contralaterales).

El ATV conecta con áreas mesencefálicas como el núcleo del rafe, locus coeruleus, núcleo pontino, cerebelo; áreas diencefálicas como la habenula lateral, el hipotálamo (especialmente hipotálamo lateral y núcleo preóptico), núcleo parafascicular del tálamo, colículos superior y núcleo rojo; áreas telencefálicas como los núcleos anterior basal y central de la amígdala, y regiones corticales como la CPF (innervando capas V

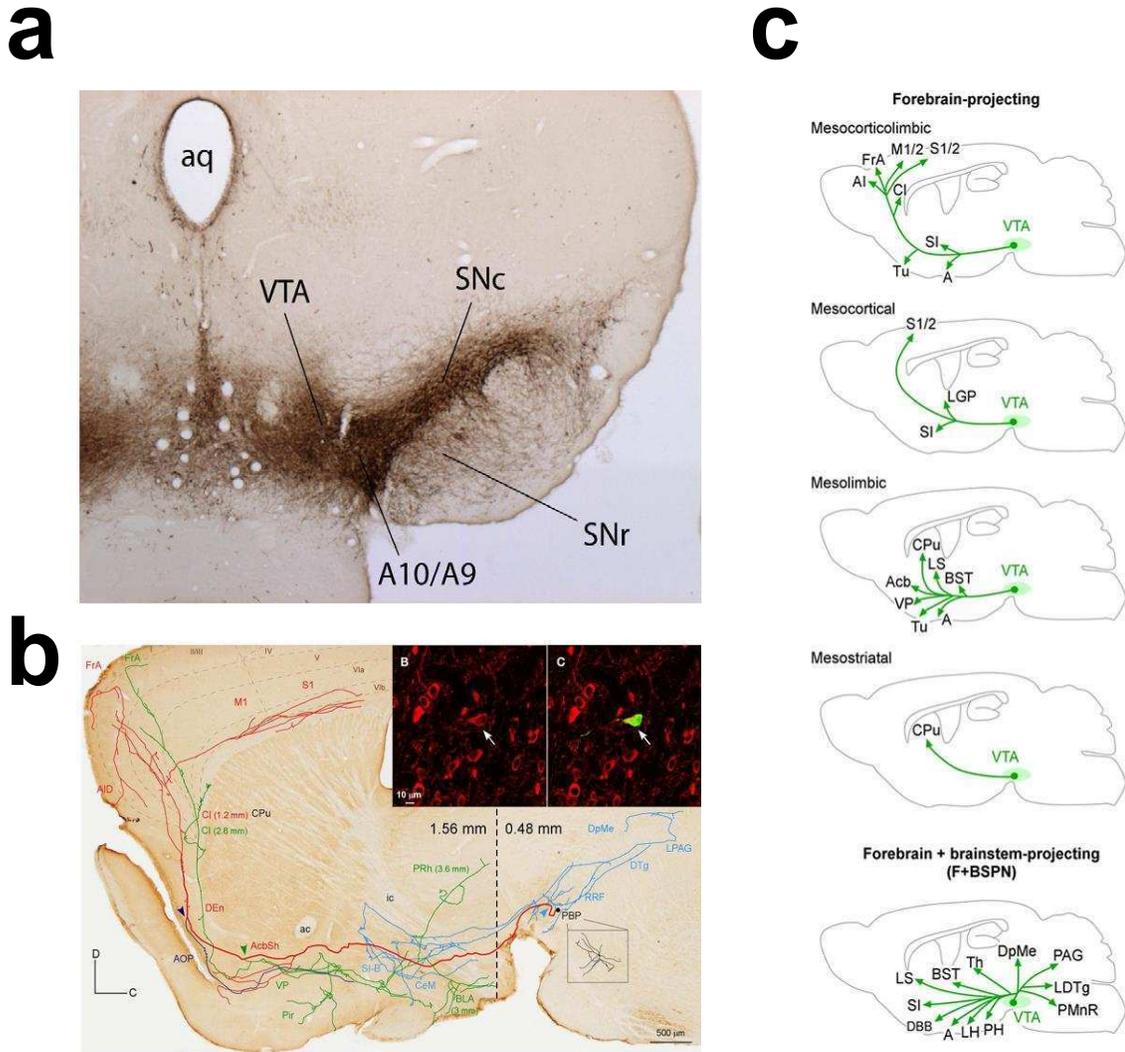


Figura 3. Proyecciones dopaminérgicas del ATV. **a**, Neuronas inmunomarcadas para tiroxina hidroxilasa (tinción marrón). Se indican las regiones: área tegmental ventral (VTA), sustancia nigra pars reticulata (SNr), SNpc, A10/A9: región de transición entre la SNc y el ATV. Escala: 1 mm. Extraído de Yetnikoff et al. 2014. **b**, Dos cortes sagitales de cerebro de ratón en coordenadas laterales 0.48 mm y 1.56 mm superimpuestos, mostrando una neurona DA con soma ubicado en el núcleo pigmentado parabrancial (PBP) del ATV, que proyecta a corteza y procéncéfalo basal. Se muestra en rojo el axón principal, y en verde y azul los colaterales. Imagen inserta: imágenes de microscopía confocal mostrando el soma de la neurona DA, marcado con el vector viral Sinbis-pal-eGFP en verde, y la inmunoreactividad a TH en rojo. Extraído de Aransay et al. **c**, Esquema de las proyecciones mesocorticolímbicas, mesocorticales, mesolímbicas, mesoestriatales y proyecciones hacia el procéncéfalo y tallo cerebral (F+BSPN). Extraído de Aransay et al. 2015. FrA: corteza asociativa frontal; M1/2: corteza motora primaria/secundaria; S1/2: corteza somatosensorial secundaria; corteza agranular insular, parte dorsal; Cl: claustrum; Den: claustrum endopiriforme; AOP: área olfatoria anterior, parte posterior; AcbSh: cápsula del núcleo accumbens; VP: pálido ventral; Pir: corteza piriforme; SI-B: sustancia innominata-basal; CeM: núcleo amigdalino central; BLA: núcleo amigdalino basolateral; PBP: núcleo pigmentado ventral; RRF: campo retrorubral; DTg: núcleo tegmental dorsal; LPAG: gris lateral periacueductal; AI; Cl; SI; Tu: A: complejo amigdalino; LGP: globo pálido lateral; CPu: caudado-putamen; LS: núcleo septal lateral; Acb: núcleo accumbens; BST, núcleo de la cama de la estria terminal; Th; LH, área hipotalámica lateral; PAG, materia gris periacueductal; LDTg, núcleo tegmental laterodorsal; DpMe, núcleo mesencefálico profundo; PH, núcleo hipotalámico posterior; PMnR, núcleo del rafe paramediano; DBB, banda diagonal de Broca.

y VI) y cortezas suprarhinal, perirhinal y enthorinal (Fig. 3). Exceptuando por el septum lateral y la corteza enthorinal, las conexiones entre áreas son recíprocas(Oades & Halliday, 1987).

En ratas la inervación dopaminérgica cortical se restringe fundamentalmente a cortezas frontal, cingular y enthorinal, excluyendo corteza motora, premotora y suplementaria, mientras que en primates la inervación DA abarca toda la corteza(Bentivoglio & Morelli, 2005).

Una fracción considerable de los estudios sobre ATV se centran en sus neuronas DA y sus efectos. La DA como neurotransmisor ejerce efectos diversos, que en general pueden clasificarse en efectos de corto plazo que afectan la dinámica de las poblaciones de neuronas, aumentando o disminuyendo su excitabilidad, etc., o bien efectos de largo plazo, induciendo fenómenos de plasticidad de largo término(Mastwal et al., 2014).

Las neuronas DA del ATV aumentan su disparo principalmente frente a estímulos apetitivos, aunque también responden frente a estímulos salientes, novedosos, y en menor medida frente a estímulos aversivos, y durante situaciones de estrés(Anstrom & Woodward, 2005; Schultz, 2010). Romo et al. demostraron en monos que las neuronas DA del ATV y SNpc disparan frente a la recompensa, pero que esta respuesta migra durante un aprendizaje, pasando a disparar frente al estímulo condicionado (EC). Las neuronas no disparan frente a una recompensa predicha por un EC, pero si lo hacen si la recompensa ocurre sin predictor previo. Además, las neuronas se inhiben si luego de un predictor la recompensa es omitida(Schultz, 1998; Waelti, Dickinson, & Schultz, 2001). Posteriormente, Pan et al. mostraron resultados similares en ratas(Pan, Schmidt, Wickens, & Hyland, 2005). Estos resultados han llevado a proponer que la actividad de las neuronas DA del ATV codifican el error de predicción relativo a la ocurrencia de recompensa(Schultz, Dayan, & Montague, 1997). El concepto de predicción del refuerzo fue propuesto por Rescorla y Wagner para explicar el fenómeno de bloqueo(Rescorla & Wagner, 1972). Posteriormente fue utilizado por Sutton y Barto en una teoría computacional de aprendizaje por refuerzo(Sutton & Barto, 2012).

El algoritmo *time difference* (TD) permite reproducir el perfil de disparo de las neuronas DA, aunque no especifica los mecanismos circuitales subyacentes al cálculo de la predicción. Al respecto, Izhikevich mostró que al menos la migración del disparo DA desde la recompensa al EC puede explicarse como propiedad emergente de un modelo que combina STDP y etiquetado sináptico, modulados ambos fenómenos por los niveles de DA (Izhikevich, 2007).

La mayor parte de las neuronas DA se excitan con estímulos apetitivos e inhiben con estímulos aversivos, con una minoría que también se excitan con estímulos aversivos (Brischoux, Chakraborty, Brierley, & Ungless, 2009; Matsumoto & Hikosaka, 2009). Por otro lado, las neuronas GABA aumentan su disparo de manera fásica frente a estímulos aversivos, y de manera sostenida para estímulos apetitivos (J. Y. Cohen, Haesler, Vong, Lowell, & Uchida, 2012). La estimulación optogenética de las neuronas GABA reproduce la inhibición en las neuronas DA durante la presentación de una recompensa anticipada por un predictor, mientras que la inhibición de las neuronas GABA genera un aparente error de predicción (Eshel et al., 2015). Estos resultados sugieren que las neuronas GABA de ATV estarían implementando una operación de sustracción entre la recompensa obtenida y la predicha, tal como ocurren en el modelo TD.

Los resultados descriptos se suman a una serie de estudios que demuestran la suficiencia de las DA proveniente del ATV para obtener una respuesta condicionada sin necesidad de refuerzos naturales. Se ha demostrado que la estimulación DA de ATV es suficiente para generar un condicionamiento de preferencia al lugar (Tsai et al., 2009), y su inhibición vía estimulación GABAérgica es suficiente para generar un condicionamiento de aversión al lugar (Tan et al., 2012). Lammel et al. dieron un paso más, demostrando la existencia de distintas subpoblaciones de neuronas del ATV, definidas por sus conexiones aferentes y eferentes, que al ser estimuladas producen efectos conductuales opuestos. De esta manera, el tegumento laterodorsal conecta con una subpoblación de neuronas DA del ATV que proyectan a NAc, y cuya estimulación produce preferencia condicional al lugar. Por otro lado, la habénula lateral conecta con una subpoblación DA que proyecta a la CPF y una población del núcleo tegmental rostromedial, y su estimulación produce evitación condicionada al

lugar(Lammel et al., 2012; Lammel, Ion, Roeper, & Malenka, 2011; Lammel, Lim, & Malenka, 2014). Finalmente, Steinberg et al. estimularon optogenéticamente las neuronas DA del ATV durante la entrega de una recompensa predicha, logrando evitar el bloqueo de una segunda contingencia, demostrando de esta manera la relación causal entre error de predicción y aprendizaje(Steinberg et al., 2013).

Tomado en su conjunto, lo enumerado da soporte experimental a un modelo en el que las neuronas DA y GABA del ATV computan un error de predicción, el cual es transmitido vía la liberación de DA en áreas blanco clave para el aprendizaje apetitivo como la CPF y el NAc, en donde gatilla fenómenos de plasticidad que dan lugar a memorias de largo término, permitiendo así el aprendizaje. Este modelo ha sido formalizado en termino de redes neuronales por nuestro grupo y otros, y ha permitido explicar numerosos resultados de la psicología cognitiva(S E Lew, Wedemeyer, & Zanutto, 2001; S.E. Lew, Rey, Gutnisky, & Zanutto, 2008; Sergio E Lew & Zanutto, 2011; Rapanelli, Lew, Frick, & Zanutto, 2010).

Conexiones e interacción entre CPF y ATV

La CPF conecta de manera directa con el ATV. Neuronas piramidales de CPF proyectan al ATV(Beier et al., 2015; Carr & Sesack, 2000b), mientras que neuronas dopaminérgicas, gabaérgicas (y en menor proporción glutamatérgicas) del ATV proyectan a CPF(Carr, O'Donnell, Card, & Sesack, 1999; Carr & Sesack, 2000a; Emson & Koob, 1978; Kabanova et al., 2015). Las neuronas DA del ATV que reciben aferencias de piramidales de CPF proyectan de vuelta a CPF, mientras que las neuronas GABA de ATV que reciben conexiones de CPF proyectan a NAc(Beier et al., 2015; Carr & Sesack, 2000b).

El ATV es la principal fuente de dopamina de la corteza. Aunque la separación entre ATV y SNpc es difusa, la mayor parte de conexiones dopaminérgicas que recibe la CPFm ventral provienen del ATV, y la SNpc proyectaría en menor proporción a regiones con menor inervación dopaminérgica tales como el cíngulo anterior (Heidbreder & Groenewegen, 2003; Loughlin & Fallon, 1984).

Los abordajes experimentales para el estudio de la interacción entre ATV y CPF han consistido mayormente en aplicación de agonistas y antagonista de receptores dopaminérgicos en CPF, estimulación eléctrica y farmacológica del ATV, inhibición del ATV, y registros electrofisiológicos en una u otra área (Jeremy K Seamans & Yang, 2004).

Existe numerosa evidencia acerca de la participación de la dopamina en la modulación de los fenómenos de plasticidad sináptica, requeridos en la adquisición y extinción de memorias. La aplicación de DA en preparaciones en rodaja de cerebro de ratón induce potenciación de largo término (PLT) mediada por receptores D1 y D2 en neuronas de CA1 estimuladas vía el colateral de Schaffer durante un protocolo de activación post sinapsis – pre sinapsis (Brzosko, Schultz, & Paulsen, 2015). En ausencia de DA, el mismo protocolo induce depresión de largo término (DLT). La potenciación requiere de una reducción en el disparo de las interneuronas, la cual es mediada por receptores D2 (Xu & Yao, 2010). Por otro lado, la depleción de neuronas DA que proyectan a CPF de ratas impide la extinción de un condicionamiento contextual de miedo (Espejo, 2003) mientras que en monos el antagonismo D1 produce un retraso en el aprendizaje de nuevas contingencias, asociado a una reducción en la selectividad de las neuronas de CPF por los estímulos (Puig & Miller, 2012).

La dopamina en CPF ejerce efectos modulatorios sobre la dinámica neuronal, indispensables para un correcto funcionamiento de la MT. Niveles demasiado altos o demasiado bajos de dopamina perjudican el desempeño en tareas que requieren el uso de la MT, en ratas (Floresco & Phillips, 2001; Floresco, 2013; J K Seamans, Floresco, & Phillips, 1998; Zahrt, Taylor, Mathew, & Arnsten, 1997), ratones (Lidow, Koh, & Arnsten, 2003) y monos (Brozoski, Brown, Rosvold, & Goldman, 1979), evidenciándose en una curva de desempeño en función de la concentración de DA con forma de U invertida (Fig.3a, (Floresco, 2013)). Tal relación entre desempeño y niveles de DA es reproducida en el modelo de Wang y Brunel, vía el efecto diferencial que tiene la DA sobre los canales NMDA de piramidales e interneuronas de la CPF (Brunel & Wang, 2001). El mismo perfil de respuesta puede explicarse como resultado del aumento en la tasa de disparo de interneuronas de CPF debido al efecto

de la DA sobre sus receptores D2(Sergio E Lew & Tseng, 2014; Tseng et al., 2006). Por otro lado, Durstewitz et al. modelaron los numerosos efecto que la DA ejerce vía receptores D1 (efectos sobre los receptores NMDA, AMPA, GABA, corriente de sodio

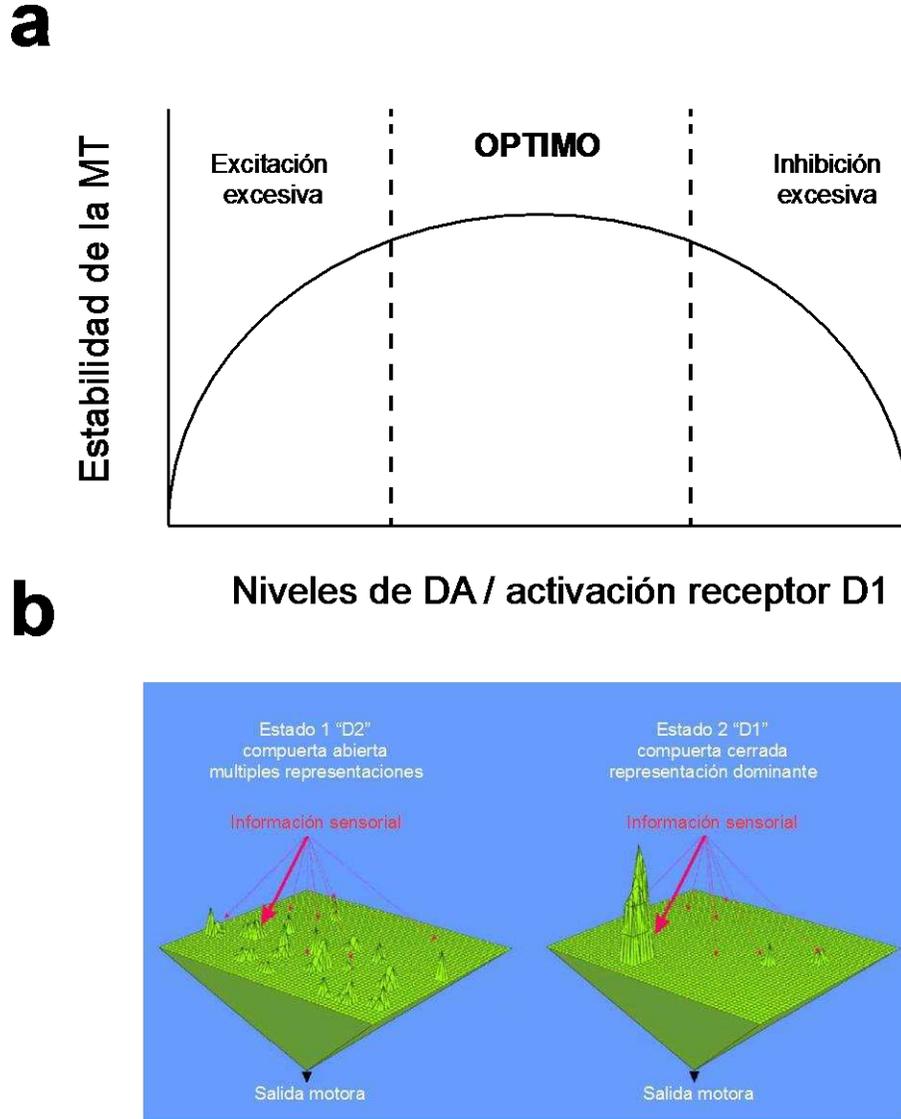


Figura 3. Efectos de los niveles de dopamina sobre la actividad neuronal de la CPF. **a**, Niveles demasiado bajos o demasiado altos de activación del receptor D1 reducen tanto el desempeño en tareas de memoria de trabajo como la representación de estímulos a través de la actividad sostenida de grupos de neuronas. **b**, Representación esquemática de un arreglo bidimensional de neuronas de CPF según el modelo de Durstewitz et al. Cada pico representa un estado de actividad sostenida y elevada, correspondiendo a un ítem mantenido en memoria. El balance en el la activación de receptores D1/D2 determina el estado de la población de neuronas. La predominancia de activación del receptor D2 conduce a una reducción en la inhibición. En este estado, múltiples representaciones son posibles aunque son inestables. La predominancia de activación del receptor D1 aumenta tanto la conductancia NMDA como GABA_A, produciendo un aumento neto en la inhibición. En este estado predominan solo unas pocas representaciones, las cuales son persistentes y resistentes a distractores.

persistente I_{NaP} , corriente de potasio activada por voltaje I_{KS} y canales de Ca^{2+} activados por voltaje alto $I_{Ca^{2+}}$). La sumatoria de los efectos mediados por DA resultaron en un incremento en el ancho y profundidad de las cuencas de atracción del sistema, y una reducción en la actividad espontánea (Fig. 3b, (Durstewitz et al., 2000; Durstewitz & Seamans, 2002)). En concordancia con este resultado teórico, se ha observado que la estimulación eléctrica del ATV aumenta los niveles de DA en CPF, reduciendo la tasa de disparo basal y aumentando la respuesta neuronal frente a un estímulo depolarizante (Lavin et al., 2005), y que la aplicación de DA en la CPF aumenta la excitabilidad y la relación señal ruido de neuronas piramidales que responden a estímulos visuales (Jacob, Ott, & Nieder, 2013). Además, la estimulación del ATV induce depolarizaciones de la membrana de las neuronas piramidales de CPF, vía receptores D1 (Lewis & Donnell, 2000).

En todos los modelos enumerados, niveles intermedios de DA permiten el correcto balance entre excitación e inhibición necesario para sostener una actividad neuronal recurrente, robusta a distractores, que los autores proponen como sustrato neuronal de la memoria de trabajo. En base a esto, es esperable que la actividad neuronal de la CPF frente a los estímulos también siga una curva en U invertida (Fig. 3a). Al respecto, Vijayraghavan et al. demostraron dicha relación en monos: niveles crecientes de activación de receptores D1 incrementan la selectividad de las neuronas de CPF para el estímulo que codifican. Sin embargo, niveles excesivos de agonista D1 producen un decremento generalizado de la actividad, perjudicando así la selectividad (Vijayraghavan, Wang, Birnbaum, Williams, & Arnsten, 2007).

Dada la reciprocidad de conexiones entre ambas áreas, es de esperar que los efectos del ATV sobre la CPF estén, al menos en parte, modulados por la CPF misma. En ratas anestesiadas, la estimulación eléctrica de la CPF produce disparos en ráfagas en neuronas DA del ATV (Tong, Overton, & Clark, 1996). Por otro lado, la inactivación de la CPF elimina las oscilaciones en el disparo de las neuronas DA del ATV, evidenciando un efecto regulatorio de la actividad endógena de CPF sobre la misma (Gao et al., 2007). La inactivación de la CPFm también produce un aumento del disparo de neuronas DA del ATV durante la presentación de estímulos condicionados e incondicionados en ratas entrenadas en una tarea con refuerzos variables (Jo &

Mizumori, 2015). Estos resultados han dado a suponer que es la CPF la región cerebral que provee información al ATV acerca de un eventual refuerzo. Consistente con esto, la activación de la CPFdl de humanos evidenciada por fMRI anticipa la activación del ATV asociada a disponibilidad de recompensa (Ballard et al., 2011).

Aunque muchos son los trabajos que han estudiado las dos áreas por separado, sólo tres trabajos muestran registros electrofisiológicos simultáneos en ambas áreas. Gao et al. observaron que, en ratas anestesiadas, la tasa de disparo de neuronas DA en ATV presenta oscilaciones lentas que correlacionan negativamente con el potencial de campo medido en CPF (Gao et al., 2007). Por otro lado, Peters et al. estudiaron, también en ratas anestesiadas, la interacción entre el potencial de campo local (PCL) del ATV y el potencial de membrana de neuronas de CPF, observando que los estados “Up” de la membrana correlacionaban negativamente con los máximos del PCL. La inhibición con lidocaína del ATV eliminaba las oscilaciones lentas del PCL de CPF, mostrando un efecto regulatorio de la actividad endógena del ATV sobre la CPF (Peters, Barnhardt, & O’Donnell, 2004). Sólo un trabajo publicado realizó registros simultáneos de CPF y ATV en animales despiertos realizando una tarea de memoria de trabajo, observando un aumento en la coherencia entre los PCL de CPF y ATV para la banda de 4 Hz durante el momento en que el animal ejecuta la respuesta (Fujisawa & Buzsáki, 2011). En este trabajo no se analizó la interacción al nivel de disparos de neuronas únicas registradas en cada área.

En resumen, la CPF y el ATV cumplen un rol fundamental en la toma de decisiones guiadas por recompensa. Las neuronas de CPF codifican los estímulos relevantes para obtener recompensa, median el aprendizaje de reglas y están vinculadas a la inhibición de conductas inadecuadas. Por otro lado el ATV codifica información relativa a la recompensa o los estímulos asociados a la misma, y el efecto de las neuronas DA ha sido propuesto como elemento necesario para la codificación robusta de información en la CPF. Sin embargo estos modelos clásicos han sido cuestionados recientemente, mientras que la mayoría de los estudios se han centrado en el efecto de la DA sobre la CPF, mediante el uso de agonistas y antagonistas, o la estimulación

del ATV. Dada la complejidad de los efectos ejercidos por las neuronas DA, GABA y glutamatérgicas del ATV sobre la CPF y el control bidireccional que ambas áreas ejercen entre ellas, resulta fundamental estudiar la dinámica de la CPF y el ATV en simultáneo, en animales despiertos comportándose y con especial énfasis en los mecanismos de procesamiento de información que subyacen a la conducta.

Con dicho objetivo presente, en este trabajo de tesis se registró de manera simultánea la actividad de poblaciones de neuronas de CPF y ATV en ratas realizando una discriminación auditiva en el paradigma GO/NOGO, para luego estudiar las propiedades computacionales de ambas áreas, así como su interacción.

Objetivos

- Caracterizar la actividad neuronal en la CPF y el ATV durante una tarea de discriminación
- Estudiar la codificación de información en CPF y su modulación por parte del ATV
- Proponer modelos computacionales que expliquen los fenómenos observados

Organización de los Resultados

Los resultados se muestran divididos en tres capítulos, cada uno con su introducción y discusión. El primer capítulo se centra en la codificación de información por parte de las neuronas de CPF y ATV en término de cambios en su tasa de disparo. Se caracterizan las neuronas acorde al perfil de disparo durante la presentación de los estímulos condicionados y durante la ejecución de la respuesta y el consumo de la recompensa.

El segundo capítulo estudia la codificación de información en pares de neuronas de CPF en términos de su variabilidad de disparo o ruido neuronal. Se analizan los cambios en el contenido de información en el tiempo, así como la eficiencia de los procesos, y la modulación ejercida por el ATV

El tercer capítulo presenta análisis y modelos que explican mecánicamente los cambios en capacidad de información y eficiencia demostrados en el capítulo 2.

Capítulo I

**Caracterización de la actividad neuronal de la CPF y el ATV en
una tarea GO/NOGO en ratas**

Introducción

Como se describió en la introducción general, la CPF cumple un rol fundamental en los distintos procesos cognitivos que componen el control ejecutivo. Entre estos procesos destaca el control inhibitorio, definido como “la capacidad de suprimir respuestas inapropiadas, de mapeos estímulo-respuesta o reglas cuando el contexto cambia, y la supresión de memorias interferentes durante la evocación de memorias”(A. R. Aron, Robbins, & Poldrack, 2014; A. Aron, Robbins, Aron, Robbins, & Poldrack, 2016; Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004). El fenómeno se vuelve evidente en casos como la prueba de Stroop, en la cual la respuesta adaptativa compite con una respuesta automática que debe ser inhibida, o en casos donde es necesario suprimir una respuesta que ha dejado de ser beneficiosa o que se ha vuelto perjudicial.

El control inhibitorio ha sido estudiado en tareas de respuesta retardada (TRD), y en el paradigma GO/NOGO, entre otros. Narayanan et al. entrenaron ratas en un TRD, requiriendo que los animales mantuvieran presionada una palanca durante un segundo para luego liberarla dentro una ventana de tiempo acotada. Los disparos de la CPFdm predijeron la ocurrencia de respuestas prematuras, mientras que la inactivación transitoria o lesión de la CPFdm redujo el tiempo que las ratas mantenían presionada la palanca, aumentando así el porcentaje de error(Narayanan, Horst, & Laubach, 2006; Narayanan & Laubach, 2006; Risterucci, Terramorsi, Nieoullon, & Amalric, 2003). En el paradigma GO/NOGO, el sujeto debe ejecutar una respuesta durante o luego de un estímulo GO, y evitar ejecutar la misma respuesta durante o luego de un estímulo NOGO(Dolzani, Nakamura, & Cooper, 2013). Se ha reportado que la lesión de la CPFm en ratas perjudica el desempeño durante una tarea GO/NOGO con alternancia(Sakurai & Sujimoto, 1985).

El desempeño en una tarea GO/NOGO ha sido modelado en términos de una competencia entre un proceso de ejecución de respuesta, que es iniciado tanto por el estímulo GO como por el NOGO debido a una predisposición del sistema a responder, y un proceso de detención de respuesta, que se inicia luego de la presentación del

estímulo NOGO(Logan & Cowan, 1984). Por un lado, la correcta ejecución de la tarea requiere que los estímulos GO y NOGO sean codificados y discriminados por poblaciones de neuronas en regiones cerebrales relevantes para la ejecución de conductas guiadas por recompensa. Por el otro, la clave NOGO podría iniciar una respuesta neuronal de inhibición que contrarreste el inicio de la respuesta, o bien la clave podría ser procesada como un estímulo irrelevante, y filtrada tal como se vio en la teoría de filtrado dinámico(Shimamura, 2000).

Dado el efecto que tiene la actividad de las neuronas del ATV en la excitabilidad de las neuronas de CPF, y en la capacidad de esta última para mantener representaciones activas de estímulos, es de esperar un efecto modulador de las neuronas del ATV sobre la CPF en relación a su capacidad de inhibir respuestas. Al respecto se ha observado que la depleción de proyecciones dopaminérgicas sobre la CPFm de ratas aumenta el número de errores en una tarea donde la rata debe evitar palanquear durante un determinado tiempo para que se habilite la entrega de recompensa(Sokolowski & Salamone, 1994).

Teniendo en cuenta el rol de la CPFm en el control ejecutivo y el rol del ATV en la modulación de la actividad de poblaciones de neuronas de CPF y la codificación de recompensas, se procedió a estudiar el rol de ambas áreas en una tarea GO/NOGO en modalidad head-fixed. Los estímulos GO y NOGO consistieron de estímulos sonoros (tonos) de 1 segundo de duración de misma amplitud y distinta frecuencia, y las respuestas conductuales elegidas fueron la protrusión de la lengua (GO) o la evitación de protrusión (NOGO). Una vez alcanzado un desempeño alto y estable, se prosiguió con las sesiones de entrenamiento, en simultáneo con registros de poblaciones de neuronas en CPF y ATV. En este capítulo se estudió la respuesta neuronal de ambas regiones frente a los estímulos GO y NOGO, la capacidad de codificación a nivel de neuronas individuales y de la población, la latencia de la respuesta neuronal, y la información contenida por la población acerca del estímulo percibido y la respuesta ejecutada.

Resultados

Análisis de la codificación por tasa de disparo en CPF y ATV

Se entrenaron ratas en una tarea de discriminación auditiva, en un protocolo de tipo GO/NOGO, bajo el método head fix (Fig. 1, (Komiya et al., 2010; Schwarz et al., 2010)).

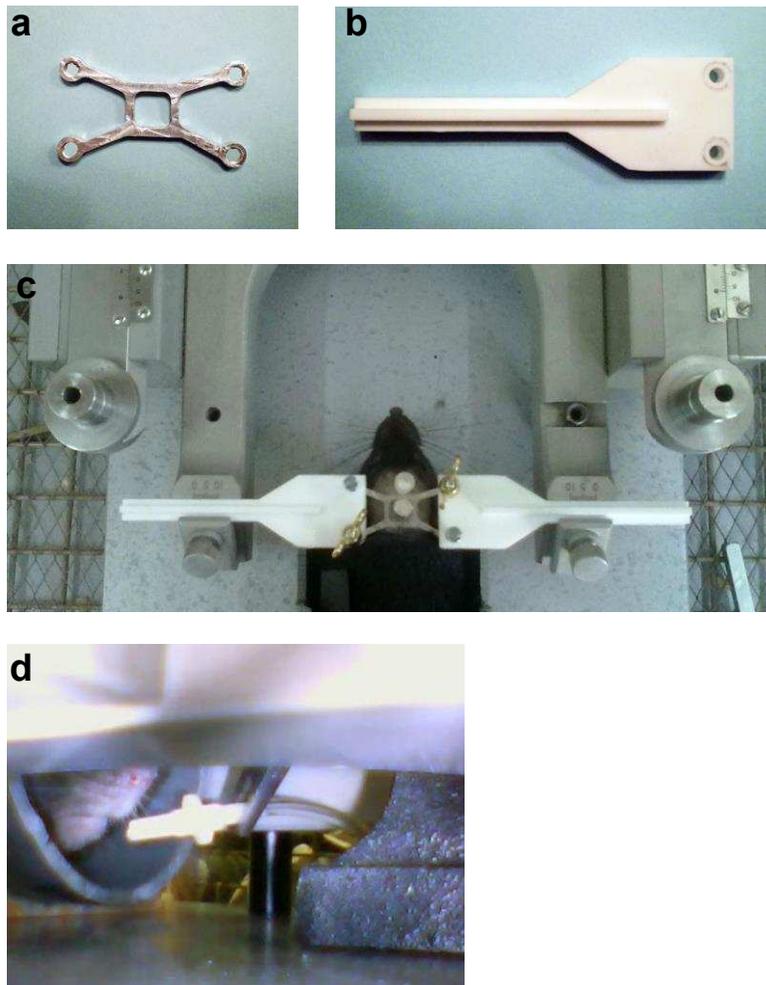


Figura 1. Entrenamiento y registro en modalidad head-fixed. **a**, Pieza de fijación en forma de letra "X", con cuatro puntos de sujeción. **b**, Adaptador de acrílico para conectar la pieza de sujeción al marco estereotáxico. **c**, Rata implantada y sujeta en el marco estereotáxico. Se observan dos cámaras de registro cubriendo sendas craneotomías sobre las coordenadas de CPF y ATV. **d**, Rata sujeta durante una sesión de entrenamiento. Puede verse el "dispenser" de agua (de color blanco), próximo a la boca del animal.

Antes de iniciar los entrenamientos, los animales fueron habituados gradualmente al proceso de sujeción (ver Métodos). Una vez habituados, se procedió al entrenamiento en una tarea de discriminación auditiva. Se emplearon dos tonos posibles, con frecuencias de 1 kHz (T1) y 8 kHz (T2). Los tonos fueron presentados de manera pseudoaleatoria, con la salvedad de evitar no presentar el mismo tono de manera consecutiva más de dos veces. Para una mitad de los animales elegida al azar, el T1 fue elegido como tono GO y el T2 como tono NOGO, invirtiendo los roles en los animales restantes. Luego de la presentación del tono GO el animal debía sacar la lengua para obtener una gota de agua como refuerzo. En el caso de que el tono fuera

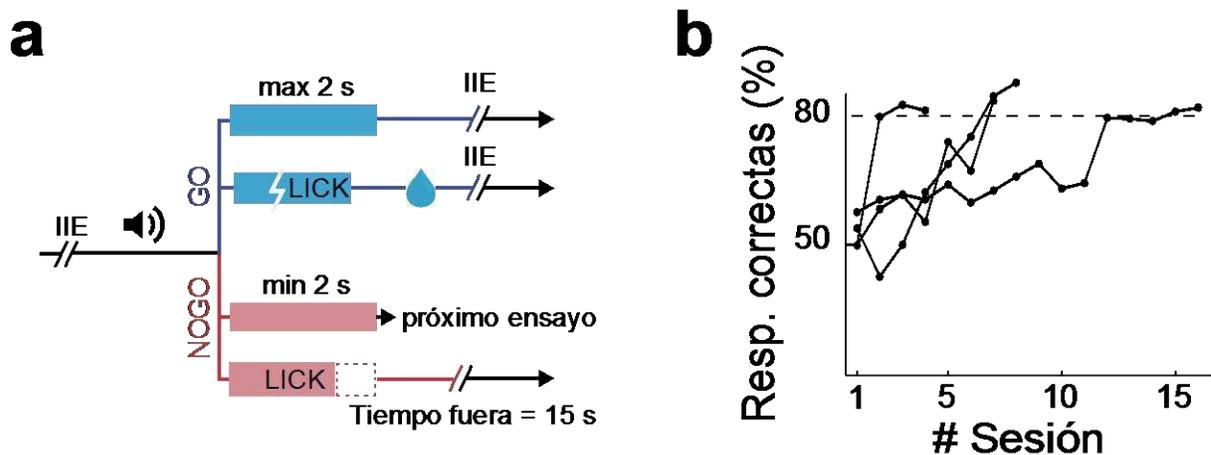


Figura 2. Protocolo de entrenamiento de discriminación auditiva. a, Un ensayo de entrenamiento comenzaba con la presentación de un estímulo sonoro de 1 s de duración. Inmediatamente luego del final del tono se registró la respuesta del animal en una ventana de oportunidad de 2 s. En los ensayos GO la acción de sacar la lengua (LICK) dentro de esa ventana era recompensada con una gota de agua. En los ensayos NOGO, sacar la lengua era castigado con un tiempo fuera, mientras que no sacarla era recompensado mediante una reducción en el tiempo de espera hasta el próximo ensayo. b, Se muestra el porcentaje de respuestas correctas (GO correctos + NOGO correctos) de los 4 animales que llegaron al criterio de 80% de respuestas correctas, con al menos 60% de respuestas NOGO correctas.

NOGO, si el animal no sacaba la lengua era recompensado con la eliminación del intervalo inter ensayo (IIE), mientras que la acción de sacar la lengua era penalizada con un tiempo fuera (Fig. 2a).

De los 6 animales entrenados en la discriminación auditiva, 4 llegaron al criterio de 80% de respuestas correctas (Fig. 2b).

Una vez que los animales superaron el 80% de respuestas correctas se procedió a continuar los entrenamientos en conjunto con registros simultáneos en la CPF y el ATV (Fig. 3).

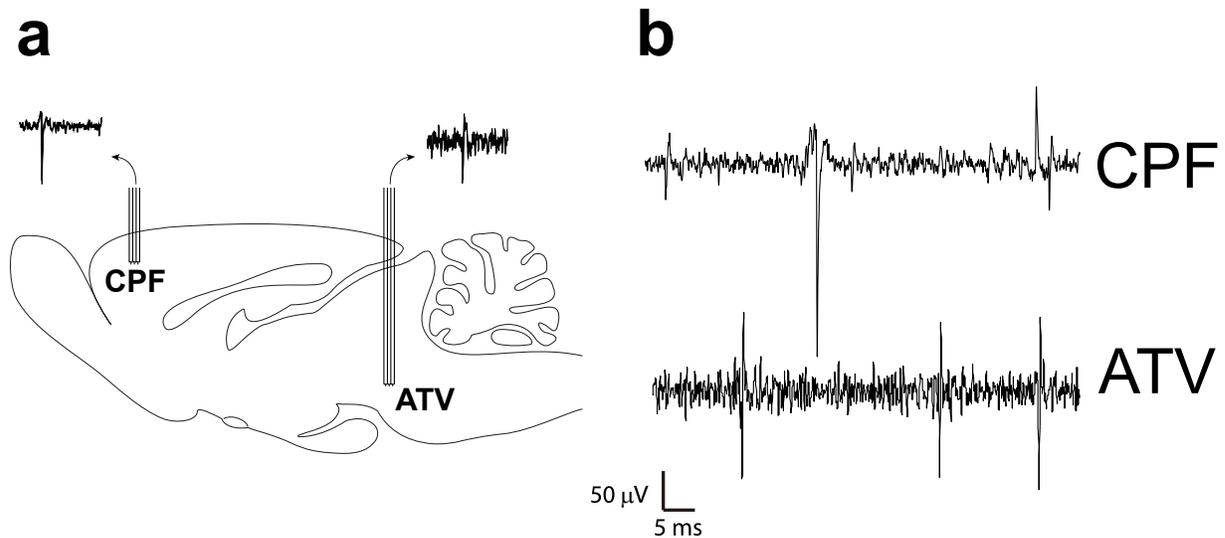


Figura 3. Registros simultáneos en CPF y ATV. a, Esquema en corte sagital de cerebro de rata abarcando la CPF y el ATV. Se insertó un tetrodo en cada área. b, ejemplos de señal adquirida y filtrada entre 300 Hz y 3000 Hz.

A partir de la señal electrofisiológica cruda se realizó la detección y clasificación de las formas de onda registradas, de manera de poder identificar neuronas únicas (Fig. 4). Se encontraron 95 neuronas en CPF y 153 neuronas en ATV, en un total de 30 sesiones de registro (Tabla 1).

Ratas entrenadas	6 (4 logran discriminar)
Ensayos promedio adquisición	280 (mínimo = 20 , máximo = 507)
Ensayos promedio registro	212 (mínimo = 60, máximo = 725)
Promedio ensayos correctos (%)	84 ± 7
Duración sesión registro	30-180 minutos
Neuronas CPF	95 (~3 por sesión)
Neuronas ATV	153 (~5 por sesión)
Pares CPF	159

Tabla 1. Conducta y electrofisiología

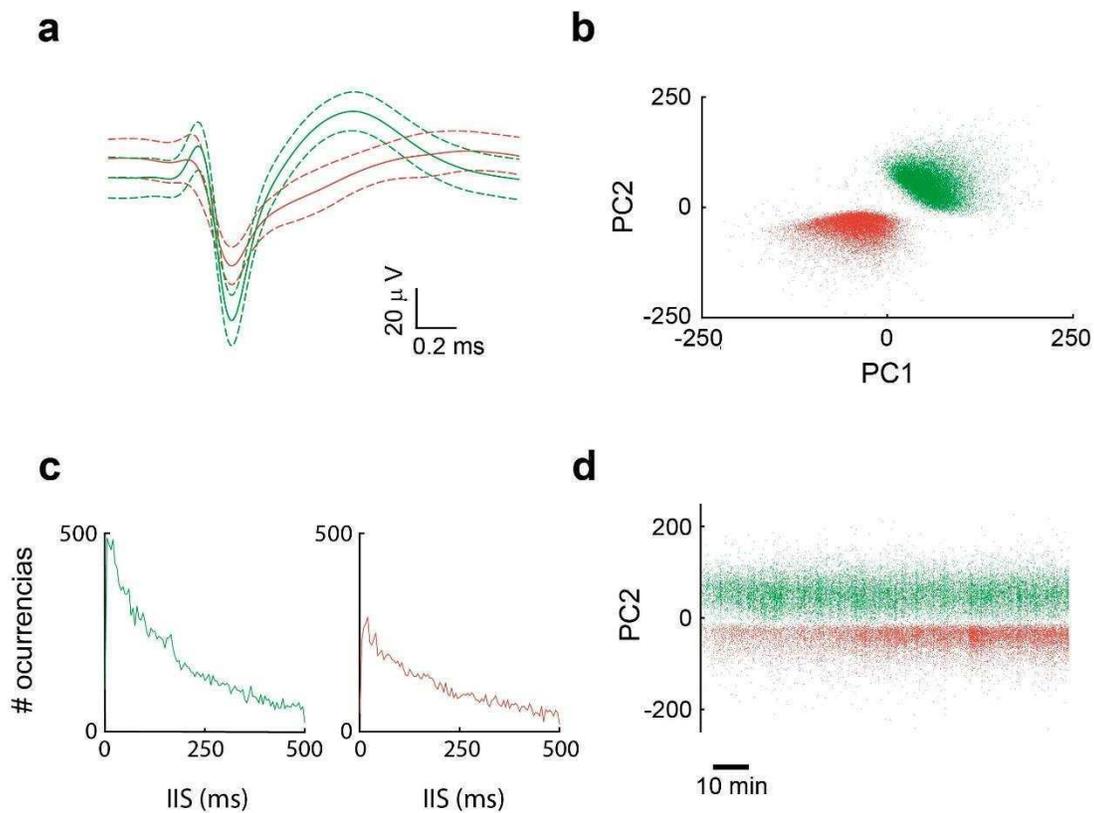


Figura 4. Clasificación de las formas de onda. **a**, Forma promedio (línea sólida) y desvío estándar (línea punteada) para dos neuronas aisladas en un mismo electrodo de un tetrodo inserto en CPF. **b**, Primer y segundo componente principal (CP) para cada uno de las formas de onda de las neuronas mostradas en (a). **c**, Histograma de los intervalos inter spike (IIS) de las dos neuronas. Menos del 1% de los IISs están por debajo de los 3 ms. **d**, Segundo CP de cada spike a lo largo del tiempo. Las formas de onda se mantienen separadas y estables a lo largo de todo el registro (110 minutos en total).

Se procedió a analizar los cambios en la tasa de disparo de las neuronas de CPF y ATV durante la tarea de discriminación, considerando sólo ensayos correctos.

Las neuronas registradas tanto en CPF como en ATV responden diferencialmente al estímulo, pudiendo observarse distintos perfiles de respuesta (Tabla 2). Se puede observar que existen neuronas tanto en CPF como en ATV que cambian su tasa de disparo durante el tono y durante la ventana de oportunidad, con un mayor número de neuronas respondiendo durante esta última. En general, se observan aumentos en la tasa de disparo con respecto al basal, siendo minoritario el conjunto de neuronas que reducen significativamente su tasa de disparo. A su vez, las neuronas aumentan su

actividad durante ensayos GO, mientras que sólo un grupo minoritario aumenta la tasa de disparo en ensayos NOGO.

	TONO		VENTANA DE OPORTUNIDAD	
	CPF	ATV	CPF	ATV
Responden	40	48	83	82
Responden y Discriminan	13	33	56	72
GO>NOGO (responden y discriminan)	83	76	87	87
Responden inhibiéndose	11	10	8	13
Aumenta en GO	26	36	71	67
Aumenta en NOGO	6	17	14	8
Aumenta sólo en GO	21	21	59	61
Aumenta sólo en NOGO	1	2	3	2

Tabla 2. Perfil de respuesta de las neuronas registradas en CPF y ATV. Se determinó las diferencias en tasa de disparo respecto del basal y entre ensayos GO y NOGO, ocurridos durante el tono y durante la ventana de oportunidad. **Responden:** neuronas que disparan significativamente diferente durante el tono/ventana de respuesta en comparación con el basal (incluyendo tanto ensayos GO como NOGO). **Responden y Discriminan:** neuronas que disparan significativamente diferente en comparación con el basal y diferente entre ensayos GO y NOGO. **GO>NOGO:** Dentro del subgrupo de neuronas que responden y discriminan, neuronas que disparan más durante ensayos GO. **Responden inhibiéndose:** neuronas que reducen su disparo durante el tono/ventana de oportunidad en comparación con los disparos emitidos durante el basal (sin diferenciar entre GO y NOGO). **Aumentan en GO:** neuronas que disparan más que en el basal durante ensayos GO. **Aumentan en NOGO:** neuronas que disparan más que en el basal durante ensayos NOGO. **Aumenta sólo en GO:** disparan más que en el basal exclusivamente en ensayos GO. **Aumenta sólo en NOGO:** disparan más que en el basal exclusivamente en ensayos NOGO. Todos los valores son porcentajes del total de neuronas registradas en cada área, exceptuando por en la categoría GO>NOGO, en donde se indican porcentajes respecto del total del grupo que responden y discriminan.

Se construyeron histogramas peri estímulo (HPS), alrededor del inicio del tono. En la Figura 5 pueden observarse algunos ejemplos de neuronas de CPF que aumentan su disparo con el inicio del tono, y neuronas que se inhiben. En ATV algunas neuronas disparan con el inicio del tono, mientras que otras demoran más es disparar.

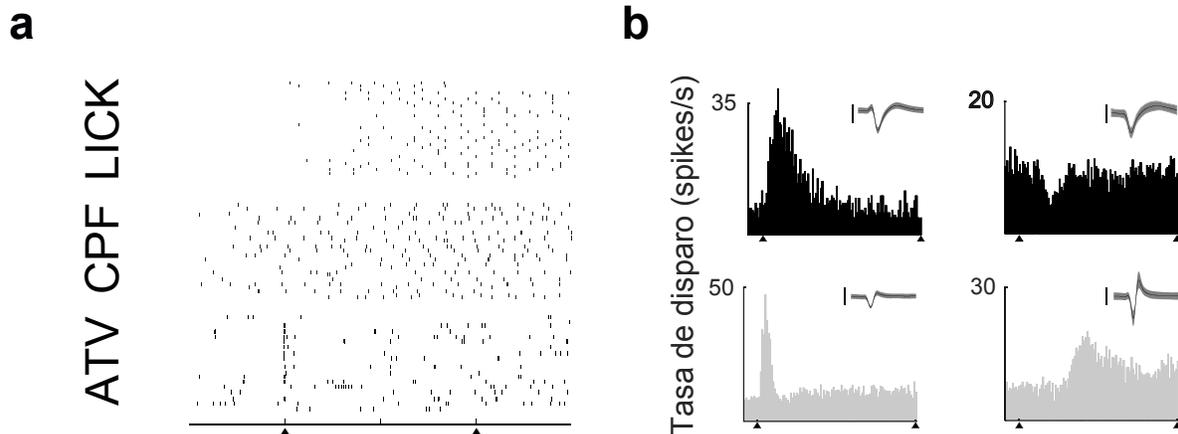


Figura 5. Rasters y HPS. a, Rasters para una neurona de CPF, una de ATV y para los eventos de protrusión de la lengua (LICK), en 30 ensayos GO correctos consecutivos. Cada marca vertical representa un disparo o protrusión, y cada fila un ensayo. Los triángulos negros indican inicio y fin del estímulo sonoro. **b,** HPS para dos neuronas de CPF (barras negras) y dos neuronas de ATV (barras grises) computados para los ensayos GO correctos de una sesión. Cada bin abarca 10 ms. Los insertos representan media y desvío estándar de las formas de onda correspondientes (escala = 200 μ V).

Para poder estudiar el perfil de disparo entre neuronas con tasas medias diferentes se calculó, para cada neurona y tipo de ensayo, el máximo dentro de su HPS y el tiempo transcurrido para alcanzarlo. Los HPS fueron normalizados entre el máximo y el mínimo de cada HPS, y los HPS normalizados de todas las neuronas fueron agrupados por condición y área, ordenados según las latencias hasta el máximo (Fig. 6). En CPF los máximos están distribuido a lo largo de todo el tono. Por otro lado, en ATV pueden observarse dos poblaciones de neuronas. Una población cuyo máximo de disparo ocurre inmediatamente luego del inicio del tono y otra en la que los máximos ocurren a lo largo de todo el estímulo. En CPF los máximos calculados para el GO no son predictivos de la posición del máximo en NOGO, ya que al ordenar los HPS medidos en NOGO siguiendo el orden de máximos medidos en GO no se observa un orden aparente. En cambio, en el ATV las neuronas que tiene su máximo al comienzo del estímulo lo tienen tanto en GO como en NOGO. Si se ordenan los HPS de neuronas de ATV en ensayos GO siguiendo el orden de ensayos NOGO, el perfil se mantiene para el grupo de neuronas que disparan con el inicio del tono. Esto no ocurre para las neuronas con latencias mayores.

Las latencias hasta el máximo de actividad de las neuronas de CPF durante el tono NOGO son significativamente menores que durante el tono GO. ($P < 0.05$, test de Kolmogorov-Smirnov, comparando las distribuciones de latencia GO vs NOGO en

cada categoría, tomando como hipótesis alternativa que la latencia GO es mayor que latencia NOGO). A su vez, las latencias de las neuronas de ATV durante el tono GO son significativamente menores que las latencias en CPF ($P < 0.05$ test de Kolmogorov-Smirnov).

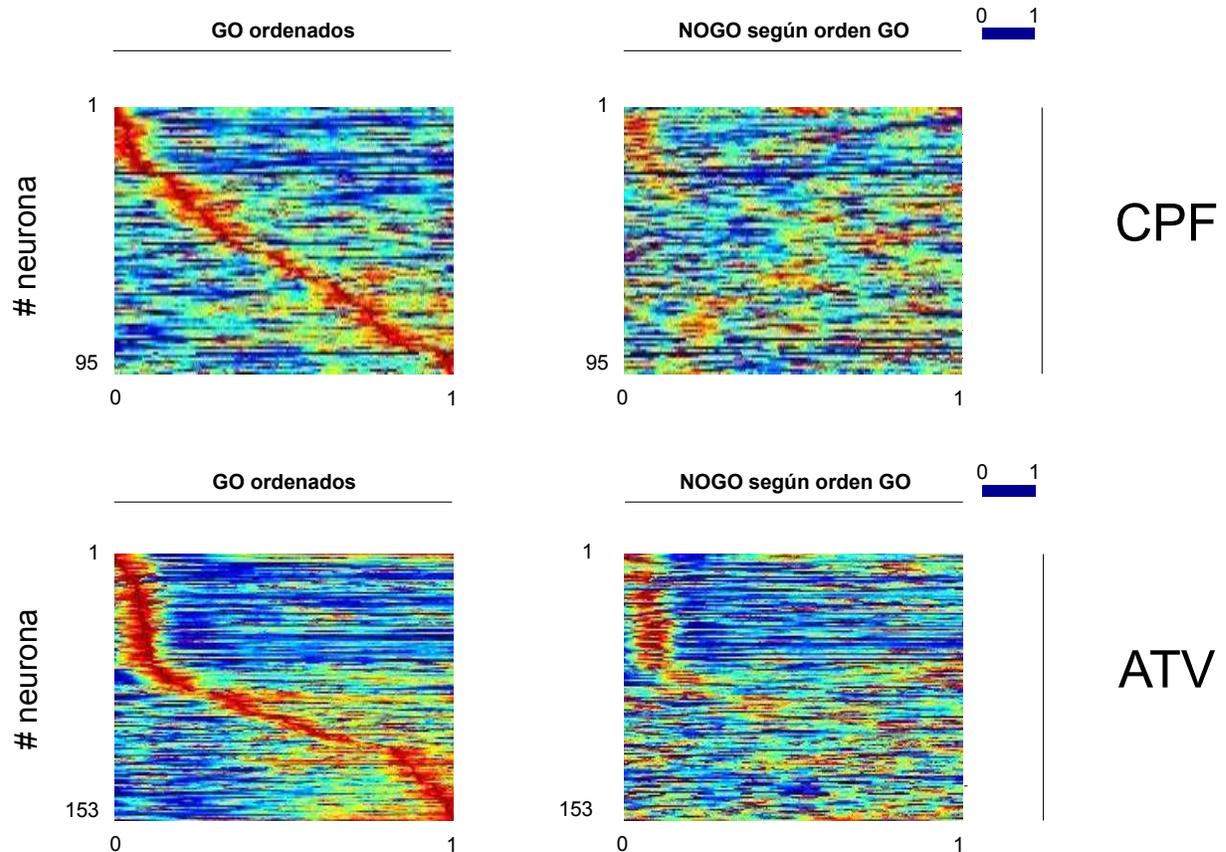


Figura 6. HPE ordenados según la latencia al máximo. Los máximos de disparo de las neuronas de CPF ocurren a lo largo de todo el tono. Las neuronas de ATV se dividen en una población con máximos bien delineados y próximos al inicio del tono, y una población con máximos más dispersos, con latencias a lo largo del tono. Los máximos de la primera población se alinean al inicio del tono tanto en ensayos GO como NOGO, mientras que en la segunda población la latencia al máximo en tonos GO no coincide con la latencia en tonos NOGO, como se evidencia al ordenar los HPE de ensayos NOGO según el orden de latencias en ensayos GO.

Para poder calcular el perfil de disparo promedio de la población registrada, los HPS fueron convertidos a z-scores restando a cada HPS la media de disparo en el basal, y dividiendo por el desvío correspondiente. Los z-scores de los HPS muestran en promedio un aumento en la tasa de disparo en las neuronas de CPF para los ensayos GO correctos (azul), y la ausencia de dicho aumento en los ensayos NOGO correctos

(rojo; los mismos colores serán usados para identificar condiciones GO correcto y NOGO correcto en todos los análisis subsecuentes).

Para el ATV se observa un aumento rápido al inicio del tono, tanto en GO como en NOGO. Se observan diferencias entre ensayos GO y NOGO a partir de los 350 ms aproximadamente (Fig. 7).

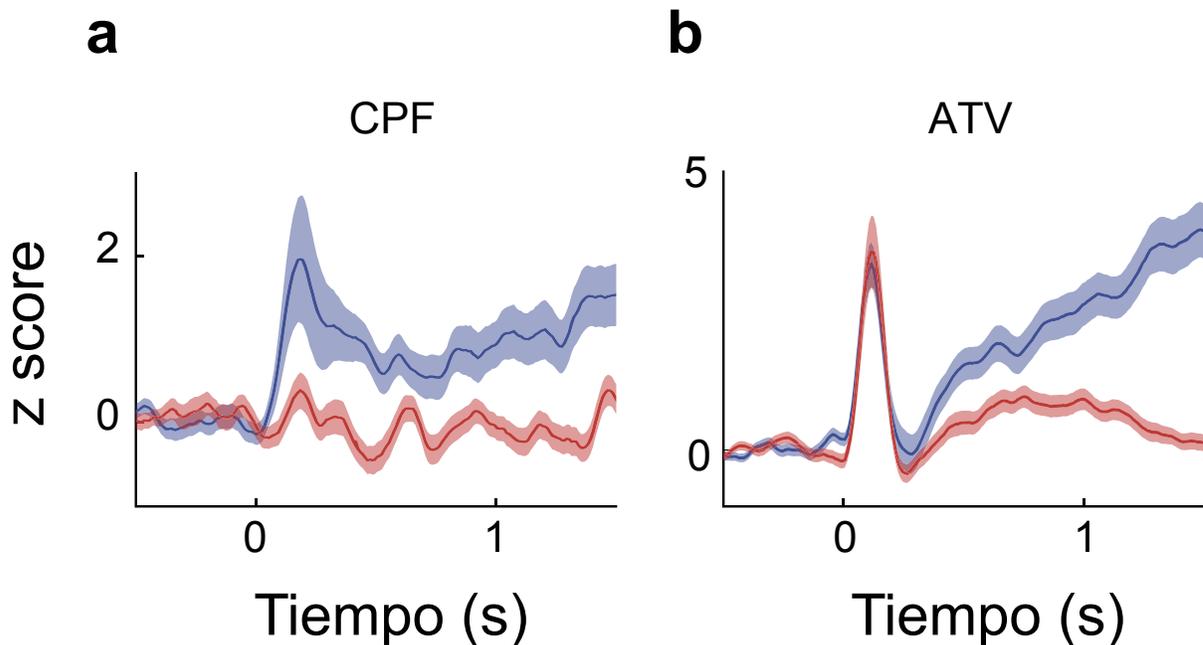


Figura 7. La tasa de disparo normalizada de CPF y VTA es mayor durante el tono GO. Se computaron los z-scores de los HPS de cada neurona en ensayos GO correctos y NOGO correctos, restando la media basal y dividiendo por el error estándar correspondiente. **a**, La actividad en CPF es mayor en ensayos GO que en ensayos NOGO ($P < 0.05$ para $t > 350$ ms; test del signo con corrección de Bonferroni). **b**, Las neuronas de ATV muestran un pico transitorio de actividad al inicio del tono (aproximadamente a $t = 100$ ms), sin diferencias significativas entre clases de ensayos. A partir de $t = 400$ ms del inicio del tono la actividad en ensayos GO supera a la de ensayos NOGO ($P < 0.05$, test del signo con corrección de Bonferroni). Se muestran valores medios y e.e.m.

La actividad diferencial evidenciada en los z-scores sugiere que la tasa de disparo tanto de CPF como del ATV contiene información que permite diferenciar el estímulo presentado al animal. Para verificar esta observación se realizó un análisis de discriminante cuadrático (ADC) que permitiera clasificar el tipo de ensayo según la actividad neuronal. Para tal fin se obtuvo el total de disparos emitidos a lo largo de la presentación del tono para cada neurona de CPF y del ATV, y se aplicó el ADC a cada neurona por separado y para todas las neuronas registradas simultáneamente en una sesión, obteniendo como resultado un porcentaje de ensayos clasificados

correctamente (%Acierto). Tanto en CPF como en ATV el %Acierto obtenido de analizar el total de neuronas de una sesión es mayor al %Acierto cuando se analizan las neuronas por separado (Fig. 8, a-b). En ambas áreas el %Acierto de la población de neuronas correlacionó positivamente con el número de neuronas de la población (coeficiente de correlación de Spearman entre el número de neuronas registradas en cada sesión y el correspondiente %Acierto. CPF, $\rho = 0.56$, $P = 0.0012$. ATV, $\rho = 0.49$, $P = 0.0054$). Por otro lado, el %Acierto no correlacionó con el número de ensayos de cada sesión, sugiriendo que las diferencias en %Acierto no estuvieron vinculadas a una mejor o peor estimación de las distribuciones subyacentes (Correlación de Spearman entre Nro. de ensayos y %Acierto. CPF, $\rho = -0.07$, $P = 0.71$. ATV, $\rho = -0.019$, $P = 0.92$).

Dado que las funciones de CPF y ATV se encuentran mutuamente influenciadas, y que ambas regiones cerebrales son clave para el correcto desempeño de tareas guiadas por recompensa, se hipotetizó que la capacidad de clasificación estuvo relacionada con la magnitud de la correlación entre CPF y ATV. Para poder entender la relación entre capacidad de discriminación y comunicación entre áreas se calculó, para cada par de neuronas CPF-ATV, el %Acierto del clasificador entrenado con la actividad del par, y la correlación de Pearson entre neuronas. Para cada sesión se calculó la media entre los %Acierto de pares, y las sesiones fueron separadas en dos grupos: sesiones con %Acierto CPF-ATV menor al promedio entre todas las sesiones (A_b) y sesiones con %Acierto CPF-ATV mayor al promedio entre todas las sesiones (A_a). Luego, para cada uno de estos grupos se calculó el valor promedio de correlación CPF-ATV. Se observó que, en sesiones con %Acierto mayor a la media, los pares CPF-ATV registrados exhiben correlaciones mayormente negativas (mediana=-0.056, test del signo, $P = 4.7 \times 10^{-5}$). Por el contrario, en las sesiones con %Acierto menor a la media las correlaciones CPF-ATV son mayormente positivas (mediana=0.05, test del signo, $P = 1.8 \times 10^{-5}$). Cabe destacar que en ambos grupos hay sesiones de todos los animales. En su conjunto, los resultados muestran que tanto las neuronas del ATV como de CPF contienen en su tasa de disparo información suficiente para discriminar entre ensayos GO correctos y NOGO correctos. Al mismo tiempo, la predominancia de correlaciones negativas entre neuronas de CPF y ATV en las sesiones con buen

nivel de clasificación es consistente con la hipótesis de que la actividad del ATV reduce la tasa de disparo en CPF, aumentando al mismo tiempo la selectividad de las neuronas frente a los estímulos.

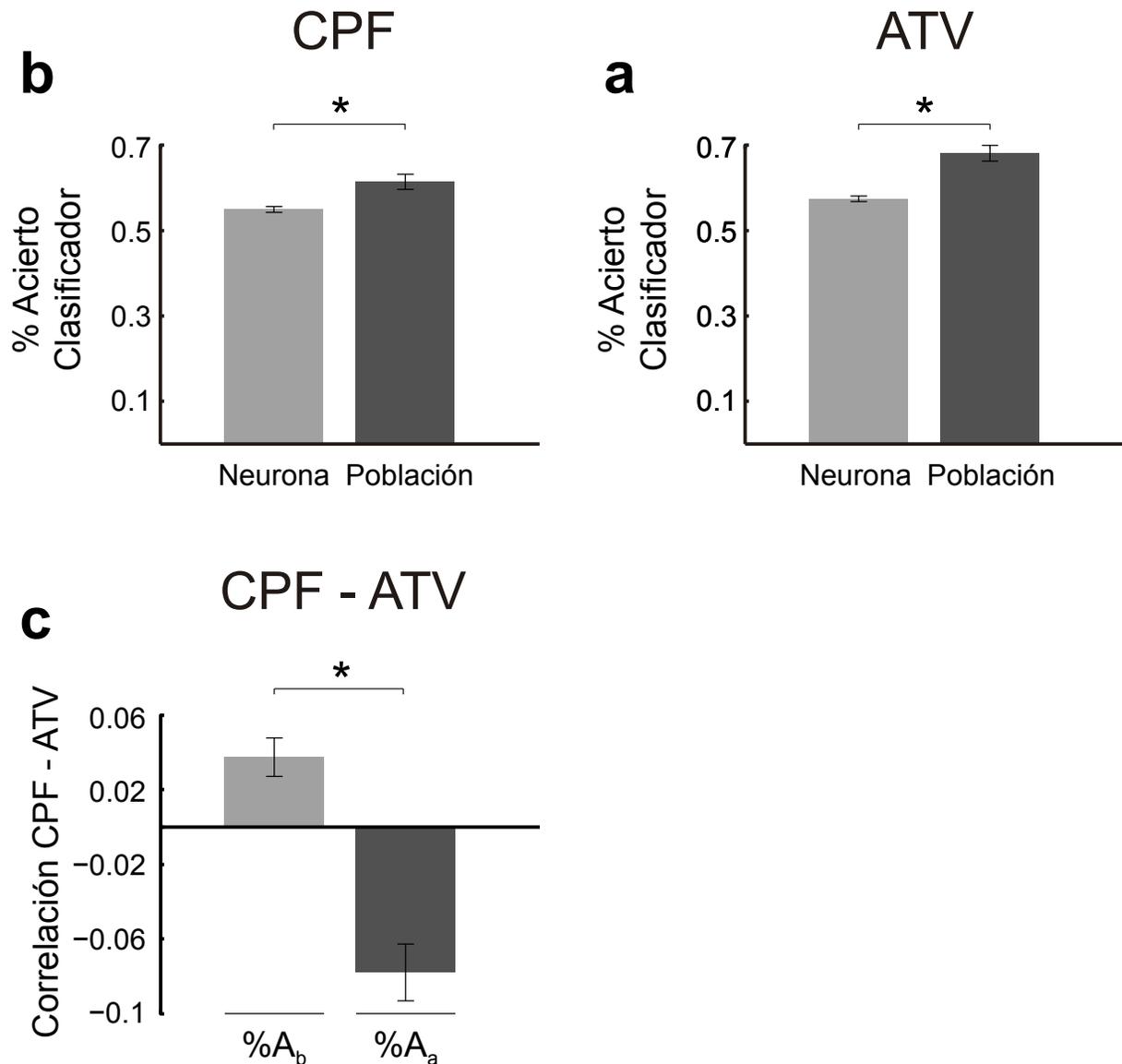


Figura 8. Poder de discriminación según discriminantes cuadráticos. a-b, Tanto en CPF como en ATV el total de la población clasifica significativamente mejor que si sólo se considera cada neurona individualmente ($N_{CPF} = 95$ neuronas; $N_{ATV} = 153$ neuronas; $N_{Poblaciones} = 30$; prueba U de Mann-Whitney, $*P < 0.001$). **c,** Correlación de pares de neuronas CPF-ATV en sesiones de alto %Acierto (%A_a) y bajo %Acierto (%A_b). A_a: 13 sesiones, 253 pares de neuronas CPF-ATV; A_b: 17 sesiones, 301 pares de neuronas CPF-ATV. Ambos grupos contienen sesiones de todos los animales registrados. $* P < 0.001$, Prueba U de Mann-Whitney. Se muestran valores medios y e.e.m.

Descomposición de la actividad del ATV en las componentes Tono y Respuesta

El disparo de una neurona puede estar influenciado por más de un estímulo, o aspecto del estímulo o, más en general, por más de una variable relevante de la tarea entrenada. Se ha demostrado que la actividad cerebral en general, y en particular la tasa de disparo de las neuronas de CPF, puede modelarse como combinaciones lineales de efectos provocados por cada variable relevante. De esta manera la actividad registrada muestra una mezcla de influjos que pueden separarse analizando la forma en que la varianza se descompone entre ensayos y entre neuronas (Kobak et al., 2014; Machens, Romo, & Brody, 2010; Machens, 2010; Mante, Sussillo, Shenoy, & Newsome, 2013).

Se implementó el método de Reducción de Dimensionalidad Dirigida (RDD) siguiendo los métodos de Mante et al. (ver Métodos). Para ello se agruparon todos los ensayos, GO y NOGO, correctos e incorrectos, y se descompuso la varianza de la población de neuronas en las dimensiones Tono y Respuesta. Se puede observar que en el ATV el pico de actividad observado inmediatamente luego del inicio del tono da cuenta de la varianza asociada tanto al tono presentado como a la respuesta ejecutada. Por otro lado, la rampa de actividad posterior al pico explica varianza asociada a la respuesta ejecutada y no al tono. Luego del transitorio la componente Tono se estabiliza en un valor constante distinto del basal, mientras que la componente Respuesta se aleja del basal en forma sostenida (Fig. 9a). Es decir que la población de neuronas de ATV en su conjunto estaría codificando tanto el estímulo como la respuesta ejecutada, aunque la codificación está separada en el tiempo. Los cambios en la actividad neuronal que contienen información acerca del estímulo percibido ocurren al comienzo del tono y son transitorios, mientras que los cambios que codifican la respuesta conductual elegida ocurren de manera sostenida a lo largo de todo el estímulo. Esto es similar a lo visto por Mante et al. en neuronas de CPF de monos.

El cambio observado en la componente Respuesta en ensayos NOGO incorrectos (Fig. 9d) es similar al observado para esa misma componente en los ensayos GO correctos (Fig. 9a). Además, en los ensayos NOGO incorrectos la componente respuesta se aleja del basal, mientras que en los ensayos NOGO correctos la misma

componente se mantiene inalterada ($P < 0.05$, comparando la componente respuesta en ensayos NOGO correctos y NOGO incorrectos a $t = 600$ ms, bootstrapping). Dado que tanto en los ensayos GO correctos como NOGO incorrectos el animal ejecutó una respuesta, estos resultados son consistentes con un posible rol de la CPF en iniciar la respuesta de GO. Por otro lado, la ausencia de cambios en la componente respuesta durante los ensayos NOGO correctos y GO incorrectos es consistente con la actividad reducida durante los ensayos NOGO evidenciada en los HPS y en la Tabla 2.

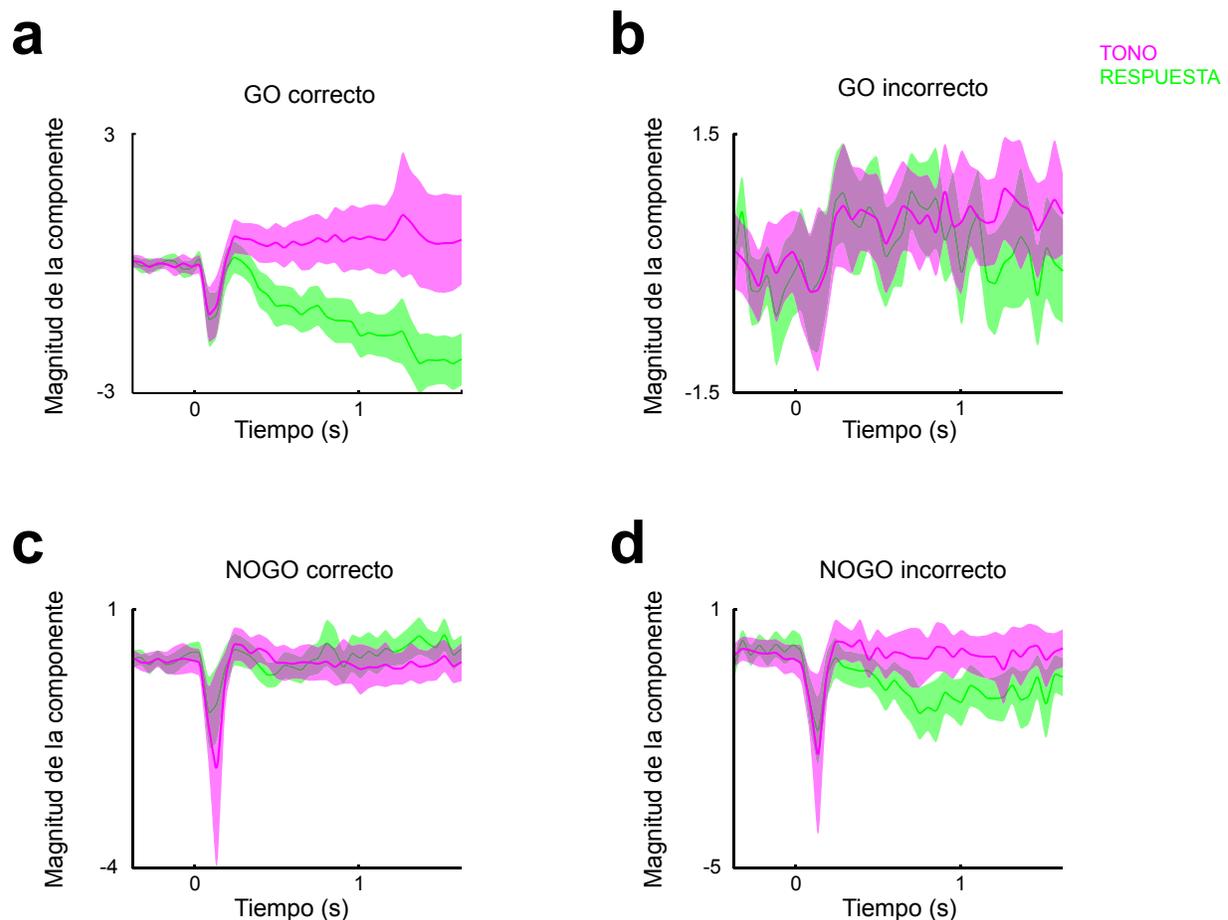


Figura 9. Descomposición de la actividad neuronal del ATV en las dimensiones Tono (T) y Respuesta (R). El inicio del tono produce cambios en la actividad de las neuronas del ATV, con excepción de los ensayos GO incorrectos, en los que el cambio observado es de menor magnitud y de signo contrario. **a**, El inicio del tono produce cambios transitorios en la actividad, tanto en la componente T como en la componente R. Luego, la componente T permanece sin cambios mientras que la componente R prosigue con un cambio sostenido. **b**, La actividad neuronal permanece inalterada durante los ensayos GO incorrectos. **c**, La componente T en los ensayos NOGO correctos es similar a la observada en ensayos GO correctos, mientras que la componente R carece del cambio sostenido. **d**, Los ensayos NOGO incorrectos tienen una componente R con un alejamiento del basal similar a la componente R de los ensayos GO correctos, aunque de menor magnitud. Se grafican valores medios y desvíos estándar de las trayectorias de los bootstraps, obtenidos tomando sub muestras de ensayos.

Discusión

Tanto en las neuronas de CPF como en del ATV se observaron cambios en la tasa de disparos durante la presentación del tono y durante la ventana de oportunidad. En una mayoría de los casos las neuronas aumentaron su disparo respecto del basal, con una minoría que lo redujo. Al mismo tiempo, las neuronas de ambas áreas tendieron a aumentar su disparo durante ensayos GO, con una minoría aumentándolo en ensayos NOGO. En su conjunto, estos resultados sugieren que el sistema no es reactivo al estímulo NOGO, al menos en la mayoría de sus neuronas, y en lo que respecta únicamente a un código basado en tasa de disparos. Esto es especialmente notorio al analizar los HPS normalizados de neuronas de CPF, en donde sólo hay un aumento significativo de actividad en ensayos GO. Los resultados se condicen con la teoría del filtrado(Shimamura, 2000), la cual propone que la CPF mantiene representaciones de estímulos relevantes únicamente, mientras que los estímulos irrelevantes son previamente filtrados, en regiones cerebrales aferentes a la CPF. Buena parte de los estudios sobre filtrado han sido en primates. Everling et al. observaron que las neuronas de CPF sólo responden a estímulos visuales para los cuales el mono ha sido entrenado a dirigir un sacádico, mientras que los estímulos no objetivo (distractores) no generan respuesta neuronal(Everling et al., 2002). Resultados similares fueron encontrados en humanos(Jiang, 2000). Sin embargo, otros trabajos han mostrado modulación del disparo neuronal frente a estímulos NOGO o estímulos irrelevantes en general. Watanabe et al. mostraron que un 40% de neuronas de la CPF de monos responden frente a un estímulo visual de NOGO(Watanabe, 1986), mientras que Hasegawa et al. encontraron neuronas de CPF que responden preferencialmente durante los ensayos non-match de una tarea de no-igualación a la muestra(Hasegawa, Peterson, & Goldberg, 2004). En los estudios de Mante et al. y Sakagami et al. la respuesta a estímulos relevantes e irrelevantes fue estudiada utilizando patrones de puntos caracterizados por movimiento y color. Una clave previa al inicio del ensayo indica la dimensión relevante para obtener refuerzo, de manera que el mismo aspecto

del estímulo puede ser una clave en un ensayo y un distractor en otro. Sin embargo, las neuronas de CPF cambian marcadamente su tasa de disparo, codificando tanto el color como el movimiento, independientemente de que sean o no relevantes en un determinado ensayo (Mante et al., 2013; Sakagami et al., 2001). La discrepancia de resultados puede entenderse si se considera la manera que en que el refuerzo fue implementado: en Everling et al. el conjunto de estímulos reforzados no cambia, mientras que en los trabajos restantes la relevancia de un estímulo cambia de ensayo a ensayo según una clave de contexto (Mante et al., Sakagami et al.), o bien existen estímulos no relevantes de manera consistente pero tanto los ensayos GO como NOGO son reforzados (Hasegawa et al., Watanabe et al.). De esta manera, es razonable que la respuesta frente a un estímulo NOGO o un estímulo irrelevante surja únicamente cuando hay un refuerzo involucrado, ya sea de manera consistente en toda la sesión, o condicional a una clave de contexto. Por lo tanto, es esperable que en una tarea GO/NOGO como la descrita en este capítulo sólo se haya encontrado una minoría de neuronas discriminando mediante aumentos en la tasa de disparo durante ensayos NOGO, dado que en el protocolo utilizado nunca se entrega recompensa en esta clase de ensayo.

Para determinar el efecto de la interacción entre neuronas de CPF y ATV en la capacidad de codificar información se cuantificó la magnitud de la correlación entre pares de neuronas CPF-ATV, en grupos de pares con distinta capacidad de discriminar entre ensayos GO y NOGO. Se observó que en los pares CPF-ATV que mejor discriminan predominan las correlaciones negativas. El ATV puede ejercer un efecto inhibitorio sobre la CPF, vía neuronas de proyección GABAérgicas, y vía neuronas dopaminérgicas, a través del efecto de receptores D2 en interneuronas, entre otros (Pirot et al., 1992; Tseng & Donnell, 2007; Tseng et al., 2006). Sin embargo, tal correlación negativa (“noise correlation”) ocurre en simultáneo con una “signal correlation” positiva, dado que tanto el disparo de neuronas de CPF como de ATV aumenta luego de la presentación del estímulo. Esto significa que, además de la información conferida en la media de disparo, la variabilidad alrededor de la media podría contener información adicional, tanto sobre los estímulos como sobre el efecto

de un área sobre la otra. La información contenida en la variabilidad neuronal será analizada en el capítulo 2.

Además de la diferencia en tasa de disparo, las neuronas disparan con diferente “timing” en ensayos GO y en ensayos NOGO. Los máximos de actividad formaron una secuencia de activación que cubrió todo el tono y la ventana de oportunidad, de manera tal que para cada instante existe alguna neurona disparando en su máximo. Durante los ensayos NOGO la población de neuronas alcanza su máximo con una latencia promedio menor a la correspondiente para los ensayos GO. Esto evidencia una respuesta activa de las neuronas durante los ensayos NOGO que no se evidenció en el análisis de la tasa de disparo, y sugiere que la identidad de los ensayos NOGO estaría codificada por una respuesta de baja latencia, sin modulación de la tasa de disparo promedio. Una distribución amplia de latencias ha sido reportada previamente en neuronas de CPF (Fujisawa, Amarasingham, Harrison, & Buzsáki, 2008), de corteza posterior parietal (C. D. Harvey, Coen, & Tank, 2012) y de hipocampo (Pastalkova, Itskov, Amarasingham, & Buzsáki, 2008), en roedores realizando una tarea de memoria de trabajo en un laberinto en T. Estas secuencias también ocurren en ratas anestesiadas y ratas no comprometidas en una tarea (Luczak, Barthó, Marguet, Buzsáki, & Harris, 2007), y también en ratas corriendo en una rueda (Pastalkova et al., 2008), sugiriendo que son generadas internamente, y no necesariamente como producto de la estimulación sensorial. Se ha sugerido en trabajos teóricos que la actividad poblacional secuencial es un posible sustrato neuronal para la codificación del paso del tiempo (Buonomano, 2005; Karmarkar & Buonomano, 2007; Szatmáry & Izhikevich, 2010). Aunque la tarea planteada en este capítulo no requiere la estimación de tiempos para su correcta ejecución, es interesante considerar la posibilidad de que el timing preciso de disparo de las neuronas pueda ser sustrato neuronal para codificar información extra, acorde a posibles nuevas exigencias que se fueran anexando para obtener recompensa.

El hecho de que las neuronas disparen de manera máxima en distintos momentos del tono contrasta con estudios previos que reportan la existencia de grupos de neuronas de CPF disparando de manera específica y sostenida durante una fase de la tarea, ya sea la presentación del estímulo, un período del retardo, o durante la ejecución de la

respuesta conductual. La codificación por activación sostenida de grupos de neuronas ha servido de base a modelos de redes neuronales recurrentes, en donde la actividad neuronal tiende a un atractor, y por lo tanto el transcurso temporal de la actividad es similar para todas las neuronas. Por el contrario, la actividad neuronal presentada en este capítulo sigue transcurso temporales heterogéneos, sugiriendo una dinámica poblacional de alta dimensionalidad en la que ningún perfil de disparo tiene mayor preponderancia que otro. Para poder analizar este tipo de dinámica se implementó el método de reducción de dimensionalidad dirigida (Mante et al., 2013), el cual permite hacer una descripción de baja dimensionalidad de las trayectorias de actividad neuronal que exhibe el sistema, que están asociadas preferentemente a la percepción del estímulo, o a la decisión de ejecutar la respuesta. El método permite distinguir los aspectos de la actividad neuronal que están relacionados con la elección de respuesta (respuesta GO o respuesta NOGO), aun cuando la actividad fue registrada durante la presentación del estímulo. Se ha reportado para la CPF que los estímulos son reflejados en la actividad poblacional temprana, mientras que la actividad subsecuente refleja un estado de preparación para la toma de decisión (Stokes et al., 2013). En cambio, en el ATV sería esperado que la componente predominante fuera la relativa al estímulo, dada la amplia evidencia relativa a una selectividad de las neuronas DA frente a estímulos asociados a recompensa (Fiorillo, Newsome, & Schultz, 2008; Schultz, 2010). Sin embargo, el análisis mostró que las neuronas del ATV contiene información tanto sobre el estímulo percibido como sobre la posterior elección, dado que ambos aspectos producen patrones de actividad separables al nivel de la población. La componente relativa al estímulo sonoro es transitoria, ocurriendo dentro de los primeros 250 ms. Por el contrario, la componente relativa a la respuesta se aleja del basal de manera sostenida, tanto para ensayos GO correctos como para ensayos NOGO incorrectos. Estos perfiles de respuesta resultan similares a los observados en la CPF de monos (Mante et al., 2013), y sugieren que el procesamiento de los estímulos es breve y ocurre inmediatamente luego de la presentación de los mismos. El transitorio causado por el estímulo resulta similar al perfil de actividad de un subgrupo de neuronas del ATV que dispararon de manera máxima inmediatamente luego del inicio del tono (Fig. 6), aunque sin discriminar entre tipos de tono (Fig. 7b).

Por otro lado el componente asociado a la respuesta sería producto de un subconjunto distinto de neuronas de ATV, cada una de ellas disparando de manera máxima en un momento distinto del tono, y posterior a los primeros 250 ms. Esto sugiere que, al menos en el ATV, un subconjunto de neuronas codifica la ocurrencia de estímulos, mientras que otro subconjunto codifica la decisión de protruir la lengua.

Capítulo II

Información y eficiencia en la CPF – modulación por parte del

ATV

Introducción

Una pregunta central en neurociencias es cómo los sistemas nerviosos codifican y procesan la información. Según definido por Perkel y Bullock en 1968, estudiar la codificación neuronal consiste en "dilucidar las transformaciones de la información en el sistema nervioso, desde los receptores, pasando a través de neuronas intermedias, hasta las neuronas motoras y los efectores" (Perkel y Bullock, 1968). Desde entonces, numerosos códigos han sido propuestos, cada uno de ellos favoreciendo distintos aspectos de la actividad neuronal como contenedores de información. Se han propuesto códigos basados en el disparos de neuronas consideradas de manera independiente y códigos poblacionales, códigos basados en tasa de disparo y códigos combinatorios, códigos que tienen en cuenta la historia de disparo de cada neurona y códigos basados en el orden de disparo o incluso el preciso tiempo de disparo (Thorpe, Delorme, & Van Rullen, 2001). El código más frecuentemente estudiado, quizás por cuestiones metodológicas, es el código basado en tasa de disparo, en el que se propone que una neurona codifica información en su tasa media de emisión de disparos. Se ha visto en diferentes áreas cerebrales que las neuronas cambian sensiblemente su tasa de disparo frente a estímulos diferentes, de manera que la identidad del estímulo presentado puede determinarse simplemente contando el número de disparos emitidos por una neurona. Sin embargo, este tipo de código presenta serias limitaciones, tanto computacionales como metabólicas. Por un lado el número de estados sólo crece linealmente con la tasa de disparo, mientras que en los códigos combinatorios el número de estados posibles crece exponencialmente (Levy & Baxter, 1996). Por otro lado, un código por tasa de disparo requiere que una neurona cambie (aumente) considerablemente su tasa de disparo para ganar capacidad de representación. Este requerimiento implica un costo metabólico muy elevado, debido a que la recuperación del gradiente iónico disipado en la producción de un disparo es el proceso más costoso de los realizados por una neurona (Laughlin, Steveninck, & Anderson, 1998; Lennie & Place, 2003).

Independientemente del efecto de los estímulos en la actividad promedio de una neurona, la actividad neuronal medida ensayo a ensayo e instante a instante es

intrínsecamente estocástica. En un código basado en tasa de disparo esta variabilidad implica necesariamente una pérdida de información. Sin embargo, se ha propuesto que tal variabilidad (o “ruido neuronal”) es conveniente y hasta necesaria para la codificación y procesamiento de la información (Maass, 2014; Scaglione, Moxon, Aguilar, & Foffani, 2011; Stein, Gossen, & Jones, 2005).

Según los resultados mostrados en el capítulo 1, tanto la CPF como el ATV estarían transmitiendo información en su tasa de disparos. Aun así, teniendo en cuenta el alto costo computacional y metabólico que implica un código basado en la modulación de la tasa de dispar, es de interés considerar la posibilidad de que las neuronas también codifiquen información adicional en la variabilidad de su disparo alrededor de la media. La información contenida en la actividad neuronal altamente variable puede cuantificarse usando medidas de teoría de información (Borst & Theunissen, 1999; Dimitrov, Lazar, & Victor, 2011; Effenberger, 2013; Quian Quiroga & Panzeri, 2009). La teoría de la información (TI) es una rama de la matemática aplicada, introducida por Claude Shannon, originalmente orientada a describir el proceso de transmisión de información en sistemas de comunicación diseñados por los seres humanos (Cover & Thomas, 2005; Shannon, 1948). De uso común son las medidas de entropía e información mutua. La entropía mide la cantidad promedio de información necesaria para caracterizar una variable estocástica, mientras que la información mutua mide la cantidad de información que es compartida por dos o más variables. Ambas están definidas para distribuciones de probabilidad multivariada. Por lo tanto, estas medidas se ajustan particularmente bien al estudio de poblaciones de neuronas, cuya actividad es altamente variable y suele ser descripta en término de probabilidades. La capacidad total de información de un conjunto de neuronas puede estimarse mediante el cálculo de entropía, mientras que la información compartida en un grupo de neuronas, o entre un grupo de neuronas y un estímulo puede ser estimado mediante el cálculo de información mutua (Effenberger, 2013; Levy & Baxter, 1996).

Teniendo en cuenta el rol de la CPF en la codificación de estímulos condicionados relevantes, y el efecto del ATV sobre la dinámica de las neuronas de CPF, puede hipotetizarse que la información codificada en la variabilidad de disparo de neuronas

de CPF será dependiente de la actividad de neuronas de ATV. Al respecto, experimentos recientes en monos han demostrado que la inyección tanto de agonistas de receptores D1 como D2 aumenta la capacidad de las neuronas de CPF de discriminar entre estímulos relevantes para la tarea, y entre reglas diferentes dentro de una misma tarea(Ott, Jacob, & Nieder, 2014), mientras que el antagonismo de receptores D1 altera la capacidad de las neuronas para discriminar estímulos, reduciendo el desempeño en la tarea y dificultando el aprendizaje de nuevas reglas(Puig & Miller, 2012).

En este capítulo se describirán resultados que muestran:

1. Los cambios ocurridos en la información que los pares de neuronas de CPF contienen acerca de los estímulos condicionados mientras estos son presentados
2. Los cambios en la capacidad total de información, y su relación con el desempeño en la tarea
3. La dependencia entre la información contenida en las neuronas de la CPF y la actividad de las neuronas del ATV.

Resultados

Información contenida en la variabilidad del disparo de neuronas de CPF

Es sabido que la codificación basada en la tasa de disparo es ineficiente tanto en términos computacionales como energéticos, sugiriendo la existencia de otras formas de codificar información. Se explorará más en detalles los códigos combinatorios en los que la información está codificada en la variabilidad del disparo de la población de neuronas (Maass, 2014; Stein et al., 2005). En particular se estudió la variabilidad alrededor de la tasa de disparo media, computada a través de los ensayos en una ventana de tiempo centrada en un tiempo t desde el inicio del estímulo sonoro. En cada ventana de tiempo, la actividad neuronal fue transformada a un espacio binario, en el cual una neurona puede estar en estado '1' o '0', según si el número de disparos emitidos a tiempo t es respectivamente mayor o menor que la media computada a través de los ensayos en ese instante (Fig. 1a). Un par de neuronas puede adoptar 4 estados posibles (estados '11', '10', '01', '00'), cada uno con una probabilidad de ocurrencia, de manera que el vector probabilidad $(p_{11}, p_{10}, p_{01}, p_{00})$ define la distribución de probabilidad del estado del par (Fig. 1b). Esta distribución puede reescribirse en términos de las probabilidades marginales (las probabilidades de estar en estado '1' de las neuronas i y j del par, p_1^i, p_1^j) y de la probabilidad de coincidencia (la probabilidad de que ambas neuronas estén en estado '1', p_{11}), de manera que la distribución conjunta queda definida por el vector $\bar{p} = (p_1^i, p_1^j, p_{11})$. Cada vector \bar{p} tiene asociado una entropía y una correlación. La entropía mide la capacidad que tiene el sistema de codificar información, mientras que la correlación mide la dependencia lineal entre dos variables.

La tasa de disparo de las neuronas de CPF y los correspondientes valores de p_1 están fuertemente correlacionados (Fig. 2; correlación de Spearman, $\rho = 0.67$, $P < 0.001$),

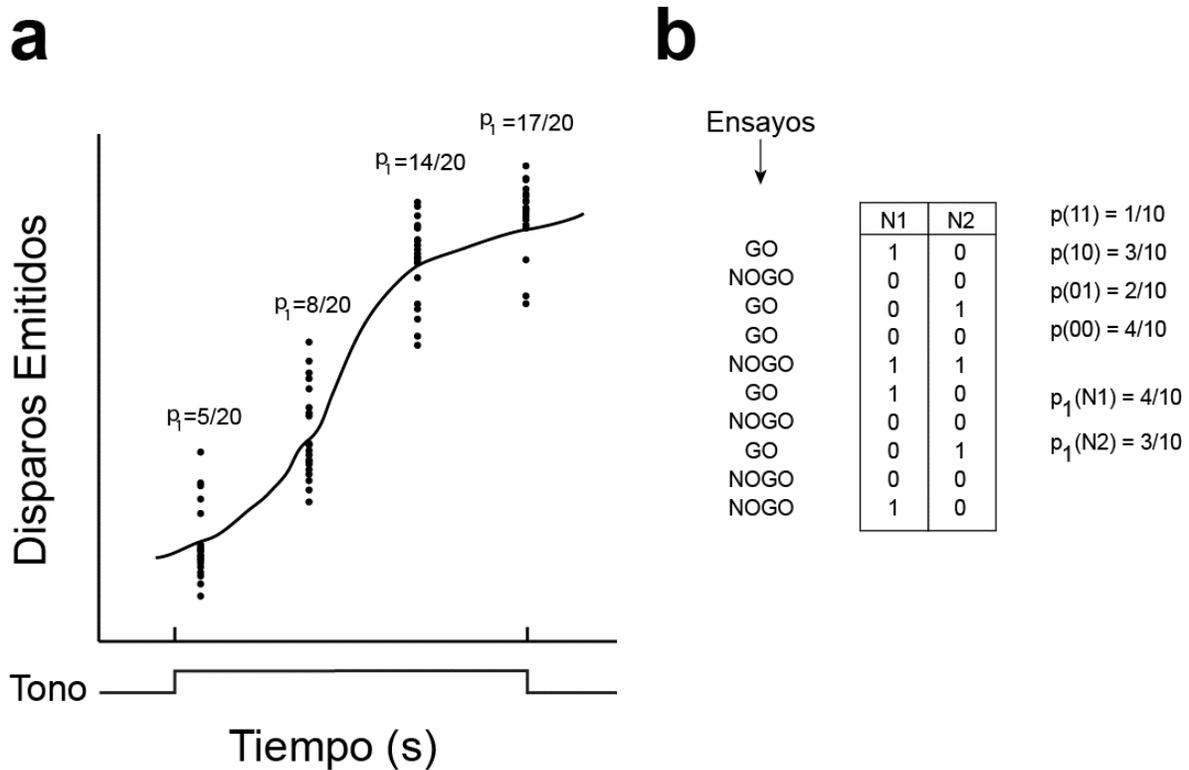


Figura 1. Conversión al modelo binario. **a**, Se grafica la cantidad de disparos emitidos en cada ensayo a tiempo t (un punto por cada ensayo en cada ventana y tiempo). La línea entera representa el número promedio de disparos emitidos. Cada punto es transformado en un '1' si el número de disparos emitidos en ese tiempo y ensayo supera la media computada entre todos los ensayos para ese tiempo; en su defecto se asigna el valor '0'. De esta manera, para cada tiempo t habrá una p_1 (probabilidad de '1'), definida como el cociente entre el número de ensayos con número de disparos mayor a la media, y el número de ensayos totales. **b**, El sistema conformado por dos neuronas tiene 4 estados posible: 11, 10, 01, 00, cada uno con su probabilidad de ocurrencia. En el esquema se muestra el estado de las neuronas N1 y N2 para una sucesión de ensayos en una sesión, el tipo de tono presentado (GO o NOGO), y la probabilidad de cada estado, calculadas tomando los ensayos GO y NOGO.

ajustándose aproximadamente a lo esperado para un proceso de Poisson, de manera que una neurona con una mayor tasa de disparo también tiene en general una p_1 mayor.

Se procedió a determinar si las neuronas de CPF contienen información en la variabilidad alrededor de su tasa de disparo media. Para ello se calculó la Información Mutua (IM) entre el estado del par de neuronas (i,j) y el estímulo presentado. Dado que las poblaciones de neuronas pueden exhibir dinámicas con escalas de tiempo

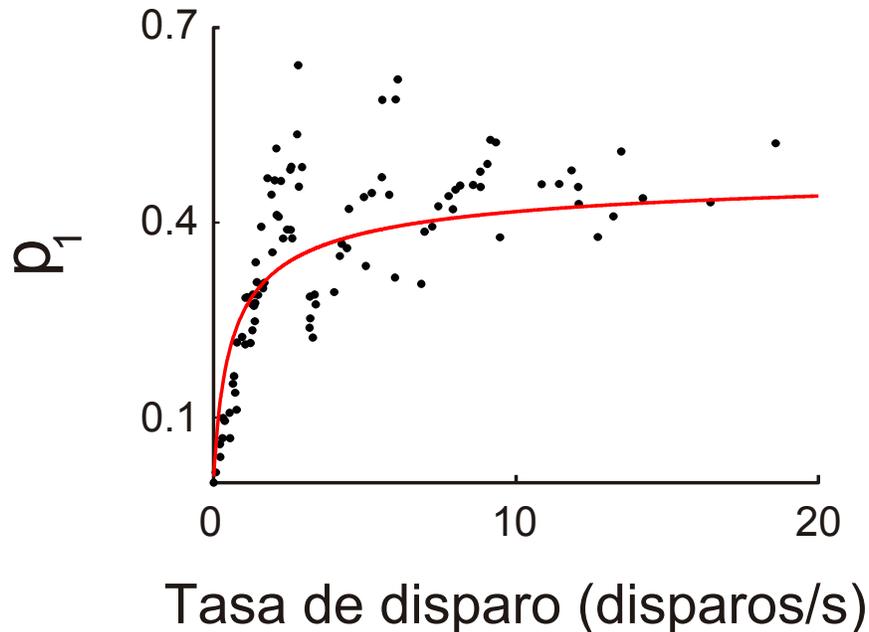


Figura 2. p_1 crece con la tasa de disparo media. Para cada neurona de CPF ($n=95$) se muestra el valor de p_1 en función del promedio de la tasa de disparo calculado a través de los ensayos a tiempo $t = 500$ ms. Ambas medidas están correlacionadas (correlación de Spearman, $\rho = 0.67$, $P < 0.001$). Los valores de p_1 fluctúan alrededor del p_1 esperado para un proceso de disparo que sigue una distribución de Poisson (línea roja).

variadas, se determinó las escalas temporales relevantes en el conjunto de datos, calculando la IM para el intervalo de escalas entre 100 ms y 600 ms (Fig. 3).

La IM entre la actividad neuronal y el estímulo aumenta significativamente luego de la presentación del estímulo para escalas superiores a 300 ms, demostrando que la variabilidad en la actividad neuronal contiene información acerca del estímulo presentado. En base a esto, en los análisis que siguen se utilizó una escala de 320 ms (escala a la que se alcanza el 80% de la IM máxima).

Un problema no resuelto en neurociencias es como el cerebro codifica información de una manera rápida y robusta. La capacidad de información es mayor cuanto mayor es la entropía del sistema, maximizándose cuando las neuronas se comportan como si fueran independientes entre sí. Por otro lado, no es posible que las neuronas de una población sean completamente independientes dado que son las conexiones entre

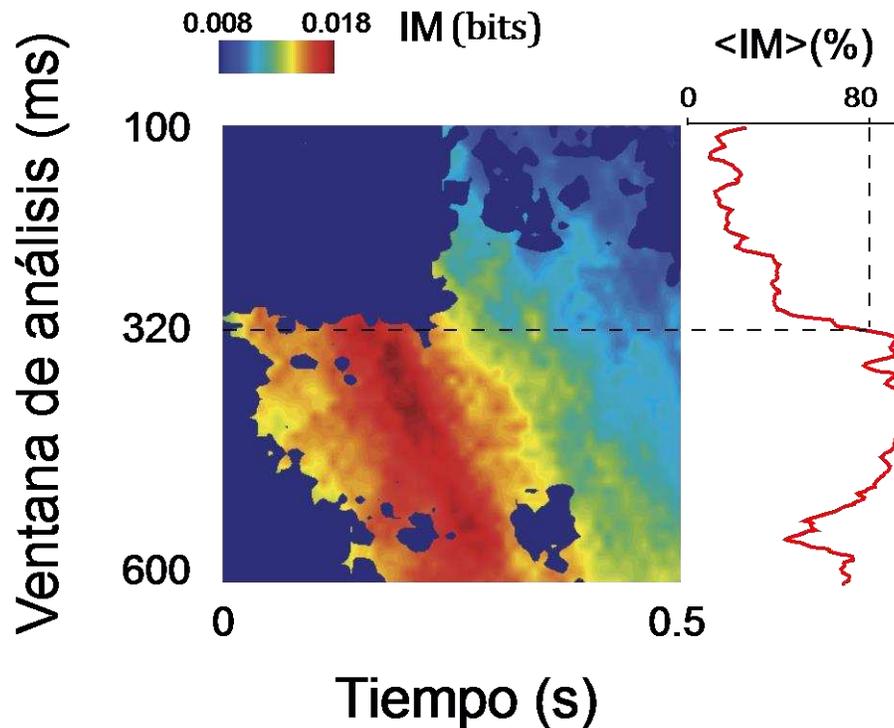


Figura 3. Los pares de neuronas de CPF contienen información en el ruido neuronal. Se calculó la IM entre el estado de pares de neuronas y la clase de ensayo (GO/NOGO, correctos) para ventanas de entre 100 ms y 600 ms centradas a tiempo t deslizándose en el intervalo [0, 0.5] s respecto del inicio del tono. La escala de colores muestra la IM para los valores significativos únicamente ($P < 0.05$; valores no significativos son coloreados como si fuera $IM = 0$), mientras que la línea roja muestra para cada ventana la IM promediada ($\langle IM \rangle$) en el intervalo [0, 0.5] s, expresada en % respecto del valor de $\langle IM \rangle$ máximo. La IM se vuelve significativa desde el comienzo de la presentación del estímulo, para ventanas de 300 ms en adelante. Con una escala de 320 ms se consigue una IM igual al 80% de la $\langle IM \rangle$ máxima.

ellas las que le otorgan su capacidad de cómputo. La redundancia es necesaria para que un sistema sea robusto pero le quita capacidad de codificación. De esta manera existe un compromiso entre capacidad y redundancia.

Se calculó la entropía de pares de neuronas como medida de capacidad de información en la población de neuronas de CPF. La entropía computada en el modelo binario y el desempeño conductual del animal están correlacionados positivamente. Las sesiones de mejor desempeño conductual son las sesiones en las que se registraron valores de entropía promedio más altos, ya sea entropía de neuronas individuales, o de pares (Fig. 4, a-b). En cambio no hay una relación significativa entre desempeño conductual y tasa de disparo promedio (Fig. 4c).

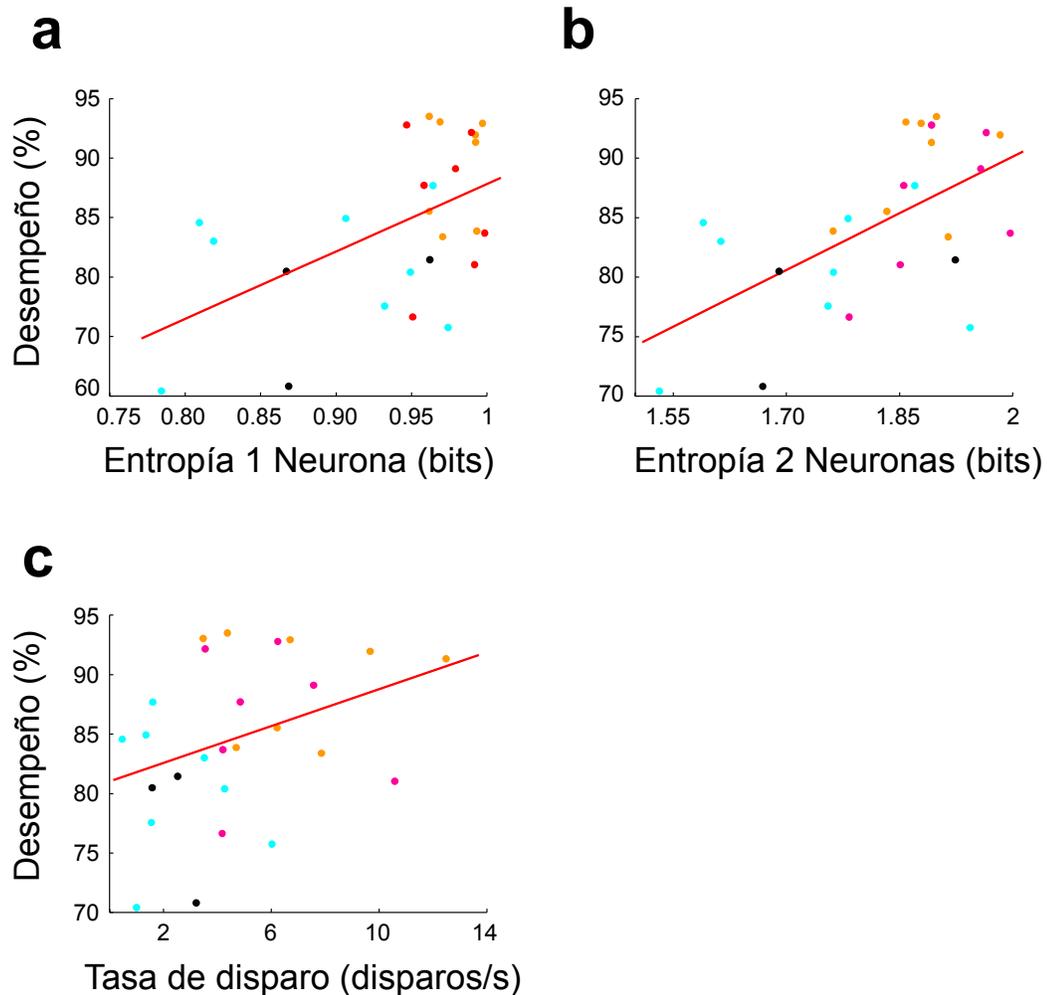


Figura 4. Relación entre desempeño registrado en la sesión de entrenamiento y la actividad neuronal. Se grafica el desempeño (% ensayos correctos) de cada sesión en función de la entropía promedio de neuronas individuales (**a**) y de pares de neuronas (**b**), y en función de la tasa de disparo (**c**), calculadas en una ventana de 320 ms en la mitad de la presentación del tono. En todos los casos los valores mostrados son promedios entre neuronas o entre pares de neuronas, registrados en cada sesión. Solo las sesiones con al menos dos neuronas registradas en CPF fueron incluidas (26 sesiones, 4 animales). El desempeño aumenta con la entropía promedio de las neuronas registradas (pendiente = 0.57, IC 95% = [0.17, 0.98]) y con la entropía promedio de pares de neuronas (pendiente = 0.31, IC 95% = [0.12, 0.49]). La regresión entre desempeño y tasa de disparo no es significativa (pendiente = 0.0082, IC 95% = $[-6 \times 10^{-3}, 1.67 \times 10^{-2}]$). Puntos del mismo color refieren a sesiones pertenecientes a un mismo animal.

Para probar la contribución de cada animal al efecto global se computó la regresión lineal para datos surrogados en los cuales los valores de desempeño de cada sesión fueron desapareados de sus respectivos valores de entropía o tasa de disparo media. Las permutaciones se hicieron entre sesiones pertenecientes al mismo animal, de manera de poder evaluar la contribución de cada uno de ellos al efecto global. La

pendiente de la regresión observada entre la entropía de pares de neuronas y el desempeño es significativamente mayor a la de sus surrogados ($\text{pendiente}_{\text{Surr}} = 0.18$, $\text{pendiente}_{\text{Obs}} = 0.31$, $P = 0.0384$, $N = 5000$ surrogados), siendo no significativa la regresión que emplea entropía de neuronas individuales ($\text{pendiente}_{\text{Surr}} = 0.45$, $\text{pendiente}_{\text{Obs}} = 0.57$, $P = 0.21$) o la tasa de disparo media ($\text{pendiente}_{\text{Surr}} = 0.0095$, $\text{pendiente}_{\text{Obs}} = 0.0082$, $P = 0.71$). Estos análisis corroboran que el desempeño crece con la entropía de la CPF.

Se computó el transcurso temporal de la entropía de pares de neuronas de CPF durante la presentación del estímulo sonoro, observando que en promedio la entropía aumenta durante el tono GO, mientras que permanece sin cambios significativos durante el tono NOGO (Fig. 5). Esto muestra que en promedio el tono que predice la oportunidad de refuerzo lleva al sistema a un estado más desordenado en el cual los estados posibles se encuentran más cerca de la equiprobabilidad, dando lugar a una mayor capacidad de codificar información.

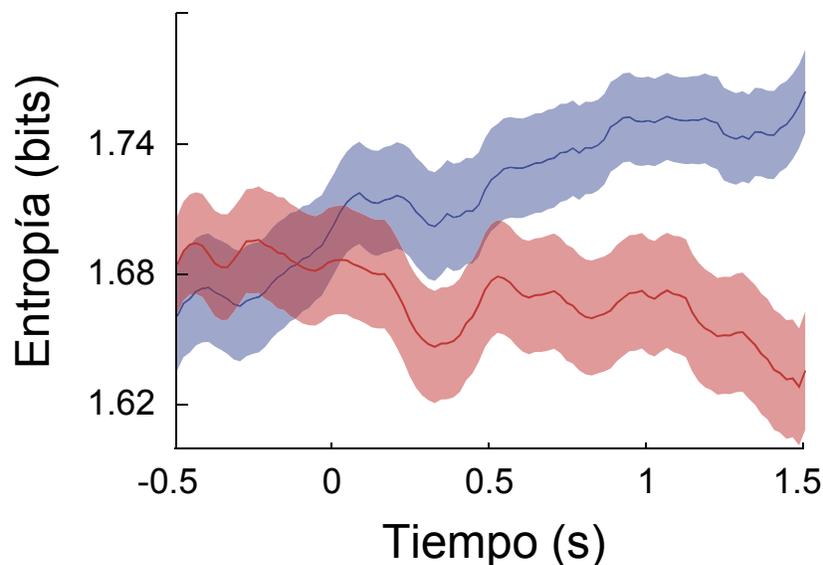


Figura 5. La capacidad de información aumenta durante la presentación del estímulo GO. Se grafica la entropía calculada para pares de neuronas registradas simultáneamente en CPF, tomando todos los pares de todas las sesiones (30 sesiones, 153 pares). La entropía aumenta significativamente durante los ensayos GO correctos, para los sucesivos tiempos a partir de $t=100$ ms ($P < 0.05$, test del signo con corrección de Bonferroni), mientras que permanece sin cambios durante los ensayos NOGO correctos. Se muestran valores medios y e.e.m.

La entropía y el valor absoluto de la correlación de pares de neuronas están inversamente relacionadas. Los pares con mayor entropía tienen menor correlación absoluta (correlación de Spearman entre entropía y correlación a $t=500$ ms, $\rho=0.36$, $P=6 \times 10^{-6}$), mientras que los cambios en entropía a lo largo del tono están negativamente correlacionados con los cambios en correlación, para la mayoría de los pares (Fig. 6). Dado que la correlación entre la actividad de dos neuronas mide la dependencia lineal entre ellas, es esperable que la misma se reduzca si la variabilidad del sistema aumenta. Esta relación inversa entre entropía y correlación será analizada en el capítulo 3.

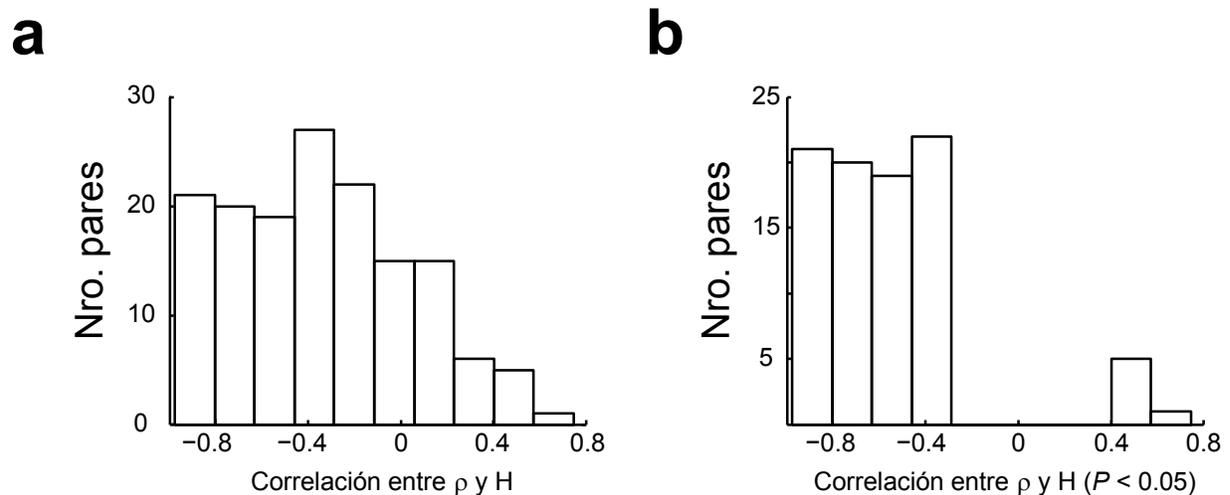


Figura 6. La entropía y la correlación de pares de neuronas de CPF están inversamente correlacionadas. Distribución del valor de la correlación entre los transcurso temporales de la correlación absoluta (ρ) entre pares, y la entropía (H), durante el tono. El 74% de los pares muestran una correlación negativa entre entropía y ρ absoluto (**a**); el 55% de estas interacciones son significativas, dentro de las cuales el 93% son negativas (**b**).

El aumento en la entropía durante la presentación de estímulos GO correctos se contradice en apariencia con resultados previos en los que se observó que un estímulo reduce la variabilidad en el disparo de las neuronas de CPF, así como de otras regiones corticales (A. K. Churchland et al., 2011; Mark M Churchland et al., 2010). En dichos trabajos se utilizó el factor de Fano (el cociente entre varianza y media) como medida de variabilidad. Sin embargo puede verse que en el modelo binario propuesto en este capítulo, la varianza y la media quedan expresadas como $p_1^i(1 - p_1^i)$ y p_1^i

respectivamente. Dado que la presentación del tono GO aumenta la tasa de disparo, y dicha tasa correlaciona positivamente con la p_1 , es de esperar que el factor de Fano, $(1 - p_1^i)$, decrezca también durante la presentación del tono GO. Al mismo tiempo, es esperable que la entropía aumente debido a que el aumento en la tasa de disparo acerca el valor de p_1^i a la equiprobabilidad ($p_1^i = 0.5$). En la Figura 7 se muestra la entropía y el factor de Fano calculados para neuronas de CPF en el modelo binario, durante ensayos GO y NOGO correctos, confirmando lo esperado teóricamente. De esta manera la reducción en la variabilidad alrededor de la media y el aumento en la capacidad de información son fenómenos compatibles entre sí.

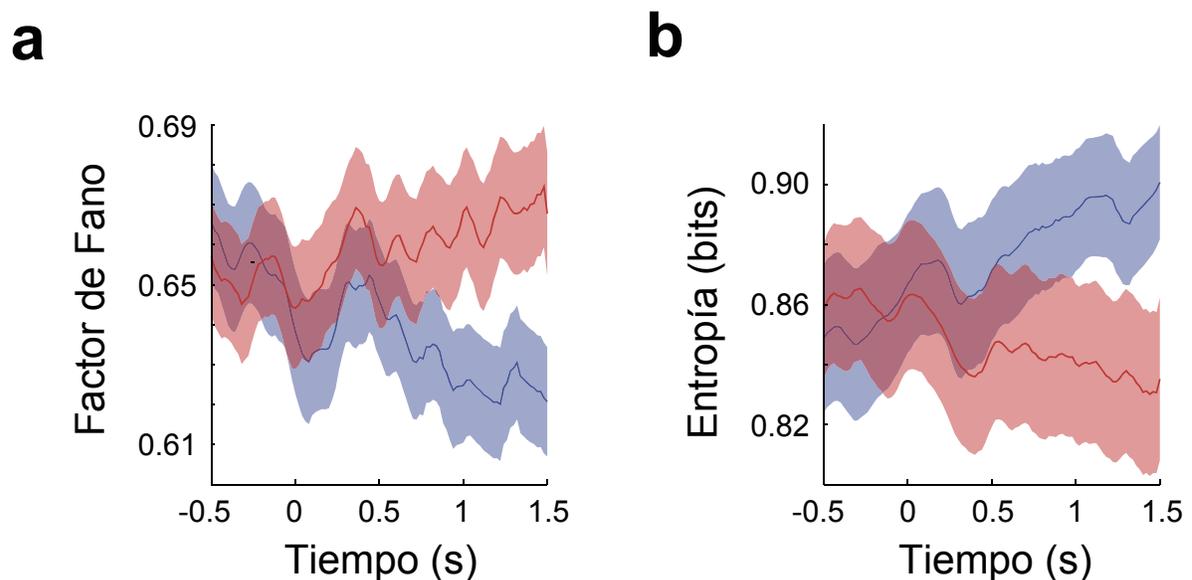


Figura 7. Factor de Fano y entropía de neuronas de CPF. a, Se calculó el factor de Fano de neuronas individuales durante la presentación de tonos GO y NOGO correctos. Comparando con el basal, el factor de Fano se reduce durante la presentación del tono GO ($P < 0.05$, test del signo entre valores a $t = 0.5$ s y basal), y se mantiene sin cambios significativos durante el tono NOGO. b, La entropía cambia de manera inversa con el factor de Fano, aumentando respecto al basal solo en ensayos GO correctos, durante la presentación del estímulo ($P < 0.05$, test del signo, comparando valores a $t = 0.5$ y basal). Se muestran valores medios y e.e.m.

Eficiencia en el proceso de aumento de la capacidad de información

Hemos considerado a las neuronas como parte de un sistema estocástico en donde repeticiones de un mismo estímulo generan respuestas variables. Los sistemas de

este tipo deben ser descriptos en términos de probabilidades. Entonces, cada instante está definido por una distribución de probabilidad del modelo binario. El sistema cambia cuando cambia esta distribución de probabilidad. Los aumentos en entropía ocurren en simultáneo con los aumentos en tasa de disparo durante los ensayos GO, sugiriendo que el aumento en la tasa de disparo es un requisito para incrementar la capacidad de codificar información. Como ya se ha observado, aumentar la tasa de disparo es costoso en términos energéticos, por lo que puede hipotetizarse que el sistema dispone de mecanismos que le permiten incrementar la entropía con el menor costo posible, es decir, eficientemente. En el modelo binario utilizado, la tasa de disparo de cada neurona está reflejada en la p_1^i , estando ambas positivamente correlacionadas. Entonces, para poder estudiar cuan eficiente fue el proceso de aumento de entropía, es necesario entender como los cambios en p_1^i y p_1^j conducen a cambios en H^{ij} (entropía del par de neuronas). La Figura 8b muestra como ejemplo la entropía de un subconjunto de valores \bar{p} . Puede verse como un mismo aumento en H^{ij} (pase de un color a otro más cálido) puede lograrse por diferentes trayectorias, las cuales pueden implicar cambios en p_1^i y p_1^j de menor o mayor magnitud. Entonces, el proceso de aumento de entropía será más eficiente cuando ocurra siguiendo trayectorias que minimicen el cambio total en probabilidades marginales p_1^i, p_1^j .

Se definió ΔH^{ij} como la diferencia en un instante t entre la entropía del par y la entropía basal. Se definió el cambio en el gasto (Δp_1^{ij}) requerido para obtener un determinado ΔH^{ij} como la suma de los cambios en las probabilidades marginales $\Delta p_1^{ij} = \Delta p_1^i + \Delta p_1^j$. Entonces, se definió la eficiencia E como la pendiente de la regresión lineal entre los valores de ΔH^{ij} y Δp_1^{ij} de todos los pares de neuronas, en un instante de tiempo dado. Esta eficiencia se interpreta como el cambio en entropía provocado por un cambio en la probabilidad de que la neurona i y/o la neurona j disparen por encima de su media a tiempo t . La regresión lineal da un buen ajuste a los datos, y revela que es necesario un gasto positivo para que la entropía aumente (Fig. 9a). A lo largo del tiempo la eficiencia aumenta luego de la presentación del estímulo GO (Fig. 9b). Nuevamente no se observan cambios durante la presentación del estímulo NOGO. De este modo, tomando en conjunto los cambios observados en eficiencia con los cambios en

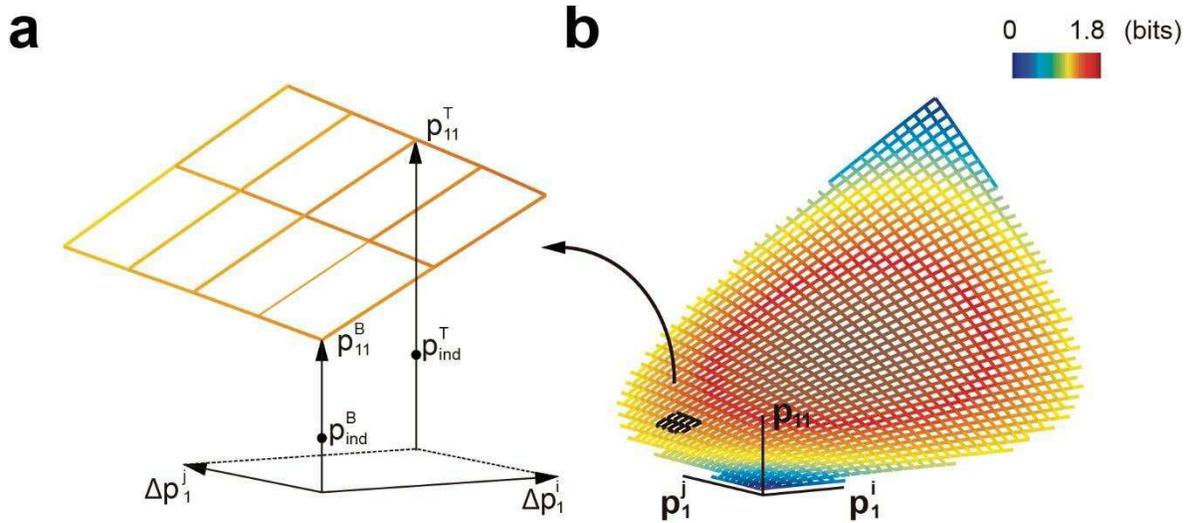


Figura 8. Relación entre p_1^i, p_1^j, p_{11} y entropía en el modelo binario. **a**, En el modelo binario el estado de un par de neuronas i y j se extrae a partir de la distribución de probabilidad definida por el vector $\bar{p} = (p_1^i, p_1^j, p_{11})$, siendo p_1^i, p_1^j las probabilidades de las neuronas i y j de disparar por encima de su media, y p_{11} la probabilidad de coincidencia, i.e., la probabilidad de que ambas neuronas disparen por encima de sus respectivas medias. Se muestra el estado del sistema antes del inicio del estímulo (condición basal “B”) y luego del inicio del estímulo (durante el tono “T”). Los valores $\Delta p_1^i, \Delta p_1^j$ representan los cambios en las probabilidades marginales p_1^i, p_1^j causados por el estímulo. Los valores p_{ind}^B, p_{ind}^T son las probabilidades de coincidencia p_{11} esperadas (en el basal y el tono) si las neuronas i y j fueran independientes, siendo $p_{ind} = p_1^i \cdot p_1^j$. Por otro lado, p_{11}^B, p_{11}^T son los valores de p_{11} realmente observados antes y durante el estímulo. En general, los cambios en \bar{p} son acompañados por cambios en los valores de entropía (H) y/o correlación (ρ). **b**, Se muestra el conjunto de distribuciones de probabilidad \bar{p} que tienen asociado un coeficiente de correlación $\rho = 0.2$. La escala de colores representa la entropía asociada a cada punto. Moverse por la superficie significa cambiar la distribución de probabilidad conjunta de las dos neuronas en el modelo binario, de tal manera que la entropía cambia pero la correlación se mantiene constante. En general, la entropía aumenta hacia el centro, en el cual las probabilidades marginales se acercan a 0.5. Puede verse que hay trayectorias que producen el mismo cambio en entropía a partir de diferentes cambios en las marginales y la p_{11} .

entropía, puede decirse que existe un aumento eficiente de la capacidad de información que sólo ocurre durante la presentación del tono GO, es decir, durante estímulos asociados a refuerzo. Esto quiere decir que durante el tono GO las neuronas aumentan su capacidad representacional, y que tal aumento ocurre al costo de cambios en la actividad de las neuronas, un costo que, en proporción, se vuelve cada vez menor a medida que transcurre el tono.

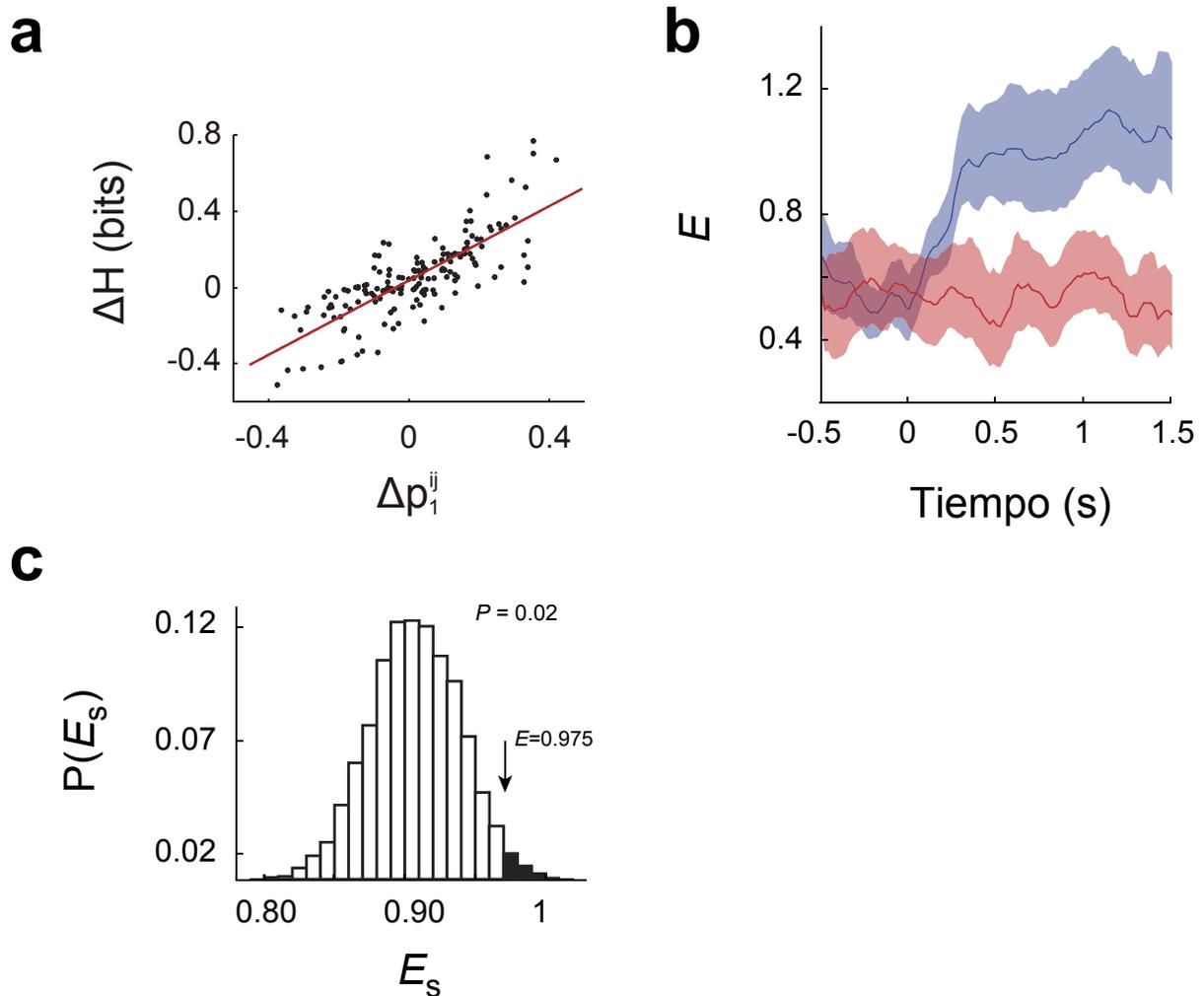


Figura 9. La CPF es eficiente en aumentar su capacidad de información. **a**, Se grafica el cambio en entropía ΔH^{ij} en función del gasto Δp_1^{ij} para todos los pares de neuronas de CPF. Los cambios son evaluados entre el basal (-1 s) y la mitad del tono (0.5 s). La pendiente de la regresión lineal E es definida como la eficiencia del cambio en entropía ($E = 0.97$, IC 95% = [0.85, 1.09], obtenidos por bootstrapping). **b**, La eficiencia aumenta durante la presentación del estímulo GO, mientras que permanece constante para los ensayos NOGO. La eficiencia en GO es significativamente mayor a la eficiencia en NOGO ($P < 0.001$, ver métodos) (se muestran valores de E junto con sus intervalos de confianza). **c**, Se generaron 1000 surrogados permutando los valores de $f^{ij} = p_{11}^{ij}/p_1^i \cdot p_1^j$ entre pares de cada sesión, obteniendo una distribución nula $P(E_s)$. La eficiencia real medida ($E=0.975$ a 0.5 s desde el inicio del tono GO) es mayor que la E de la mayoría de los surrogados ($P=0.02$). Resultados similares se obtienen a lo largo del tono GO, mientras que no hay efectos significativos durante los ensayos NOGO.

La eficiencia mide el cambio en entropía provocado por un cambio en la probabilidad de cada neurona de disparar por sobre su media en un instante dado. Sin embargo, la entropía es función tanto de las probabilidades marginales como de la probabilidad de

coincidencia p_{11} . Cabe preguntarse entonces cual es el rol de la p_{11} en los cambios observados en la entropía y eficiencia. Para contestar esta pregunta se construyeron conjuntos de datos surrogados en los que se permutaron entre pares los desvíos de la independencia en p_{11} (ver Fig. 10 y Métodos). De esta manera se puede evaluar si los valores de entropía medidos requieren que las probabilidades de coincidencia p_{11} y los marginales (p_1^i, p_1^j) estén finamente ajustados entre sí.

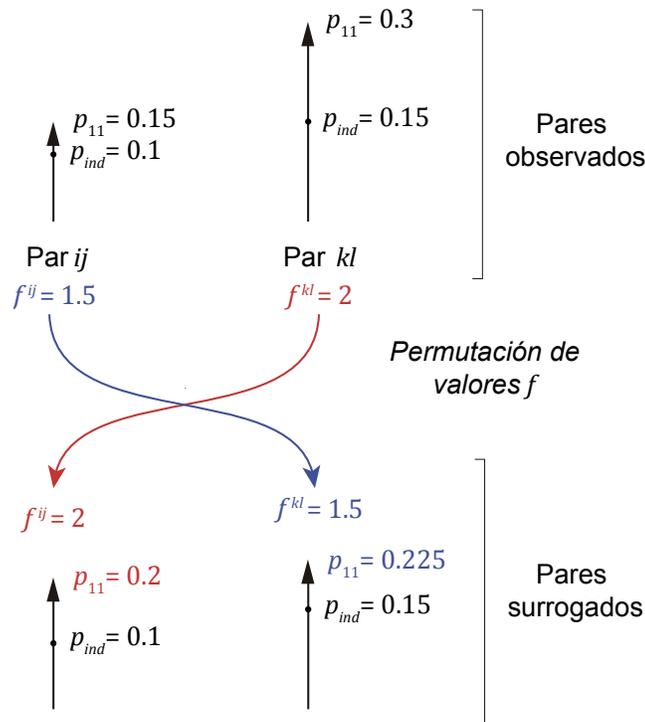


Figura 10. Construcción de surrogados para la probabilidad de coincidencia p_{11} . Los surrogados fueron construidos cambiando los valores de p_{11} observados durante la presentación del estímulo (sin hacer cambios en los valores basales de p_{11} , p_1^i y p_1^j , ni en los valores de p_1^i y p_1^j medidos durante el tono). El esquema representa dos pares de neuronas, compuestos de neuronas i y j , y neuronas k y l . Cada par posee una p_{11} (representada en el largo de la flecha) y una p_{ind} (representada por el largo hasta el punto negro). Además, cada par posee un valor f , computado como el cociente entre el valor de p_{11} observado y el valor p_{ind} . Construir un surrogado requiere permutar los valores f y multiplicar el valor original de p_{ind} con el f de otro par, obteniendo así un p_{11} surrogado. Sólo los f de pares pertenecientes a la misma sesión son permutados.

Se observó que durante el tono GO las entropías de los surrogados son inferiores a la entropía medida en más de un 95% de los casos (Fig. 9c). Esto significa que la coincidencia entre neuronas da lugar a trayectorias en el espacio de distribuciones cuya entropía final es mayor que la de la mayoría de las trayectorias posibles (restringidas a las actividades marginales observadas). Entonces, durante el tono GO

la capacidad de información en la población de neuronas de CPF aumenta, minimizando al mismo tiempo el cambio en el disparo de las neuronas. A su vez la sincronía entre las neuronas, evidenciada como p_{11} , permite al sistema adquirir valores óptimos de eficiencia.

Efecto de la actividad del ATV sobre la capacidad de información en CPF

Cabe preguntarse acerca de los mecanismos que subyacen al proceso de aumento eficiente de la entropía. El ATV aumenta su disparo conjuntamente con el aumento de entropía en CPF. Por otro lado es sabido que el ATV modula la dinámica poblacional de neuronas de CPF a través de sus neuronas dopaminérgicas, situando al sistema en un estado óptimo para tareas de memoria de trabajo, cuya característica distintiva es la de mantener información en el tiempo. Dado estos antecedentes, se puede hipotetizar que el aumento eficiente de entropía en la CPF es causado por la actividad del ATV. En particular proponemos que la ganancia en entropía y eficiencia en CPF es proporcional al disparo promedio de neuronas del ATV.

Supondremos que en cada ensayo la población de neuronas de CPF adopta una dinámica que está definida por la actividad promedio del ATV. Esta dinámica tiene asociada una distribución conjunta de cantidad de disparos, de una determinada entropía. Nuestra hipótesis consiste en que la entropía de las distribuciones conjuntas de CPF asociadas a actividad alta del ATV es mayor que la entropía de distribuciones asociadas a actividad baja del ATV. Entonces, en cada sesión se obtuvo, para cada ensayo en una ventana centrada a tiempo t , el número de total disparos emitidos por el conjunto de neuronas del ATV (a dicho promedio se le llamará “actividad global” del ATV). Luego los ensayos fueron separados en dos grupos (Fig. 11): los ensayos con actividad global mayor a la mediana de la actividad global de todos los ensayos a tiempo t (grupo de actividad alta (A)), y los ensayos con actividad global inferior a la mediana (grupo de actividad baja (B)). Se computó la entropía de pares de neuronas de CPF para los grupos de ensayos A y B, y se observó que los ensayos A tienen mayor entropía que los ensayos B (Fig. 12), la cual crece durante la presentación del

estímulo. Cabe destacar que la separación en alta y baja se hace a partir del total de ensayos correctos, tanto GO como NOGO. El aumento en entropía en ensayos A resulta similar al aumento de entropía visto para ensayos GO, y es consistente con un modelo en el que la actividad global del ATV causa el aumento en la entropía de CPF.

Ensayo	N1	N2	N3	Suma	Suma reordenada	Ensayos reordenados	
1	1	3	1	5	7	5	↑ Ensayos Alta actividad → entropía PFC
2	0	2	0	2	5	1	
3	1	0	0	1	3	6	↓ Ensayos Baja actividad → entropía PFC
4	0	0	0	0	2	2	
5	3	3	1	7	1	3	
6	1	0	2	3	0	4	

Figura 11. Construcción de grupos de alta y baja actividad global de ATV. El número de disparos emitidos por cada neurona del ATV es sumado, obteniendo un número total de spikes emitidos a un tiempo t en cada ensayo. Los ensayos son ordenados de menor a mayor y divididos en dos mitades iguales: ensayos de alta actividad (A) y ensayos de baja actividad (B). La entropía de pares de neuronas de CPF es calculada para cada grupo de ensayos.

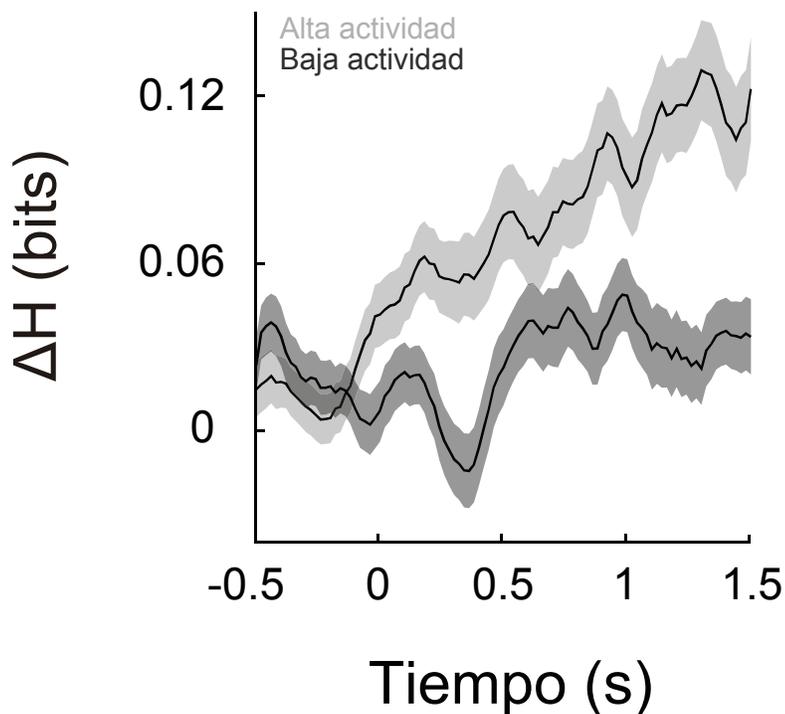


Figura 12. Los ensayos con alta emisión de disparos en ATV están asociados con alta entropía en CPF. Se grafican los cambios en entropía ΔH (la diferencia entre el basal y un tiempo t) para los grupos A y B. La entropía de la CPF durante los ensayos con actividad alta del ATV muestra un aumento sostenido durante la presentación del estímulo. Este efecto no fue observado para los ensayos de actividad baja. Desde los 150 ms posteriores al inicio del tono en adelante, el cambio en entropía fue mayor en ensayos A en comparación con ensayos B ($P < 0.05$, test del signo con corrección de Bonferroni). Se muestran valores medios y e.e.m.

Los grupos de alta y baja pueden considerarse casos extremos de un continuo. Es posible construir sesiones surrogadas, tomando ensayos de alta y baja en una proporción r definida, y así evaluar el cambio en la entropía en CPF en función de la composición de actividad alta del ATV (Fig. 13). Se observó que la eficiencia en el proceso de aumento de entropía en CPF crece con la proporción de ensayos de alta en la mezcla (Fig. 13a). Este resultado es consistente con un efecto aditivo, directamente proporcional, de la actividad global del ATV sobre la entropía de CPF. Los resultados de las Figuras 12 y 13 sugieren que el incremento en la actividad del ATV observado en los ensayos GO correctos es causante tanto del aumento en la entropía en CPF como del incremento en la eficiencia con que ocurre el aumento de entropía. Es importante destacar que el crecimiento proporcional en la eficiencia de CPF debido a la actividad del ATV sólo se observa durante el tono (+500 ms), pero no se observa en un tiempo previo al tono (-500 ms, Fig. 13b).

Cabe preguntarse si la relación entre CPF y ATV es una relación causal. La demostración de efectos causales es un problema central en ciencia, a la par que complejo. Experimentalmente puede inferirse causalidad manipulando variables relevantes, como puede ser el disparo del ATV, y medir el efecto de esta perturbación en la CPF. Tal aproximación permite una inferencia causal directa, aunque toda perturbación es en sí misma una variable externa, ajena al sistema que queremos estudiar. Por otro lado puede inferirse causalidad entre dos variables sin que ninguna de ellas haya sido manipulada experimentalmente. Bajo esta aproximación, se entiende que una variable causa a la otra cuando la primera explica la variabilidad de la segunda en mayor proporción que la segunda a la primera. Usando esta aproximación, se calculó la pendiente entre composición y eficiencia, interpretándola como una medida de dependencia entre la tasa de disparo del ATV y la eficiencia en CPF (una pendiente igual a cero implica que la eficiencia en CPF es independiente de la composición de ensayos según la actividad del ATV). El valor de la pendiente (dE/dr) se comparó estadísticamente (mediante ANCOVA) con la pendiente de la regresión del caso inverso: la composición de ensayos según CPF y la eficiencia medida en el ATV. Puede verse que el efecto $ATV \rightarrow CPF$ es significativamente mayor que el efecto

CPF→ATV, sugiriendo un efecto causal del ATV sobre la CPF. No se observan diferencias en la dirección del efecto cuando se evalúa un tiempo previo al estímulo (-500 ms), sugiriendo que el efecto del ATV sobre la eficiencia en CPF ocurre sólo cuando el estímulo estuvo presente.

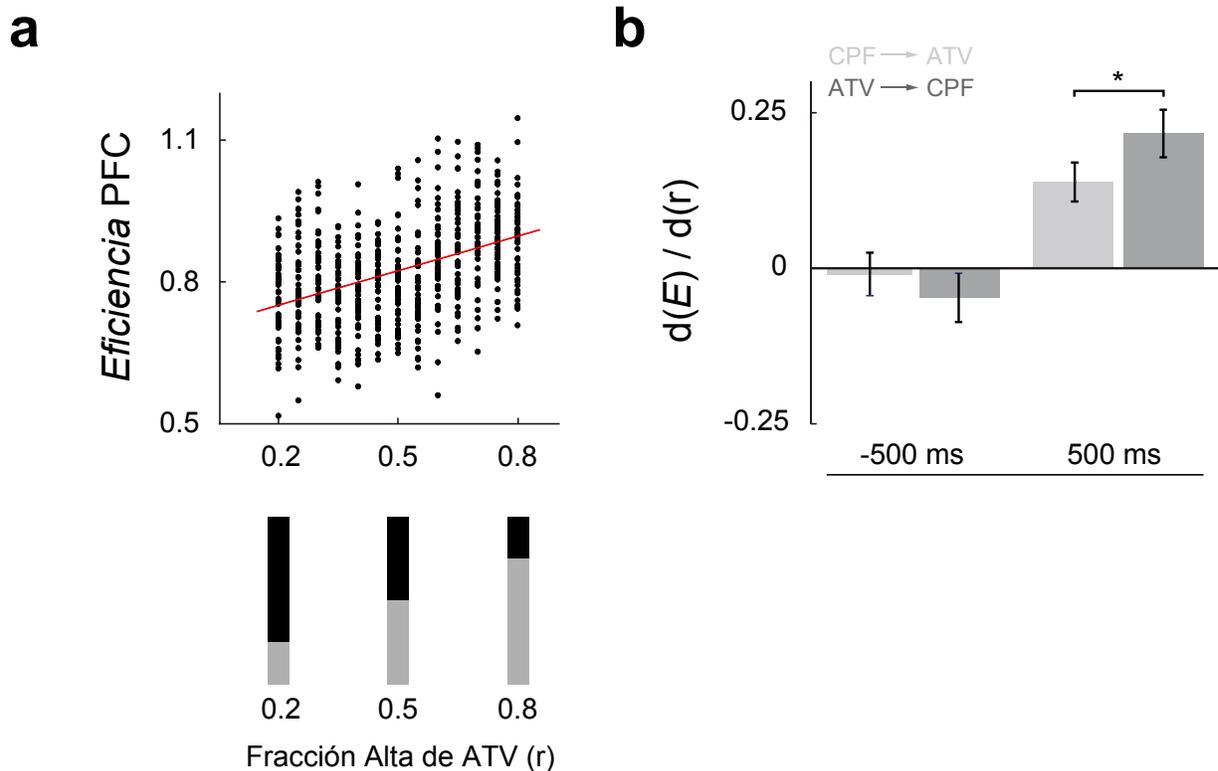


Figura 13. La eficiencia en CPF cambia en proporción a la actividad global del ATV. **a**, Se muestra la eficiencia computada a diferentes proporciones (r) de ensayos A, $r = A/(A+B)$, 0.5 s luego del inicio del estímulo. Para cada valor de r se construyeron 50 surrogados, y se calculó la regresión entre eficiencia y fracción de ensayos A para todos los surrogados generados (13 valores de r , 650 puntos, pendiente = 0.22, 95% IC = [0.18, 0.25]). La pendiente (dE/dr) cuantifica la dependencia entre la actividad del ATV y la eficiencia en el cambio de entropía en CPF. **b**, Previo al inicio del tono (-500 ms) el valor de dE/dr es inferior al obtenido a los 500 ms posteriores al inicio del tono. La dependencia entre la actividad en el ATV y la eficiencia en CPF a 500 ms es mayor que la dependencia entre la actividad de CPF y la eficiencia en ATV ($P < 0.002$, $F(1,1296) = 9.57$, ANCOVA). Se grafican las pendientes, con barras de error correspondientes a los intervalos de confianza 95%.

El estímulo de GO anuncia la próxima oportunidad de obtener refuerzo si se ejecuta la respuesta adecuada. Los resultados obtenidos sugieren un modelo en el que, luego del aprendizaje, el tono GO produce que la actividad global del ATV aumente, la cual causa en CPF un aumento en la capacidad de información, aumento que ocurre de manera eficiente, minimizando los cambios en la actividad del disparo y bajo interacciones precisas entre neuronas. Las funcionalidades de este aumento en la

capacidad de codificación pueden ser varias. El tono GO, al avisar al animal de la inminente oportunidad de refuerzo, puede poner al sistema en un estado de alerta donde la capacidad de representación se encuentra aumentada de modo de capturar la mayor cantidad de información del entorno. Por otro lado, la capacidad de información aumentada podría ser un requerimiento para desencadenar la respuesta motora, ausente durante los ensayos NOGO correctos.

Efecto de la actividad del ATV sobre la CPF en ratas anestesiadas

Aunque los efectos observados en eficiencia y entropía sólo ocurren cuando se presenta el estímulo, cabe preguntarse en qué proporción los efectos observados se deben a propiedades estructurales (de “cableado rígido”) del sistema, y cuales a propiedades que el sistema adquiere cuando el animal se encuentra realizando una tarea. Para contestar esta pregunta se repitieron los análisis de surrogados con grupos A y B y el análisis de permutación del f^{ij} , en registros simultáneos de CPF y ATV realizados en animales anestesiados. Dada la falta de ensayos definidos por estímulos externos los registros fueron segmentados en bloques de 5 s a modo de pseudo ensayos. De esta manera el análisis permite evidenciar los cambios en entropía que ocurren debido a fluctuaciones espontáneas en la actividad neuronal de los animales anestesiados, así como evidenciar la relación de estos cambios en entropía con los cambios en las probabilidades marginales (es decir, la eficiencia).

Los cambios en entropía medidos en animales anestesiados no fueron significativamente diferentes de los obtenidos en surrogados en los que la p_{11} fue alterada. Por otra parte, la entropía fue mayor para el grupo de pseudo ensayos asociados a actividad alta de ATV (Fig. 14a), Esto sugiere que habría características estructurales del sistema CPF-ATV involucradas en regular los cambios en la entropía de CPF, aunque dichos valores de entropía serían alcanzado a través de trayectorias subóptimas, ya que para los mismos marginales existen numerosos valores de p_{11} con desvíos de la independencia que permiten valores de entropía mayores. Además, la eficiencia medida como pendiente entre ΔH^{ij} y Δp_1^{ij} no resultó ser proporcional a la

actividad global del ATV, sino que fue inversamente proporcional (Fig. 14b). Tampoco se observa diferencias en la dependencia entre eficiencia y fracción de ensayos de actividad alta entre los casos ATV→CPF y CPF→ATV.

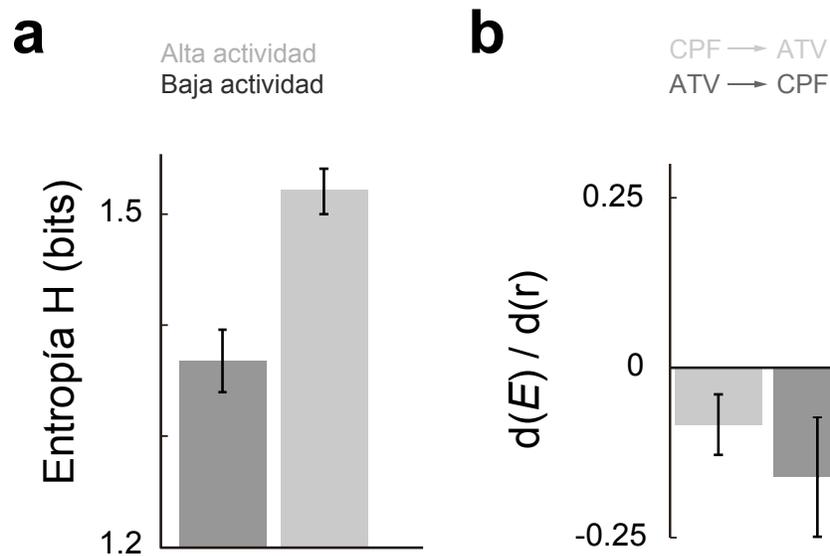


Figura 14. Efectos en entropía y eficiencia en animales anestesiados. **a**, La entropía de pares de neuronas de CPF es mayor para pseudo ensayos asociados a actividad alta de ATV ($P < 1 \times 10^{-4}$, test del signo, 195 pares de neuronas). Cada pseudo ensayo tiene 5 s de duración. Se muestra media y e.e.m. para todos los pares de CPF registrados. **b**, La eficiencia en CPF decrece con el aumento en r (fracción de ensayos de alta actividad). El efecto de la actividad del ATV sobre la eficiencia en CPF no es significativamente diferente del efecto de la actividad de CPF en la eficiencia de ATV ($P = 0.16$, $F(1,1296)=2$, ANCOVA, medido en la mitad del pseudo ensayo). Se grafican pendientes y sus respectivos intervalos de confianza.

En resumen, la actividad simultánea registrada en CPF y ATV de animales anestesiados sugiere que la modulación de la entropía en CPF por parte del ATV sería resultado de características estructurales del sistema CPF-ATV. Por otro lado, la modulación ejercida por el ATV sobre la eficiencia en CPF sólo ocurre en animales despiertos durante la presentación de un estímulo asociado a refuerzo.

Discusión

En este capítulo se ha analizado la capacidad de las neuronas de CPF para codificar información en el ruido neuronal, y la modulación de esta capacidad por parte de la actividad neuronal del ATV. Los pares de neuronas de CPF contienen información acerca de la identidad del tono presentado (GO/NOGO) así evidenciado por un aumento en la IM entre la actividad de pares de neuronas y el estímulo. En conjunción con el aumento en IM se observó un aumento de entropía durante la presentación de los tonos GO. Los valores de entropía son 2 órdenes de magnitud mayor que los de IM, sugiriendo que la variabilidad que codifica información acerca de los estímulos es sólo una pequeña fracción del total, y que el resto de la variabilidad podría estar codificando algo más. Según Masquelier la variabilidad neuronal observada frente a la presentación de un estímulo puede descomponerse en una variabilidad intrínseca (que emerge de la imprecisión de la transmisión sináptica, canales iónicos, sensores, etc), y una variabilidad extrínseca, que emerge de factores determinísticos que el experimentador no conoce o no controla (como el estado completo y la historia de la población de neuronas analizada, o señales top-down que la población recibe). El autor argumenta que la variabilidad intrínseca es independiente entre neuronas, por lo que desaparecería cuando las neuronas integran los disparos de sus aferentes (Masquelier, 2013). De esta manera, la mayor parte de la variabilidad neuronal sería determinística y contendría información sobre otros aspectos del sistema aparte del estímulo. En línea con este marco, en este capítulo se ha asumido que la variabilidad de las neuronas de CPF contiene información, y se ha adoptado a la entropía como medida de cantidad de información total contenida en la variabilidad del disparo de las neuronas. La entropía, estrictamente hablando, mide la incerteza acerca del valor de una variable estocástica X . Sin embargo, si asumimos que la variabilidad de X no es ruido sino que contiene información, entonces la entropía es la máxima cantidad de información que X puede codificar (Levy & Baxter, 1996). En este capítulo se ha asumido que la variabilidad no explicada por el estímulo (que persiste cuando se calculan las entropías condicionales al estímulo) contiene información. En

base a esto, podría suponerse que gran parte de la variabilidad en la actividad de una población de neuronas codifica información acerca de la población misma, o información sobre otras regiones cerebrales. Esta información podría ser relativa a los estímulos percibidos, tanto los presentados por el experimentador como el resto de los estímulos que son parte del set up experimental. Las poblaciones también podrían contener información acerca de estados internos o memorias de experiencias pasadas.

Lo observado en la tasa de disparo y en la entropía sugiere que dos modos de conferir información coexisten en la misma población y al mismo tiempo: por un lado, la población codifica información acerca del estímulo en el cambio de la tasa de disparo, de manera tal que los ensayos GO y NOGO pueden ser discriminados mediante la comparación de la tasa de disparo en uno y otro caso. Al mismo tiempo y durante ese aumento en la media de disparo, la variabilidad alrededor de dicha media crece. La variabilidad contiene información acerca del estímulo presentado (dado que la IM aumenta, Fig. 3), y potencialmente contiene información extra, acerca de estímulos no controlados experimentalmente y del estado interno del sistema (Masquelier, 2013). La coexistencia de dos códigos neuronales ha sido vista por Harvey et al. en donde neuronas de corteza somatosensorial codifican la amplitud de un estímulo táctil con un código de tasa de disparo, mientras que la frecuencia de estimulación es codificada en el tiempo de ocurrencia de los disparos (M. a Harvey, Saal, Dammann, & Bensmaia, 2013).

En contraste con los resultados mostrados en este capítulo, numerosos trabajos en monos muestran que la presentación de un estímulo sensorial reduce la variabilidad cortical (A. K. Churchland et al., 2011; M. M. Churchland, 2006; Mark M Churchland et al., 2010; Marcos et al., 2013). A su vez, modelos computacionales han mostrado que la reducción en variabilidad puede entenderse como consecuencia del efecto provocado por un estímulo sensorial que impacta sobre una red de neuronas con conectividad en forma de clusters. Otros modelos plantean que la corteza representa estímulos en la forma de actividad sostenida de clusters de neuronas (Litwin-Kumar & Doiron, 2012; Mazzucato, Fontanini, & Camera, 2015), que esta representación puede

ser entendida como atractores a los que el sistema converge (Brody, Romo, & Kepecs, 2003; Wimmer, Nykamp, Constantinidis, & Compte, 2014), y que la dopamina modula la estabilidad de estas representaciones cambiando la profundidad de los atractores (Durstewitz & Seamans, 2002; Jeremy K Seamans & Yang, 2004). Sin embargo, los resultados mostrados en este capítulo evidencian un aumento en la variabilidad cortical, medida en este caso como entropía. Además, esta variabilidad aumenta con la actividad de ATV, consistente con el efecto de la DA en globo pálido (Cruz, Mallet, Magill, Brown, & Averbeck, 2009), pero contrario a lo esperado si la dopamina estuviera estabilizando la representación del estímulo. Estas discrepancias podrían atribuirse al uso de medidas diferentes de variabilidad. En los trabajos de Churchland se utilizó como medida de variabilidad el Factor de Fano (FF), que es la varianza normalizada por la media. Esta normalización permite ver, entre otras cosas, si la variabilidad de disparo de una neurona es mayor o menor a la esperada para un proceso de Poisson. De esta manera, la reducción en variabilidad reportada en los trabajos citados debe interpretarse como una reducción en la variabilidad que se esperaría para un proceso de Poisson de media y varianza igual a la media de la actividad registrada. El FF es usualmente calculado sobre la tasa de disparo, dificultando una comparación directa con los resultados obtenidos a partir del modelo binario. Es razonable pensar que en al menos alguno de los trabajos referenciados la reducción en el FF haya sido acompañada del aumento en la entropía. Para el modelo binario, se demostró que un aumento en entropía implica necesariamente la reducción en el FF. Esto ocurre debido a que la varianza aumenta en forma parabólica, mientras que la media aumenta en forma lineal. Es interesante notar la similitud entre el FF y la definición de eficiencia utilizada en este capítulo: ambas relacionan variabilidad con actividad media y en ambas la variabilidad crece parabólicamente y la actividad media (gasto en la definición de eficiencia) crece linealmente. Esta relación será analizada en el capítulo 3.

Tomando todo lo anteriormente citado, puede decirse que la entropía, como la varianza, es una medida de la variabilidad total, sin normalizar en forma alguna, y representa en mejor medida la variabilidad del sistema. De esta manera, el estímulo GO produce un aumento en la variabilidad, entrando en conflicto con los modelos que

proponen que un estímulo estabiliza la actividad neuronal, conduciéndola hacia atractores estabilizados por la actividad dopaminérgica. Por el contrario, los resultados presentados permiten proponer un modelo alternativo en el que el aumento en la actividad del ATV produce una mejora en la codificación de estímulos relevantes, y al mismo tiempo un aumento en la capacidad de representación de la CPF. Este modelo es relevante, ya que sugiere que es posible aumentar la discriminabilidad entre representaciones, sin que ello impida el incremento del total de representaciones posibles. Un modelo así podría explicar resultados como los de Stefani y Moghaddam, donde se observó que mayores niveles de dopamina reducen el tiempo necesario para aprender la nueva regla en un paradigma de set shifting. Mayores niveles de dopamina permitirían una mayor capacidad para representar la regla nueva, facilitando la formación de las nuevas asociaciones requeridas (Stefani & Moghaddam, 2006). Como nota aparte, es necesario considerar que la reducción en el FF descrita en la literatura fue observada en monos probablemente sobreentrenados, mientras que los resultados en esta tesis se obtuvieron de ratas inmediatamente después de haber llegado a un desempeño estable. Es posible que cuando una regla fue recientemente aprendida la variabilidad en la actividad neuronal se mantenga en un nivel alto, de modo de facilitar un cambio de regla si es necesario. Por el contrario, el sobre entrenamiento puede llevar a un decremento en variabilidad, reduciendo el número de representaciones, explicando así la dificultad de revertir conductas aprendidas luego de un entrenamiento intensivo.

Capítulo 3

Información y eficiencia en CPF – mecanismos subyacentes

Resultados

En los resultados detallados en el capítulo previo se demostró que durante la presentación del tono asociado a refuerzo (tono GO), las neuronas de la CPF aumentan tanto su tasa de disparo como la capacidad máxima de codificar información, medida esta última como la entropía de la variabilidad en el disparo de pares de neuronas alrededor de su media. El aumento en entropía ocurrió en simultáneo con un aumento en la eficiencia, de manera tal que a medida que transcurría el tono, los sucesivos incrementos de entropía fueron proporcionalmente mayores a los sucesivos incrementos en el gasto. Tanto el aumento en entropía como en eficiencia resultaron ser proporcionales a la tasa de disparo promedio de las neuronas del ATV, sugiriendo un efecto causal: el incremento en la tasa de disparo del ATV produce un aumento eficiente de la entropía. Cabe preguntarse acerca de los mecanismos que están detrás de este fenómeno. En particular, resulta de interés conocer si los cambios en entropía necesariamente requieren cambios en la eficiencia, o si bien ambas magnitudes gozan de relativa independencia. Además cabe preguntarse si el fenómeno observado puede ser explicado simplemente como una consecuencia del incremento en la tasa de disparo de la CPF causado por la entrada del estímulo sonoro. Para poder contestar estas preguntas y vislumbrar una descripción mecanística de los resultados experimentales, se procedió a analizar las dependencias entre las variables relevantes detrás de los cambios en entropía y eficiencia, desde el punto de vista puramente matemático, así como las dependencias entre entropía y eficiencia que emergen en modelos que incorporan los condicionamientos impuestos por las relaciones causales entre neuronas.

Análisis del modelo binario en relación a la entropía y eficiencia

El modelo binario previamente descrito puede expresarse en términos de dos probabilidades marginales p_1^i y p_1^j (las probabilidades de cada una de las neuronas del par de disparar por encima de su media) y una probabilidad de coincidencia p_{11} . Cada

punto $\bar{p} = (p_1^i, p_1^j, p_{11})$ define una distribución de probabilidad. Por otro lado, la eficiencia se expresa como la relación entre un cambio de entropía ΔH^{ij} y un gasto Δp_1^{ij} . Para definir una eficiencia se necesita entonces dos puntos dentro del espacio de distribuciones, y tres puntos para poder evaluar cambios, tomando uno de ellos como la distribución en el estado basal.

Para simplificar el análisis supondremos que las probabilidades marginales son iguales, reduciendo el sistema a uno de 2 dimensiones. La Figura 1a muestra los valores de entropía para todas las duplas (p_1, p_{11}) posibles (las regiones no coloreadas corresponden a pares (p_1, p_{11}) que no definen una distribución de probabilidad). La entropía es máxima en el punto $(0.5, 0.25)$, formando curvas de nivel de forma elipsoide alrededor de este punto. Para aumentar la entropía basta con dirigirse al centro. Por otro lado, el gasto aumenta linealmente, sólo dependiendo de p_1 por definición, sin depender de p_{11} (Fig. 1b). A su vez, la correlación muestra curvas de nivel que discurren aproximadamente paralelas al eje mayor de las curvas de nivel de entropía (Fig. 1c). La isóclina de $\rho = 0$ (independencia) pasa por el punto $(0.5, 0.25)$ mientras que las curvas con $\rho > 0$ se ubican por encima de la isóclina de independencia, y las de $\rho < 0$ se ubican por debajo de la isóclina de independencia. Los aumentos en entropía que surjan de seguir una isóclina de correlación requerirán de un gasto que será mayor que el gasto necesario si se siguiera una trayectoria que implicara decorrelación. Esto es así porque la decorrelación implica un desordenamiento basado en un acercamiento entre el p_{11} y el p_{11} esperado por independencia, conduciendo a un desordenamiento que no requiere de cambios en los marginales. De esta manera, la decorrelación emerge como un posible mecanismo para un aumento eficiente de entropía, dado que permite obtener un excedente de entropía sin requerir un gasto adicional.

Para obtener un aumento creciente de eficiencia es necesario aumentar la entropía con incrementos en gastos que sean proporcionalmente menores. En el límite, la entropía aumentaría en una cantidad finita, mientras que el gasto aumentaría un valor arbitrariamente pequeño. Es decir, el crecimiento sostenido en eficiencia puede lograrse aumentando la entropía siguiendo trayectorias que se acercan

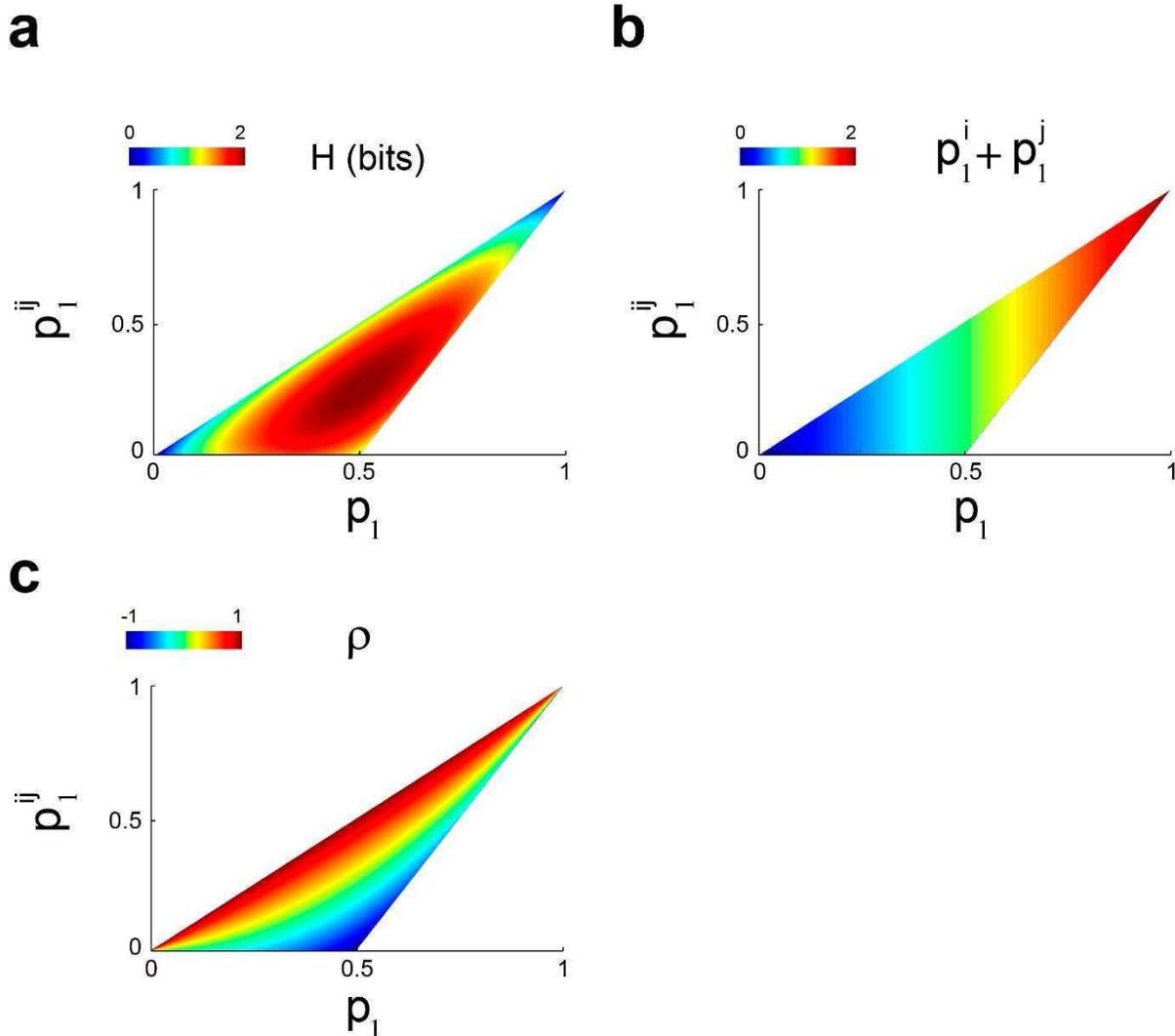


Figura 1. Análisis de todas las distribuciones de probabilidad del modelo binario, sujeto a la condición $p_1^i = p_1^j$. Las curvas de nivel de entropía, de forma elíptica (a), son atravesadas a lo largo de su eje mayor por las curvas de nivel de la correlación (c). Una reducción en correlación permite lograr el mismo aumento en entropía con un cambio menor en p_1 . La decorrelación puede lograrse siguiendo las curvas de nivel de gasto (b). Por lo tanto, la decorrelación puede entenderse como una forma de aumentar la entropía sin incurrir en gasto

asintóticamente a una curva de nivel de gasto. Estas trayectorias necesariamente producen una reducción en la correlación.

Entonces, estudiando el modelo binario se puede observar que un aumento en la entropía no necesariamente implica decorrelación, aunque una decorrelación es necesaria para que el aumento en entropía sea eficiente.

Modelo probabilístico de dos neuronas con entradas externas y entradas recíprocas

El análisis del modelo binario permite entender las dependencias existentes entre entropía, gasto y eficiencia, dependencias que son puramente matemática, intrínsecas a las definiciones del modelo binario y de eficiencia propuestas. Sin embargo, es esperable que nuevas dependencias se sumen cuando la distribución de probabilidad del modelo binario emerge a partir de una red de neuronas. Por ejemplo, en el modelo binario la probabilidad marginal y la p_{11} pueden cambiar libremente, con la sola condición de que sigan siendo probabilidades bien definidas. En cambio, en una red de neuronas los cambios en la tasa de disparo en una neurona impactan en sus neuronas post sinápticas, produciendo que estas disparen, aumentando de esta manera tanto su tasa de disparo como la p_{11} y posiblemente su correlación. Por lo tanto, es de esperar que en una red de neuronas los cambios en las probabilidades marginales y la p_{11} estén vinculadas. Se observó en el modelo binario que un aumento en la p_1 produce en general un aumento considerable en la entropía. Al mismo tiempo, en una red este aumento en p_1 puede estar acompañado de un aumento en p_{11} , el cual puede contribuir a aumentar la correlación. Cabe preguntarse en este caso: ¿ocurrirá un aumento en entropía?, ¿o el aumento en p_{11} pesará más, aumentando la correlación y produciendo una reducción de la entropía? Para contestar estas preguntas es necesario un modelo que incluya las dependencias que las neuronas tienen entre su tasa de disparo y la correlación entre los mismos. Además, habiendo ya observado la necesidad de mecanismos de decorrelación, se propone a continuación un modelo que incluye dos fuentes de correlación en forma explícita.

El modelo consta de dos neuronas (N1 y N2). Cada neurona recibe conexiones de una población externa de neuronas, las que a su vez se encuentra compuesta de una población que proyecta exclusivamente a una sola de las neuronas (población exclusiva), y otra población que proyecta a ambas neuronas (población común). Por otro lado las neuronas N1 y N2 están conectadas de manera recíproca (Fig. 2).

La relación de proporción entre los tamaños de la población común y la exclusiva, junto con la magnitud de la conexión entre el par de neuronas, son los parámetros que

definen la correlación en la actividad de las neuronas de salida, mientras que la tasa de disparo depende de todos los parámetros.

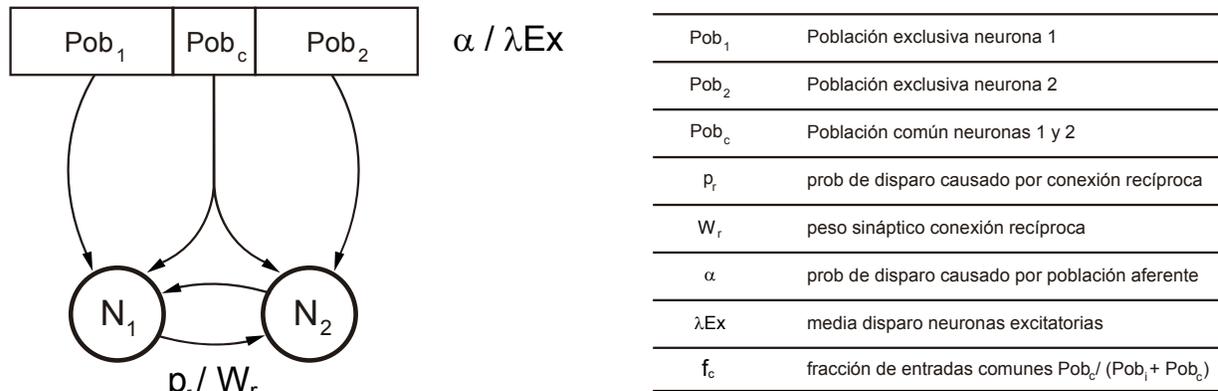


Figura 2. Esquema de un modelo de un par de neuronas con conexiones extrínsecas y conexiones recíprocas. Las neuronas N_1 y N_2 reciben conexiones de una población exclusiva y una población común (conexiones extrínsecas). Además cada neurona conecta con la otra (conexiones recíprocas). Este esquema puede implementarse en términos de un modelo probabilístico, en el que la probabilidad de que las conexiones extrínsecas y recíprocas provoquen disparos en N_1/N_2 están definidas de manera explícita (p_r, p_e, p_c , ver Métodos). En el modelo LIF cada neurona del par recibe conexiones extrínsecas provienen de 400 neuronas excitatorias y 100 inhibitorias, simuladas como procesos de Poisson independientes. Los disparos impactan en el potencial de membrana de las neuronas del par a través de los pesos sinápticos W_{ex}, W_{in} (conexiones extrínsecas) y W_r (conexión recíproca). En ambas implementaciones se estudió el efecto de variar la magnitud de la entrada extrínseca, la de la intrínseca, y la proporción de neuronas en la población común.

En esta sección estudiaremos una implementación sencilla de este modelo, en la cual el influjo de la población externa queda definido por el parámetro α , que puede entenderse como la probabilidad de que la neurona N_i dispare debido al influjo de la población externa. A su vez, la probabilidad α se descompone en una probabilidad p_e , que define la probabilidad que la neurona N_i dispare, independientemente de si dispara su neurona vecina, y la probabilidad p_c , que define la probabilidad de que ambas neuronas disparen debido al influjo de la población externa. De este modo el valor de p_c se relaciona con el tamaño de la subpoblación externa común y el valor de p_e con el de la subpoblación externa exclusiva. El parámetro f_c fija la relación de proporción entre α , p_e y p_c , de manera que un $f_c = 0$ implica una población común nula, y un $f_c = 1$ implica una población exclusiva nula (ver Métodos). Por otro lado, la magnitud de la conexión recíproca es parametrizada en el parámetro p_r , que representa la probabilidad de que el disparo de una neurona del par provoque un disparo en la otra.

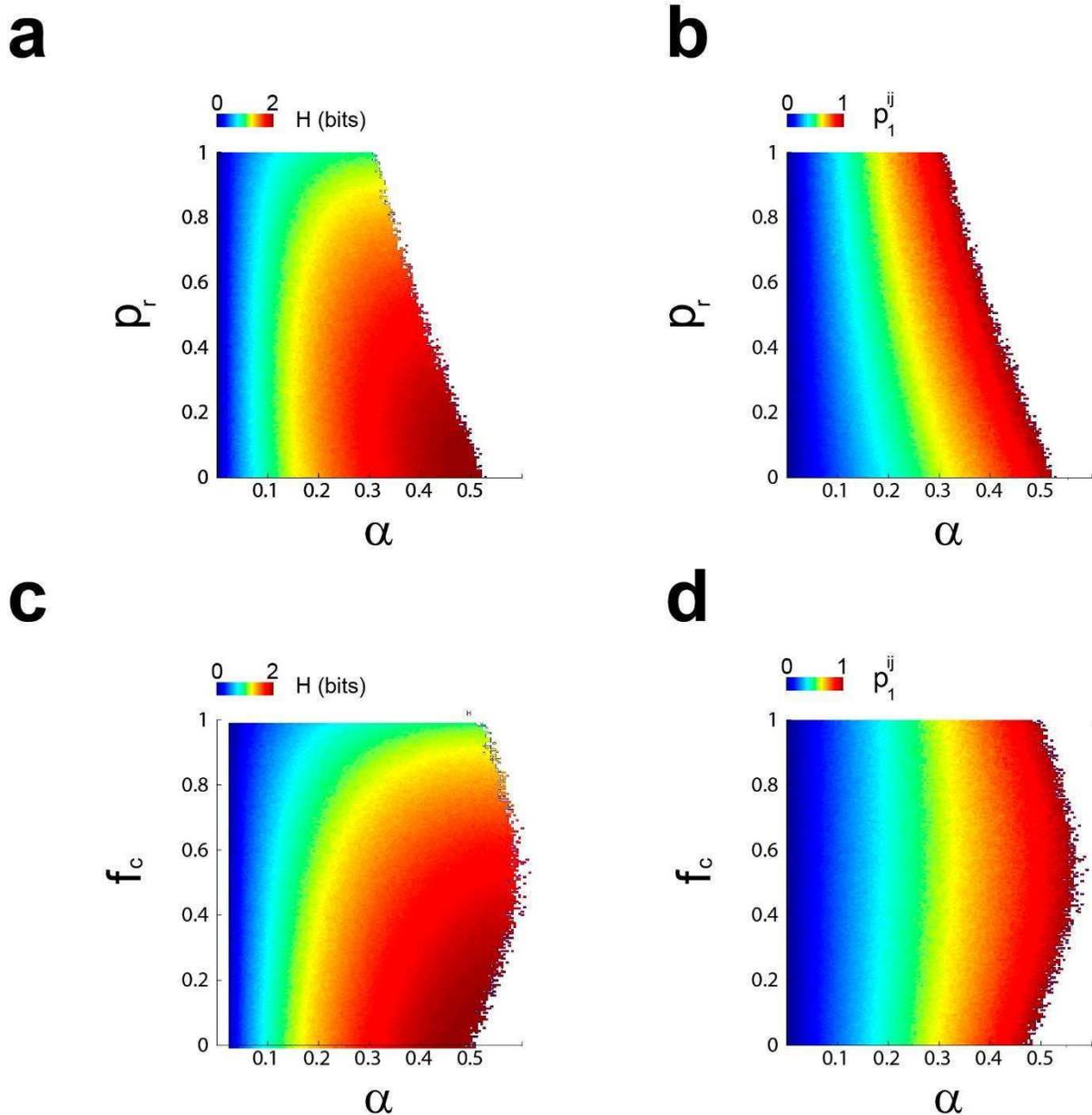


Figura 3. Entropía y gasto (p_1^{ij}) en el modelo probabilístico. Se computó la entropía y el gasto de la salida de las dos neuronas del modelo probabilístico ($N = 5000$ muestras del estado de cada neurona para cada estimación de entropía y gasto). **a-b**, Entropía y gasto para distintos valores de magnitud de la entrada (α) y fracción de entradas comunes (f_c), manteniendo constante el efecto de la conexión recíproca ($p_r = 0.1$). **c-d**, Entropía y gasto para distintas combinaciones de valores de α y p_r , manteniendo un f_c constante ($f_c=0.1$). Sólo se grafican las salidas del modelo con $p_1 < 0.5$.

Se puede observar que el aumento en α incrementa la entropía en todo el rango de valores de los parámetros restantes (Fig. 3). La reducción del f_c produce un ligero aumento en la entropía, con un mayor efecto para α crecientes, mientras que los

cambios en f_c producen efectos casi nulos en el gasto. Para valores pequeños de f_c las isóclinas de entropía y gasto corren aproximadamente paralelas, de manera que una trayectoria que se acerca a la isóclina de gasto tendería a reducirlo progresivamente, pero al mismo tiempo reduciría en similar medida los aumentos en entropía.

Por otro lado, los cambios en el parámetro p_r producen cambios en entropía incluso menores que los provocados por cambios en f_c , mientras que los cambios provocados en el gasto son más pronunciados: una reducción en el p_r reduce el gasto, dando lugar a isóclinas aproximadamente oblicuas, en las que el gasto se mantiene constante si se reduce p_r aumentando al mismo tiempo α . El ángulo entre las isóclinas de entropía y gasto es mayor que el observado cuando sólo α y f_c son modificados. Es interesante notar las diferencias entre manipular f_c y manipular p_r . Los cambios en p_r afectan tanto la tasa de disparo de cada neurona como su correlación, al contribuir directamente a aumentar tanto el p_1 y como el p_{11} . Los cambios en f_c afectan la correlación pero en mucha menor medida la tasa de disparo. Por tanto, sería de esperar que una reducción en p_r provocara un decremento en entropía. Sin embargo, este decremento es probablemente atenuado por la reducción en p_{11} . Es por esto que una reducción en f_c conduce a una reducción mayor de la entropía, dado que en este caso los cambios en p_1 y p_{11} se encuentran desacoplados. Es la misma dependencia entre p_1 y p_{11} , impuesta por el parámetro p_r , la que produce la isóclina de gasto oblicua. Entonces, para aumentar la entropía eficientemente basta seguir una trayectoria en la que α aumenta y p_r disminuye, acercándose asintóticamente a una determinada isóclina de gasto. La Figura 4 muestra 4 trayectorias en el espacio de parámetros (α, p_r) . Las cuatro trayectorias parten de la misma condición inicial, y sólo una de ellas (trayectoria azul) reproduce los resultados experimentales de aumento conjunto de entropía y eficiencia. Esta trayectoria se caracteriza por un aumento casi lineal de la entropía, un aumento del gasto que desacelera, y un decremento acelerado de la correlación, lo que permite el aumento acelerado de la eficiencia. El sólo aumento de α (trayectoria roja), tal como sería esperado si un estímulo produjera un aumento en la tasa de disparo, produce un incremento en la entropía, pero un decremento en la eficiencia. Esto se debe a que el crecimiento en entropía es desacelerado, describiendo una parábola, mientras que el gasto aumenta linealmente, de manera tal que aumentos cada vez menores en

entropía son producidos mediante cambios de igual magnitud en el gasto. Por otro lado, la sola reducción en p_r (trayectoria naranja) produce valores de entropía y eficiencia muy variables. Esta trayectoria discurre paralela a la isóclina de entropía, lo que explica la enorme variabilidad en la eficiencia, y su constancia en el tiempo. Finalmente, la trayectoria fucsia consiste de un aumento en α asociado a una reducción lineal de p_r . El crecimiento en entropía y gasto es ligeramente desacelerado en ambos casos, conduciendo a una eficiencia constante con mucha variabilidad.

En la Figura 5 se muestran 3 trayectorias en el espacio de parámetros (α, f_c) . Nuevamente, la trayectoria que tiende a discurrir paralela a las curvas de nivel de gasto (trayectoria azul) es la que muestra eficiencia creciente, aunque el crecimiento es menor que el obtenido al variar los parámetros (α, p_r) , y los valores de eficiencia tienen mayor variabilidad. Tanto en las trayectorias en el espacio (α, f_c) como en el espacio (α, p_r) se observa una reducción en la correlación, aunque la reducción es acelerada cuando la eficiencia aumenta (trayectoria azul) mientras que la reducción es lineal en el resto de los casos.

Por lo tanto, las entradas externas e internas al par de neuronas dan lugar a dos mecanismos diferentes de decorrelacionar la actividad neuronal, con efectos distintivos en la entropía y el gasto. En particular, la modulación de las conexiones intrínsecas en conjunción con cambios en la intensidad de las entradas externas aparece como un mecanismo eficaz para el incremento conjunto de entropía y eficiencia observado en los registros en ratas.

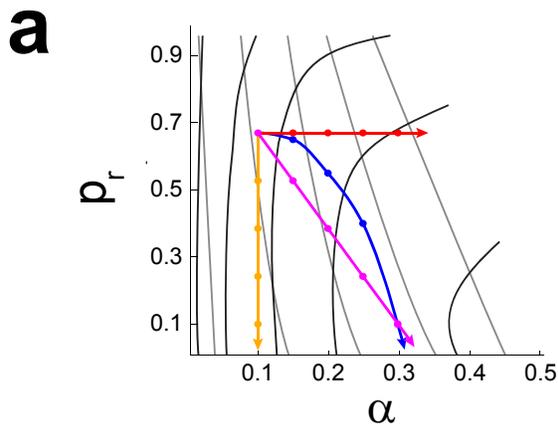
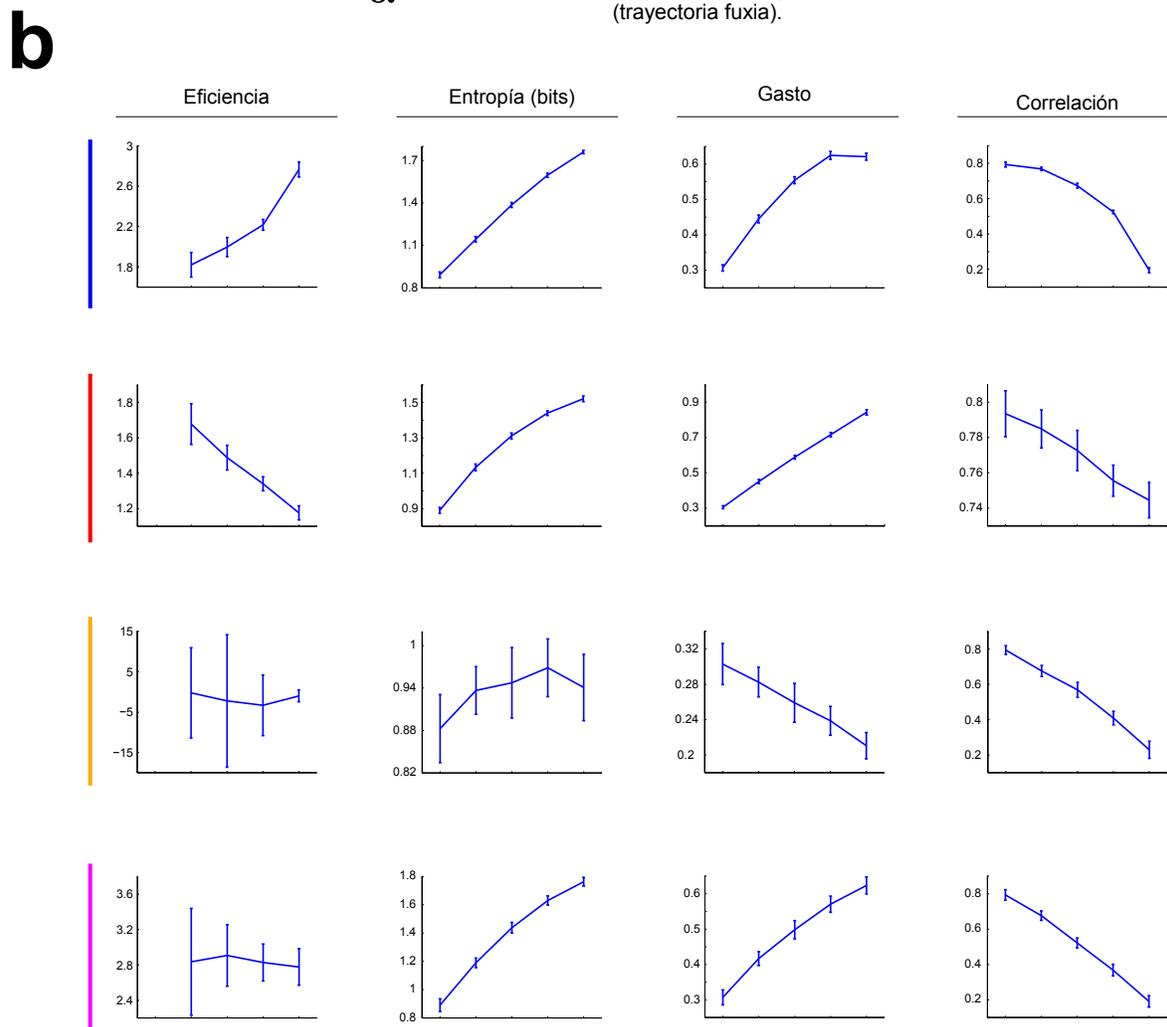


Figura 4. Trayectorias en el espacio de entrada externa (α) y magnitud de conexión recíproca (p_r). **a.** Se grafican cuatro posibles trayectorias en el espacio de parámetros (α, p_r), junto con las curvas de nivel de gasto (línea gris claro, $\text{gasto}=\{0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9\}$) y de entropía (gris oscuro, $H=\{0.3, 0.7, 1.1, 1.5, 1.9\}$). Los valores de entropía y de gasto incrementan en dirección de valores de α crecientes. **b.** Se grafican en las ordenadas los valores de eficiencia, entropía, gasto y correlación de la salida del par de neuronas ($N1, N2$), para cada uno de los puntos de las trayectorias mostradas en (a). Para calcular la eficiencia se tomaron los valores de gasto y entropía del inicio de trayectoria como basal. La trayectoria azul tiende a acercarse asintóticamente a las curvas de nivel de gasto, lo que conduce a un aumento conjunto de entropía y eficiencia. Las trayectorias restantes producen eficiencia decreciente o constante con alta variabilidad, debido a que el gasto aumenta linealmente (trayectoria roja), decrece (trayectoria naranja) o bien crece a la par que la entropía (trayectoria fuxia).



a

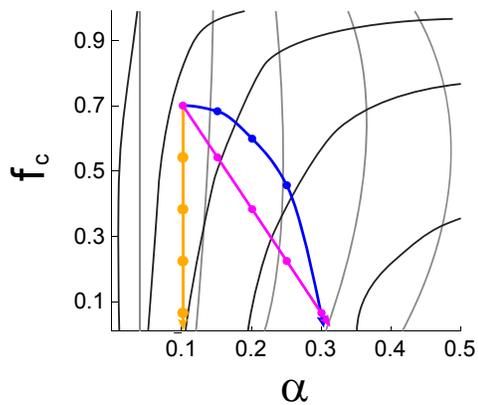
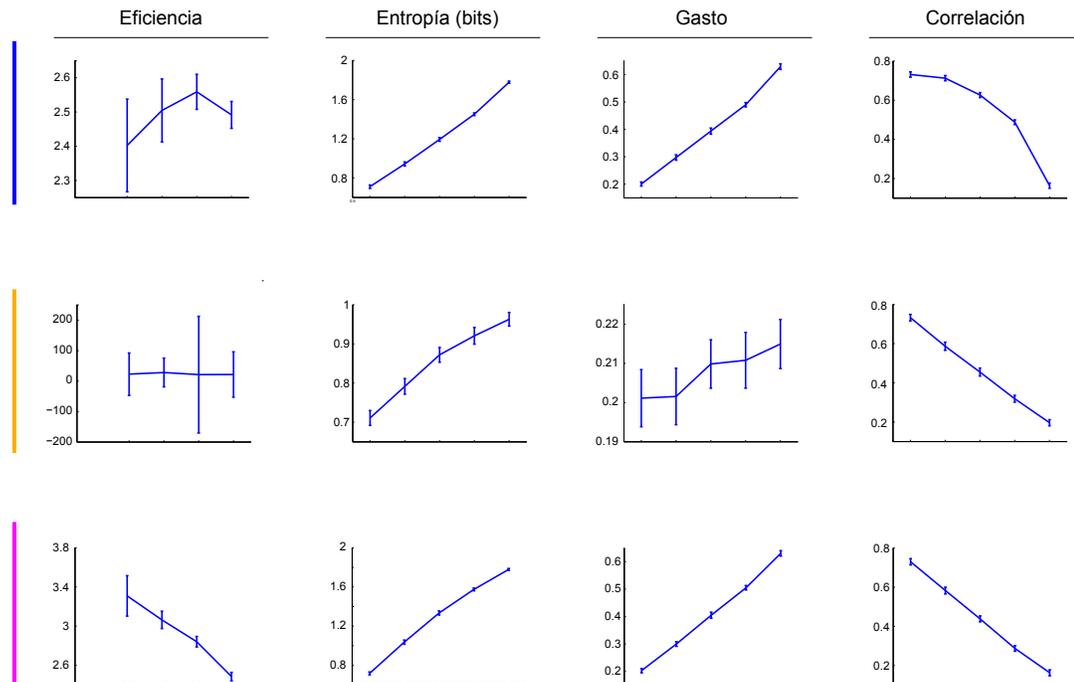


Figura 5. Trayectorias en el espacio de entrada externa (α) y la fracción de entradas comunes (f_c). a, Se grafican tres posibles trayectorias en el espacio de parámetros (α, f_c), junto con las curvas de nivel de gasto (línea gris claro, $\text{gasto}=\{0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9\}$) y de entropía (gris oscuro, $H=\{0.3, 0.7, 1.1, 1.5, 1.9\}$). Los valores de entropía y de gasto incrementan en la dirección de valores α crecientes. b, Se grafica en las ordenadas los valores medios \pm d.e. de eficiencia, entropía, gasto y correlación de la salida del par de neuronas N1 y N2 para cada uno de los puntos de las trayectorias mostradas en (a). Para calcular la eficiencia se tomaron los valores de gasto y entropía del inicio de trayectoria como basal. La trayectoria azul tiende a discurrir paralela a las curvas de nivel de gasto, lo que conduce a un aumento de la entropía, junto con un aumento en la eficiencia, menos consistente que el obtenido con trayectorias en el espacio (α, f_c).

b



Modelo Leaky integrate-and-fire de dos neuronas con entradas externas y entradas recíprocas

Los resultados obtenidos en la sección previa emergen de un modelo simplificado de actividad neuronal, en el que la probabilidad de disparo de una neurona está

parametrizada. Cabe preguntarse si los mismos principios de funcionamiento serán válidos en modelos que implementen con más detalle la fisiología de redes de neuronas, tales como la biofísica de membrana o la aferencia de neuronas excitatorias e inhibitorias. Para ello se implementó nuevamente el esquema de la Figura 2, usando un modelo leaky integrate-and-fire (LIF) para cada neurona del par (Burkitt, 2006a, 2006b). La corriente que recibe cada neurona proviene del disparo de la otra neurona del par, y del disparo de una población de neuronas externas ($N = 500$, $N_{ex} = 400$, $N_{inh} = 100$). El disparo de cada neurona externa fue modelado como un proceso de Poisson, con media λ_{Ex} y λ_{Inh} , y donde cada disparo produce un cambio en el potencial de membrana V según un peso sináptico W_{Ex} o W_{Inh} según corresponda. Del total de neuronas externas, una fracción f_c es aferente a ambas neuronas (parámetro análogo al f_c en el modelo probabilístico). La fuerza de cada conexión entre neuronas del par está dada por el peso sináptico W_r (análogo al parámetro p_r del modelo probabilístico). Se dejaron fijos los valores de N , λ_{Inh} y W_{Inh} , y se modificó el valor de f_c y λ_{Ex} (emulando el parámetro α en el modelo probabilístico).

Puede verse en la Figura 6 que una reducción tanto en el f_c como en W_r produce un aumento en la entropía y en el gasto. Las curvas de nivel de gasto son oblicuas tanto en el espacio (λ_{Ex}, f_c) como (λ_{Ex}, W_r) , de manera que la reducción en gasto producida por una reducción en f_c o W_r puede ser compensada por un aumento en λ_{Ex} , a diferencia del modelo probabilístico, en el que la reducción en f_c producía escaso cambio en el gasto. La diferencia puede entenderse considerando que en el modelo probabilístico la reducción en f_c reduce el número de disparos simultáneos de N_1 y N_2 . Por consiguiente el número de disparos no coincidentes aumenta, dejando lugar para un extra de disparos mediados por la conexión recíproca con un consiguiente aumento en el gasto. Por otro lado, en el modelo LIF un mayor f_c implica una mayor correlación entre el V_m de las neuronas del par. De esta manera, si el V_m de las neuronas N_i está cercano al umbral, la probabilidad de que el V_m de la neurona N_j esté cercano al umbral aumenta con el f_c . Esto implica que a mayor f_c el disparo de una de las neuronas es más efectivo en generar un disparo en la otra, aumentando el gasto. Esta interacción entre el parámetro de fracción común y el de conexión recíproca (que no ocurre en el modelo probabilístico) contribuye a aumentar el ángulo entre las isóclinas de entropía

y gasto. Nuevamente, es esta diferencia de ángulo entre las isóclinas lo que permite encontrar una trayectoria que se acerque asintóticamente a la isóclina de gasto sin dejar de aumentar la entropía, permitiendo así un aumento eficiente de la misma. En las Figuras 7 y 8 se muestran ejemplos de algunas de estas trayectorias, para los espacios (λ_{EX}, f_c) y (λ_{EX}, W_r) , en las que se ejemplifica que sólo la trayectoria que tiende a reducir su ángulo con una curva de nivel de gasto (trayectoria azul) es la que exhibe una eficiencia creciente.

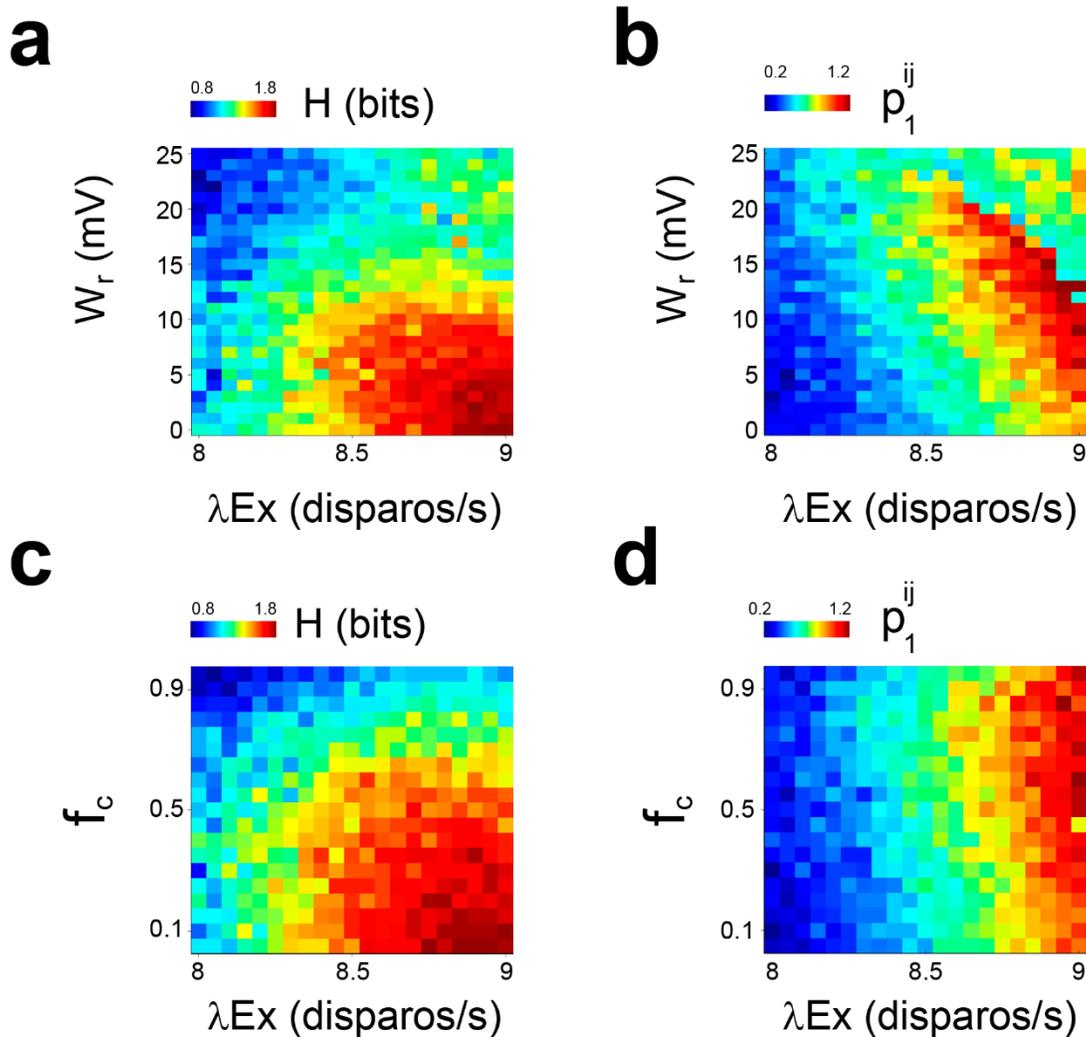


Figura 6. Entropía y gasto (p_1^{ij}) en el modelo LIF. Se computó la entropía y el gasto de la salida de las dos neuronas del modelo LIF (a partir de simular 200 segmentos de 300 ms para cada estimación de H y gasto). **a-b**, Entropía y gasto para distintas combinaciones de valores de λ_{Ex} y W_r , (expresado en mV de cambio instantáneo provocado por cada disparo), manteniendo un f_c constante ($f_c = 0.1$). **a**, La reducción de W_r aumenta la entropía considerablemente, al igual que el aumento en λ_{Ex} . El efecto combinado de una reducción en W_r y un aumento en λ_{Ex} describe una trayectoria perpendicular a las curvas de nivel de entropía. **b**, La reducción en W_r en conjunto con el aumento en λ_{Ex} permite mantener el gasto constante, al tiempo que la entropía aumenta. **c-d**, Entropía y gasto para distintas combinaciones de λ_{Ex} y f_c , manteniendo constante los pesos de la conexión recíproca ($W_r = 10$ mV). **c**, La entropía aumenta tanto por un aumento en λ_{Ex} como por una reducción en f_c . **d**, La reducción en f_c reduce ligeramente el gasto, pudiendo compensarse con un aumento en λ_{Ex} . La perpendicularidad entre las curvas de nivel de gasto y H en el espacio (λ_{Ex}, W_r) y (λ_{Ex}, f_c) es lo que permite la existencia de trayectorias con aumento eficiente de entropía.

a

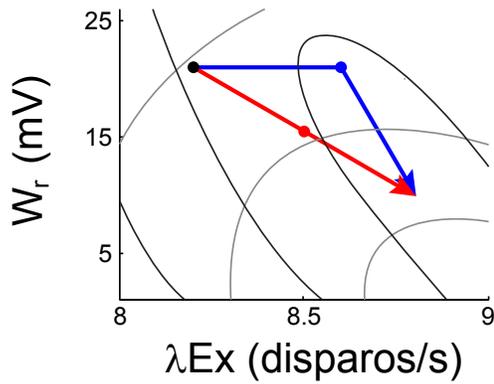
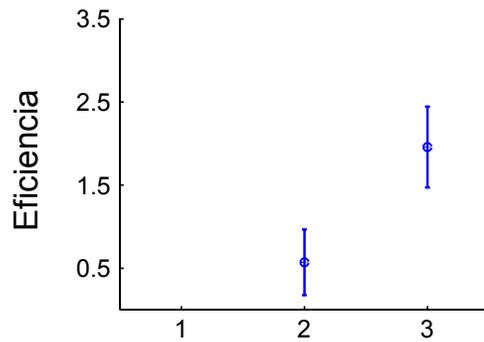
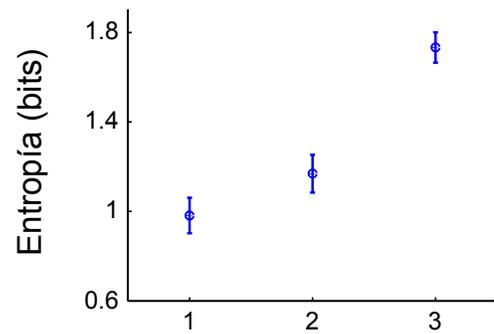


Figura 7. Trayectorias en el espacio de media de disparo aferente (λ_{Ex}) y peso sináptico recíproco (W_r) – modelo LIF. **a**, Se grafican 2 trayectorias en el espacio (λ_{Ex} , W_r), junto con las curvas de nivel de entropía (gris oscuro, $H=\{1, 1.4, 1.8\}$ bits y gasto (gris claro, $\text{gasto} = \{0.3, 0.6, 0.7\}$). El punto inicial (negro) es el usado como basal para el cálculo de eficiencia. **b-c**, Eficiencia y entropía para tres puntos de la trayectoria azul. La trayectoria tiende a discurrir paralela a las curvas de nivel de gasto, permitiendo un crecimiento en la eficiencia. **c-d**, Eficiencia y entropía para tres puntos de la trayectoria roja. Los cambios en eficiencia y entropía son todos significativos ($P < 1 \times 10^{-3}$, test del signo), exceptuando en **d** ($P = 1$). Se muestran valores medios \pm d.e.

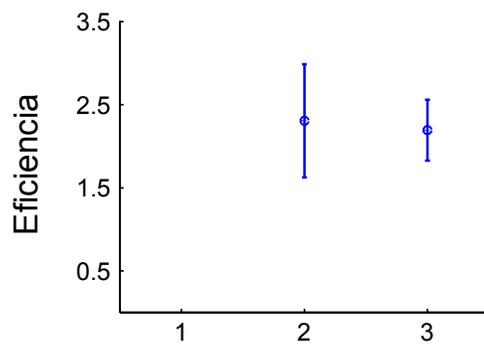
b



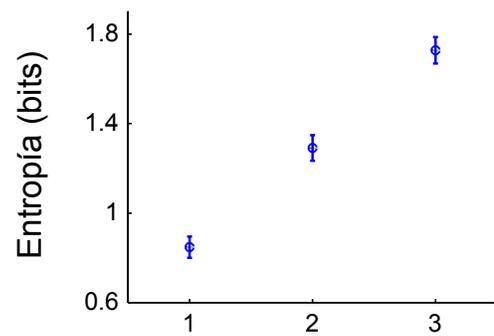
c



d



e



a

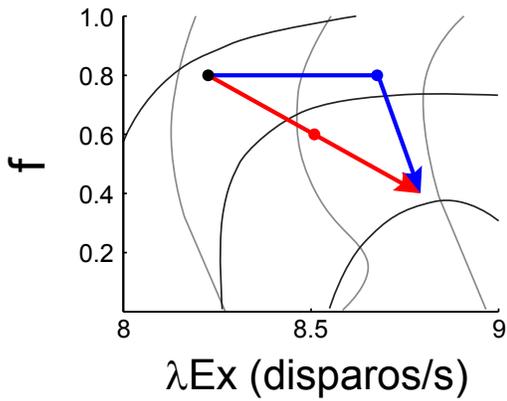
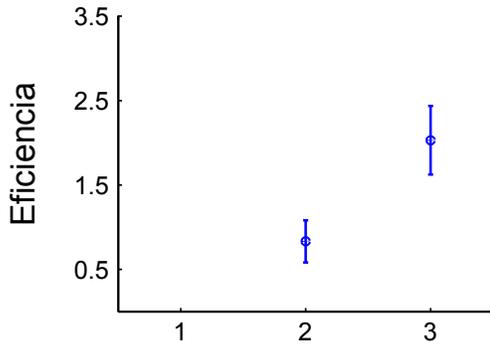
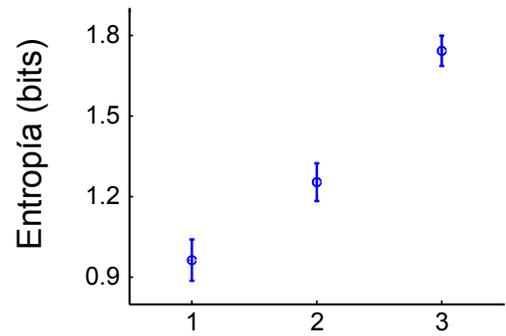


Figura 8. Trayectorias en el espacio de media de disparo de neuronas excitatorias aferentes (λ_{Ex}) y fracción de entradas comunes (f_c) – modelo LIF. a, Se grafican 2 trayectorias en el espacio (λ_{Ex}, f_c) , junto con las curvas de nivel de entropía (gris oscuro, $H = \{1, 1.4, 1.8\}$ bits) y gasto (gris claro, $\text{gasto} = \{0.4, 0.7, 1\}$). El punto inicial (negro) es el usado como basal para el cálculo de eficiencia. **b-c**, Eficiencia y entropía para tres puntos de la trayectoria azul. La trayectoria tiende a discorrir paralela a las curvas de nivel de gasto, permitiendo un crecimiento en la eficiencia. **c-d**, Eficiencia y entropía para tres puntos de la trayectoria roja. Los cambios en eficiencia y entropía son todos significativos ($P < 1 \times 10^{-8}$, test del signo), exceptuando en **d** ($P = 0.9$). Se muestran valores medios \pm d.e, a partir de $N=30$ corridas de cada trayectoria, cada una de 200 ensayos.

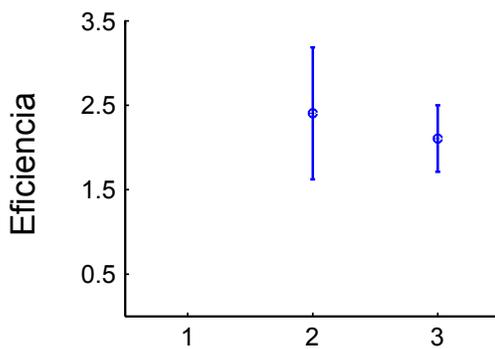
b



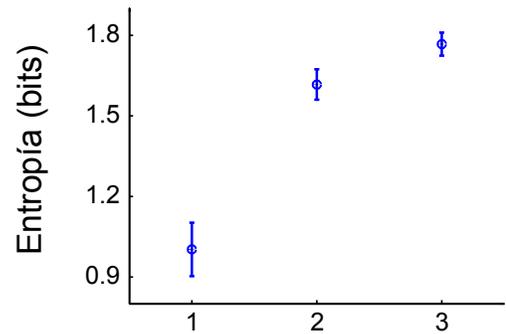
c



d



e



Discusión

El análisis del modelo binario mostrado en la Figura 1 permite analizar las dependencias entre entropía, gasto y eficiencia en el caso más general, es decir, sin incluir condiciones fisiológicas que restrinjan el espacio de distribuciones posibles. En este análisis se pudo observar que la entropía crece en forma de parábolas cóncavas (el aumento tiende a desacelerarse), mientras que el gasto crece de manera lineal. Además, las trayectorias de gasto constante cortan las trayectorias de correlación constante. Esto implica que una eficiencia creciente requiere reducciones en la correlación absoluta del par de neuronas. Esta relación es en principio general, y vale para cualquier punto en el espacio de distribuciones del modelo binario (considerando marginales iguales). Estudios previos han notado que la decorrelación minimiza la redundancia en la información contenida en el disparo neuronal, permitiendo que el sistema codifique información más eficientemente. Sin embargo se puede observar que la entropía del par de neuronas en el espacio binario puede aumentar independientemente de si la correlación aumenta, disminuye o permanece constante (Fig. 1). Esto sugiere que los cambios conjuntos de entropía y correlación observados experimentalmente en una población de neuronas son propiedades intrínsecas al sistema, con la posibilidad de ser moduladas acorde a las demandas computacionales. Al respecto se ha mostrado en monos que la presentación de un estímulo visual reduce significativamente la variabilidad correlacionada de neuronas de V1 (M. A. Smith & Kohn, 2008). Además, la decorrelación conlleva mejoras en el desempeño durante una tarea de detección de cambio de orientación (M. R. Cohen & Maunsell, 2009). Ecker et al. demostraron que en V1 las neuronas disparan con valores muy bajos de correlación, incluso entre neuronas con selectividad similar frente a estímulos (alta "signal correlation") (Ecker et al., 2010). Los autores comentan que niveles bajos de correlación son consistentes con modelos de excitación inhibición / balanceada (Ex/In), en los que las corrientes excitatorias e inhibitorias que circulan a través de la membrana de una neurona se encuentran correlacionadas, por lo que se anulan, llevando a un disparo neuronal altamente variable y de correlación tendiendo a cero (Kuhn, Aertsen, & Rotter, 2004; Renart et al., 2010; van Vreeswijk & Sompolinsky,

1998). Sin embargo, se ha observado que los valores de correlación son mayores en regiones cerebrales con mayor nivel de integración de información y modulación top-down (Buffalo, Fries, Landman, Liang, & Desimone, 2010; Ecker et al., 2010; Faisal, Selen, & Wolpert, 2008; Masquelier, 2013). Los modelos Ex/In citados sólo consideran conexiones recurrentes, sin considerar conexiones provenientes de neuronas ajenas a la población modelada. En particular, estos modelos no pueden explicar la reducción en correlación que ocurre durante la presentación de un estímulo (Kumar, Rotter, & Aertsen, 2008), siendo explicada sólo cuando las entradas compartidas son tomadas en consideración (Bujan, Aertsen, & Kumar, 2015). Por lo tanto, la correlación encontrada en V1 y reproducida en modelos Ex/in estaría reflejando la “noise correlation” esperada para sistemas fuertemente conducidos por conexiones recíprocas, por lo que estos modelos no serían adecuados para modelar sistemas de mayor orden de procesamiento como la CPF. En este capítulo se propuso un modelo de dos neuronas cuyo disparo está determinado por conexiones de una población aferente y conexiones directas entre las neuronas del par. Este esquema es similar al propuesto por Bujan et al. exceptuando porque en este último las neuronas del par no están conectadas, y en que las entradas de cada neurona están a su vez correlacionadas. Tanto el modelo probabilístico como el LIF permite estudiar las dependencias entre entropía, gasto, eficiencia y correlación esbozado en el modelo binario, pero en un espacio de distribuciones restringido, sujeto a las condiciones que imponen algunas hipótesis básicas de la neurofisiología. En particular, la actividad neuronal correlacionada es intrínseca al funcionamiento de los circuitos neuronales: las neuronas disparan como consecuencia del disparo de sus neuronas aferentes. Se estima que las neuronas de un microcircuito de corteza comparten 10% de sus aferencias (Ecker et al., 2010), y que el 74% de conexiones que reciben tienen su origen fuera del microcircuito (Stepanyants, Martinez, Ferecskó, & Kisvárdy, 2009). Son estas condiciones estructurales las que imponen una dependencia entre p_1 y p_{11} que no está considerada en el análisis de la Figura 1, pero que son contempladas en los modelos probabilísticos y LIF que le siguen.

Así como Bujan et al. requieren de una decorrelación de las entradas para explicar la reducción en correlación causada por un estímulo, en este capítulo se muestra que se requieren mecanismos activos de decorrelación para obtener un aumento eficiente de la entropía. Más aún, los modelos sugieren que como mínimo se necesitan dos parámetros para replicar los resultados experimentales: un parámetro de magnitud de la entrada (α/λ_{EX}) y un parámetro de correlación, ya sea debida a entradas comunes (f_c) o a conexiones recíprocas (p_r/W_r). Es interesante notar que la decorrelación por sí misma no es suficiente para reproducir el aumento en eficiencia. Es el modo en que se interrelacionan los cambios en entropía y gasto (relacionado al ángulo entre las respectivas curvas de nivel) lo que permite que el modelo replique los resultados.

Tanto en el modelo probabilístico como en el LIF es posible encontrar trayectorias de entropía y eficiencia crecientes. Sin embargo, en el modelo probabilístico, un mecanismo de decorrelación basado en cambios de f_c requiere un ajuste más preciso de los parámetros que un mecanismo basado en reducción del p_r . Esto es debido a que las curvas de nivel del gasto tienden a discurrir hacia valores menores de α cuando el parámetro f_c decrece, lo que llevaría a una reducción en el gasto que contrasta con lo observado experimentalmente. En cambio, en el modelo LIF la decorrelación por reducción en f_c es casi tan efectiva como por reducción de W_r , debido a un mayor ángulo entre isóclinas de gasto que el visto en el espacio (α, f_c) . Probablemente, esta diferencia se basa en que en el modelo LIF las neuronas tienen un V_m que permite una interacción entre el efecto de las conexiones extrínsecas y recíprocas, algo que en el modelo probabilístico no ocurre. De esta manera, tanto la decorrelación mediada por entradas comunes como por entradas recíprocas permiten lograr un aumento eficiente de entropía. Para el modelo probabilístico, y en menor medida para el modelo LIF, la modulación de entradas recíprocas es el mecanismo menos exigente en cuanto a ajuste preciso de parámetros se refiere.

En el capítulo 2 se mostró como la eficiencia y entropía son proporcionales a la actividad del ATV. Sería de esperar entonces que la actividad de las neuronas del ATV ejercieran el rol de decorrelacionar la población de neuronas de CPF instanciando alguno de los mecanismos modelados. Una posibilidad es que las neuronas DA de ATV desempeñen dicho rol. Como se describió en la introducción, los efectos de la DA

sobre neuronas corticales suelen involucrar la reducción del disparo espontáneo, aumento de la relación señal/ruido y estabilización de la actividad recurrente. Estos fenómenos no parecen consistentes con un posible efecto de decorrelación. Sin embargo la inmensa mayoría de trabajos que han estudiado la interacción DA-CPF o DA-corteza en general, suelen centrarse en el análisis de la tasa de disparo de neuronas únicas, y rara vez hacen un estudio detallado de las interacciones entre neuronas, en términos de entropía y correlación como se ha hecho en esta tesis. De modo que una decorrelación mediada por dopamina no debería descartarse. Evidencia indirecta acerca de un posible rol de la DA en la decorrelación del disparo neuronal puede encontrarse en estudios de ganglios de la base. Se ha observado que neuronas del globo pálido (GP) exhiben normalmente muy bajos niveles de correlación. La correlación se eleva en monos con síndrome parkinsoniano inducido por depleción de neuronas DA vía tratamiento con MPTP (Raz, Vaadia, & Bergman, 2000), y vuelve a valores normales luego del tratamiento con L-DOPA y carbidopa (Heimer, Bar-Gad, Goldberg, & Bergman, 2002). Por otro lado, la depleción de neuronas DA de SNpc de ratas produce una reducción en la entropía de los trenes de disparo de las neuronas del GP (Cruz et al., 2009). Estos resultados sugieren que, al menos en el globo pálido, la dopamina aumenta la entropía de la actividad neuronal, y ejerce un efecto de decorrelación activo. De conservarse estos efectos en la CPF, las neuronas DA del ATV bien podría ejercer el efecto modulador que, acorde a los modelos, es necesario para que la CPF incremente eficientemente su capacidad de codificar información. En resumen, los modelos planteados sugieren que, para explicar los fenómenos observados en la CPF es necesario la modulación conjunta de dos factores. Por un lado, el aumento en la tasa de disparo de las aferencias a las neuronas de CPF. Esto puede ocurrir cuando un estímulo asociado a recompensa es percibido. Por otro lado, una reducción en la correlación de las neuronas de CPF, ocasionado posiblemente por las neuronas DA del ATV.

Conclusiones

- i. Las neuronas de CPF y ATV aumentan su actividad preferentemente frente a estímulos asociados a una recompensa, consistente con la hipótesis del filtrado de estímulos irrelevantes
- ii. Las neuronas de CPF y ATV que correlacionan negativamente son las que contienen más información sobre los estímulos condicionados. Esto es consistente con una mejora en la capacidad de discriminación de la CPF vía un aumento en el tono inhibitorio causado por la actividad del ATV
- iii. En el ATV el procesamiento del estímulo condicionado y de la respuesta elegida están separados en el tiempo y en la población de neuronas. Una subpoblación responde al estímulo rápidamente al inicio del mismo, mientras que otra subpoblación exhibe una respuesta tardía y sostenida vinculada con la respuesta elegida
- iv. Las neuronas de CPF pueden codificar estímulos relevantes específicos, y simultáneamente aumentar su capacidad representacional
- v. El aumento en la actividad de las neuronas del ATV incrementa la capacidad y eficiencia de la codificación de información en la CPF
- vi. El aumento eficiente en la capacidad de codificar información en la CPF puede entenderse como el resultado de un aumento en la tasa de disparo provocado por el estímulo condicionado, y una decorrelación provocada por el ATV

Materiales y Métodos

Procedimientos experimentales

Todos los protocolos con animales fueron a aprobados por el comité de ética del Instituto de Biología y Medicina Experimental - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IByME - CONICET), y fueron conducidos según la “Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio” (National Institute of Health - NIH)

Animales

Para todos los experimentos se usaron ratas macho adultas de la sepa Long Evans. Las mismas fueron criadas en el bioterio del IByME, mantenidas en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Una vez cumplidos los 2 meses las ratas fueron enjauladas individualmente y transportadas al vivario del Laboratorio de Biología del Comportamiento del IByME. Los animales dispusieron de agua y comida ad libitum, y su peso fue mantenido entre los 270 g and 330 g.

Handling de los animales previo a la cirugía

El handling comenzó dos semanas antes de realizar las cirugías, de manera de lograr que los animales se habituaran al operador. El handling consistió en sujetar cuidadosamente a los animales con ambas manos, pasando el índice y pulgar bajo las patas delanteras, usado la otra mano para darle soporte a las patas traseras. El procedimiento fue repetido de manera diaria, comenzando por tiempos cortos de sujeción (30 s) para luego incrementarlo gradualmente hasta alcanzar los 10 minutos. Las ratas eran liberadas de la sujeción sólo cuando estaban quietas, cuidando especialmente de no soltarlas en momentos donde intentaban liberarse del agarre.

Dispositivo de sujeción

Para la sujeción de la cabeza se utilizaron piezas de aluminio de 2 gramos de peso, en forma de letra “X”, fabricadas a partir de una lámina de aluminio de 2 mm de espesor, mediante una fresadora. Cada una de las cuatro puntas de la X dispone de orificios por los que puede pasarse un tornillo que permite la sujeción de la pieza a dos adaptadores plásticos, los que a su vez son sujetos a un marco estereotáxico (ver Fig. 1 en Capítulo 1).

Cirugía

Las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de ketamina/xilacina (75mg/kg, 10 mg/Kg, respectivamente). Para verificar que el animal se encontraba anestesiado se corroboró que no retirara la pata frente a la acción de presionar las falanges de la pata posterior. A lo largo del procedimiento quirúrgico los ojos fueron cubiertos con lágrimas artificiales para evitar su deshidratación. La temperatura fue medida mediante una sonda rectal, y se aseguró de que se mantuviera constante a 37°C mediante una almohadilla térmica.

El pelaje de la cabeza fue afeitado y el cráneo fue expuesto y limpiado. Se realizaron dos craneotomías, cada una de 2 mm de diámetro, en coordenadas correspondientes a CPF y ATV (coordenadas CPF: AP = +2.7 mm, L = 0.5 mm, DV = 3 mm, coordenadas ATV: AP = -4.8 mm, L = 1 mm, DV = 8 mm; cero en Bregma, Paxinos y Watson, 2006). Un cilindro plástico de 3 mm de diámetro por 4 mm de profundidad fue posicionado en cada orificio, conformando sendas cámaras de registro. Dos tornillos de acero inoxidable fueron colocados en cada uno de los huesos parietales. Finalmente el dispositivo de sujeción fue puesto en posición y el mismo fue sementado junto con los tornillos y las cámaras de registro mediante acrílico dental. Dentro de las cámaras se colocó antibiótico (neomicina 3.5 mg/ml, polimixina B 5000 UI, gramicidina USP 0.025 mg; OFTAL 3, Holliday – Scott, AR), y luego fueron tapadas usando un pequeño tapón de algodón.

Inmediatamente luego de la cirugía, cada rata recibió 1 mg/kg subcutáneo del analgésico Meloxicam (Mobic, Boehringer Ingelheim, AR). A su vez, durante el postoperatorio, las ratas fueron tratadas con antibiótico (0.05 mg/ml de enrofloxacin en el agua; Floxacin, Afford, AR) y analgésico (3 gotas de Tramadol 5% per 100 ml de agua; Calmador, Finadiet, AR). El tratamiento se extendió 5 días.

Electrodos y adquisición de datos

Se obtuvieron registros electrofisiológicos extracelulares mediante el uso de tetrodos, lo cuales fueron manufacturados siguiendo el procedimiento de Gray et al. 1995. Los tetrodos consistieron de cuatro cables trenzados de Nicromo de 12 μm de diámetro (Kantal, Palm Coast). Cada tetrodo fue introducido en una cánula de acero inoxidable de 230 μm de diámetro externo. Una cobertura de poliamida mantiene aislado los cables entre sí. La impedancia medida a 1 kHz fue ajustada mediante electrodeposición de oro en las puntas expuestas, hasta obtener una impedancia de 0.5-0.8 M Ω (Gray, Maldonado, Wilson, & McNaughton, 1995).

Los tetrodos fueron agrupados de a tres, pegando entre sí las cánulas con cianoacrilato, quedando equidistribuidos en una configuración de triángulo. Un cable de cobre sujetado a presión y pintado con pintura de plata fue sujetado a las cánulas y usado como conexión a tierra.

La señal tomada por los electrodos fue pre-amplificada x10 y amplificada x1000. Los datos fueron adquiridos con una placa de adquisición National Instruments, a una tasa de muestreo de 30 kHz.

Habitación a la sujeción

Una vez transcurridos 7 días desde la cirugía, el aprovisionamiento de agua fue reducido progresivamente hasta llegar a los 12 ml por día, cuidando en todo momento que el peso del animal nunca estuviera por debajo del 85% del peso registrado previo al inicio de la restricción. Para habitar a los animales al marco de sujeción, los animales fueron sujetos progresivamente al marco estereotáxico durante 10, 20, 40, 80, 160 minutos por día. Durante el procedimiento se les administró gotas de agua de manera esporádica. Los animales fueron mantenidos durante el tiempo establecido a menos que presentaran señales de estrés tales como agitación o “chattering”. Durante la sujeción, el cuerpo del animal fue ubicado en un receptáculo plástico a modo de cama (un cilindro cortado longitudinalmente en dos, de 7 cm de diámetro y 20 cm de largo).

Entrenamiento

Durante el primer día de entrenamiento los animales fueron entrenados en una tarea de condicionamiento clásico, en la cual un tono (T1) de 1 s de duración era seguido por la entrega de una gota de agua (0.06 ml) como refuerzo. Durante el segundo día se pasó a un protocolo operante: el mismo tono era seguido de una ventana de oportunidad de 2 s de duración, en la cual el animal recibía una gota de agua si sacaba la lengua al menos una vez. Una vez el desempeño en el protocolo operante superaba el 80% de respuestas correctas, se daba comienzo al entrenamiento en la tarea de discriminación.

Tarea de discriminación

Las ratas fueron entrenadas en una tarea de discriminación auditiva, bajo el paradigma GO/NOGO. Cada ensayo comenzó con un intervalo variable de entre 1 a 3 s, seguido por un tono de 1 s de duración, elegido al azar de entre dos frecuencias posibles (tono T1: tono de

GO, y tono T2: tono de NOGO). Luego del tono, el animal tenía una ventana de oportunidad de 2 s para ejecutar la respuesta: protruir la lengua o retenerla. Cuando el tono T1 era el presentado y el animal protruía la lengua, se administraba una gota de agua, se contabilizaba el ensayo GO como correcto y se daba comienzo a un intervalo entre ensayos (IEE) de 4 s. En caso de no sacar la lengua, la gota no era administrada y se iniciaba el IEE luego de finalizada la ventana de oportunidad. Cuando el tono presentado era el T1, si el animal no sacaba la lengua, no se le entregaba refuerzo pero el IEE era cancelado y se daba comienzo al próximo ensayo de manera inmediata. Por otro lado, la protrusión de la lengua implicaba ausencia de refuerzo y además se aplicaba un tiempo fuera de 15 s como castigo.

Se entrenaron 6 animales. En la mitad de los sujetos el tono T1 fue de 1 kHz y el tono T2 fue de 8 kHz. En la otra mitad las frecuencias fueron invertidas.

Los registros electrofisiológicos simultáneos en CPF y ATV comenzaron cuando las ratas alcanzaron el 80% de ensayos correctos, con al menos 60% de ensayos NOGO correctos. Previo a cada sesión de registro, los tapones de algodón eran removidos de las cámaras de registro y unas gotas de lidocaína 2% eran aplicadas sobre las meninges. Luego, las mismas eran cortadas mediante una aguja de 30G con la ayuda de un microscopio de cirugía.

En cada área se bajaron 3 tetrodos. El protocolo conductual era iniciado cuando al menos un tetrodo en cada área registraba disparos. Todas las sesiones eran terminadas cuando el sujeto dejaba de responder o mostraba signos de incomodidad.

Registros con tetrodos en animales anestesiados

Ocho ratas Long Evans fueron anestesiadas con uretano (1.4 g/kg). Una vez expuesto el cráneo, dos craneotomías fueron realizadas en las mismas coordenadas de CPF y ATV usadas en los animales entrenados.

Se introdujeron tres tetrodos en cada área y se dio comienzo al registro cuando al menos un tetrodo en cada área registraba disparos. Cuando la actividad simultánea se perdía, el registro era detenido y los tetrodos se movían hasta que se volvía a encontrar actividad simultánea.

Histología

Una vez finalizada la última sesión de registro, las ratas fueron profundamente anestesiadas y la posición de los electrodos fue marcada inyectando corriente de 10 μ A durante 10 segundos. Los animales fueron perfundidos con formol 4%, los cerebros fueron removidos y cortados con un vibratomo, obteniendo cortes de 40 μ m, los cuales fueron suspendidos en

tritón 0.5% para facilitar la penetración del colorante. Finalmente, se realizó una tinción con violeta de cresilo, siguiendo el protocolo de Paxinos y Watson 2006.

Análisis de los datos

Métodos Capítulo 1

Detección de disparos y clustering

Los datos electrofisiológicos crudos fueron procesados mediante el software de clustering Wave_Clus(Quiroga, Nadasdy, & Ben-Shaul, 2004). Las frecuencias por debajo de 300 Hz y por encima de 3000 Hz fueron filtradas. Se consideró haber detectado un disparo cuando la señal filtrada superaba un valor umbral determinado según(Donoho & Johnstone, 2009):

$$Thr = 4\sigma \quad (1)$$

$$\sigma = median \frac{|x|}{0.6745} \quad (2)$$

Las formas de onda fueron alineadas por el pico más prominente y se computó la relación señal a ruido (RSR), como el cociente entre el valor promedio en el pico y el desvío estándar 500 μ s antes del pico. Se realizó una clasificación preliminar de manera automática en cada canal, la cual fue luego supervisada y corregida. Se consideraron como neuronas únicas aquellas unidades con un $RSR > 4$ que se mostraran estables a lo largo del registro, tanto en sus componentes principales como en su tasa de disparo. Estas unidades fueron las utilizadas en los análisis subsiguientes.

Los tiempos de ocurrencias de cada disparo fueron redondeados al milisegundo, y se construyó para cada neurona vectores con tantos elementos como ms de actividad neuronal registrada, colocando un '1' en el milisegundo t si la neurona emitió un disparo o '0' en su defecto. Los rasters fueron cortados y alineados en referencia al inicio del estímulo sonoro de manera de poder calcular los histogramas peri estímulos (HPS). Para los HPS mostrados en la Figura 6 del Capítulo 1 se calculó el z-score, restando al HPS de cada neurona la media en el basal, y dividiendo por el desvío estándar, también en el basal. Se tomó como basal la actividad registrada entre -500 y 0 ms respecto del inicio del tono.

Para determinar si las neuronas modificaban su tasa de disparo durante el tono se calculó el total de disparos emitidos durante el largo del tono y se comparó estadísticamente con el total de disparos emitidos durante 1 s previo al inicio del tono, mediante un test del signo. Para determinar modulaciones en la actividad durante la ventana de oportunidad se comparó los disparos emitidos en los 2 s de duración de la ventana con el mismo basal antes definido.

Para determinar diferencias en la actividad entre ensayos GO y NOGO se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, comparando los disparos emitidos en toda la duración del tono GO con los correspondientes del tono NOGO.

Con excepción de los análisis de reducción de dimensionalidad dirigida, en el resto de los análisis se procesaron únicamente ensayos correctos.

Análisis discriminante cuadrático

El ADC es una generalización del modelo lineal. No asume igualdad de las matrices de covarianza de cada clase, y permite encontrar superficies de separación que no sean necesariamente lineales.

Se utilizó la función *classify* de Matlab en modalidad ADC para clasificar los ensayos correctos en las clases GO y NOGO, utilizando como entradas para el clasificador el número de disparos emitidos por las neuronas durante la presentación del tono. Todos los ensayos fueron utilizados como set de entrenamiento, tomando como %Acierto el porcentaje de muestras bien clasificadas, pesadas por la probabilidad de ocurrencia de la clase correspondiente.

Descomposición de la actividad poblacional en términos de variables relevantes de la tarea

Se ha demostrado que la actividad neuronal puede estar influenciada por los estímulos que el animal percibe y por las respuestas que el mismo ejecuta. Esta influencia se muestra de manera mezclada en la actividad neuronal, tanto en neuronas únicas como en la población de neuronas. Para expresar la actividad neuronal en términos de las variables relevantes de la tarea se usó el método descrito en Mante et al. 2013.

En primero lugar se estimó para cada neurona y en cada ensayo la tasa de disparos, contando disparos en ventanas de 50 ms de a pasos de 50 ms, entre -0.5 s y 1.5 s respecto del inicio del tono. Para cada tiempo se calculó la media y desvío estándar de todos los ensayos y se utilizaron para convertir la tasa de disparos a un z-score por cada tiempo t . Luego, los z-score de la neurona i a tiempo t fueron expresados como una combinación lineal de las variables Tono (tono GO y tono NOGO) y respuesta del animal (acción GO y acción NOGO). De la

regresión se obtienen entonces 3 coeficientes por cada tiempo t y por cada neurona: un coeficiente relacionado con el tono, otro con la respuesta, y una ordenada al origen. Los coeficientes se pueden interpretar como el efecto que la presentación del tono, o la ejecución de una determinada respuesta tiene sobre la actividad de una neurona. Por otro lado, una determinada variable de la tarea puede expresarse en términos del conjunto de coeficientes de regresión asociados a dicha variable. Cada variable entonces está caracterizada por el perfil de actividad de la totalidad de la población de neuronas, evidenciado en los coeficientes de regresión. Esto define 3 ejes, uno por tono, otro por respuesta y un tercero para la ordenada al origen, sobre los que se proyecta la actividad de todas las neuronas. Para obtener ejes ortogonales se realiza la descomposición QR, en la que al eje respuesta se le resta la componente en común con el eje tono, y al eje de ordenada al origen la componente de respuesta y de tono, dando lugar a la matriz M_{reg} (matriz de vectores de regresión).

Para reducir la dimensionalidad del sistema se obtuvieron los componentes principales de la actividad media de cada neurona para las condiciones GO y NOGO correctos. Para estas dos condiciones se calculó la tasa de disparo en ventanas de 50 ms y se promedió lo obtenido para cada tiempo t . Se obtuvieron los z-scores usando la media y desvíos globales. Los z-scores de GO correcto y NOGO correcto de una misma neurona fueron concatenados, y se construyó una matriz donde cada fila i contiene los z-scores concatenados para la neurona i . Finalmente se obtuvieron los componentes principales de la matriz con tantas dimensiones como neuronas, y t observaciones. Los coeficientes obtenidos permiten reescribir la actividad de la población de neuronas en términos de combinaciones lineales de las mismas, de manera que cada componente es independiente uno de otro. A partir del total de coeficientes se construyó la matriz D , tomando los primeros N componentes que dan cuenta del 80% de la varianza de la actividad total de las neuronas.

La matriz M_{reg} se multiplica por D , proyectándola de esta manera sobre el subespacio abarcado por los N componentes principales que contienen el 80% de la varianza. La matriz resultante $M_{reg,D}$ contiene los vectores de regresión filtrados por la matriz D . Finalmente, la magnitud de las componentes Tono y Respuesta graficadas en el Capítulo 1 se obtuvieron multiplicando los z-scores medios de cada condición (GO correcto, NOGO correcto, GO incorrecto, NOGO incorrecto) por la matriz $M_{reg,D}$.

Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre distintos tipo de ensayos, se construyeron bootstraps conformados cada uno por ensayos tomados al azar, en un número igual a la mitad de ensayos realizados. Para cada bootstrap se calculó las componentes Tono y Respuesta. Se consideró que una componente X_1 fue significativamente mayor a otra

componente X_2 a tiempo t cuando las trayectorias de X_1 fueron mayores a las de X_2 en más del 95% de los bootstraps.

Métodos Capítulo 2

El modelo binario de actividad neuronal

Para estudiar cuanta información había contenida en la actividad neuronal se construyó un modelo binario que permitiera una estimación confiable de la entropía de Shannon, la información mutua y la correlación entre pares de neuronas. En este modelo cada par de neuronas puede estar en uno de cuatro estados posibles, dependiendo de si el número de disparos producido por las neuronas en una determinada ventana fue mayor o menor que la tasa media de disparo de cada neurona computada para ese instante a través de los ensayos. De esta manera, se define la variable aleatoria binaria $X^i(t)$, asociada a la neurona i , la cual toma el valor $X^i(t) = 1$ si la cantidad de disparos emitidos en la ventana de análisis W centrada a tiempo t es mayor que la media correspondiente calculada a través de los ensayos. Por otro lado se asignó $X^i(t) = 0$, si la cantidad de disparos emitidos fue inferior o igual a la media ($t=0$ corresponde al tiempo de inicio del estímulo sonoro).

Estimación de la correlación y la entropía

Los ensayos correctos fueron agrupados en dos categorías: GO correcto y NOGO correcto. Entonces, usando el modelo binario, se calculó, para cada par de neuronas la correlación de Pearson (ρ^{ij}) y la entropía de Shannon (H^{ij}) a través de los ensayos, según las siguientes formulas:

$$\rho^{ij} = \frac{\sum_k (X_k^i - \bar{X}^i)(X_k^j - \bar{X}^j)}{\sqrt{\sum_k (X_k^i - \bar{X}^i)^2} \sqrt{\sum_k (X_k^j - \bar{X}^j)^2}} \quad (3)$$

$$H^{ij} = - \sum_{\{X^i, X^j\}} P(X^i, X^j) \log_2 P(X^i, X^j) \quad (4)$$

donde k indexa los ensayos y $\{X^i, X^j\}$ es el conjunto de todos los posibles estados adoptados por el par de neuronas en cuestión. En particular, para el modelo binario utilizado, la correlación y la entropía pueden re escribirse de la siguiente manera:

$$\rho^{ij} = \frac{p_{11} - p_1^i \cdot p_1^j}{\sqrt{p_1^i \cdot (1-p_1^i) \cdot p_1^j \cdot (1-p_1^j)}}, \quad (5)$$

$$H^{ij} = -p_{11} \cdot \log_2(p_{11}) - (p_1^i - p_{11}) \cdot \log_2(p_1^i - p_{11}) - (p_1^j - p_{11}) \cdot \log_2(p_1^j - p_{11}) - (p_{11} - p_1^i - p_1^j + 1) \cdot \log_2(p_{11} - p_1^i - p_1^j + 1), \quad (6)$$

siendo $p_1^i = P(X_i = 1)$ la probabilidad de encontrar a la neurona i en el estado '1', y siendo $p_{11} = P(X_i = 1, X_j = 1)$ la probabilidad de encontrar ambas neuronas i y j en el estado '1'.

Definimos la eficiencia E como la pendiente de la regresión lineal entre ΔH^{ij} y Δp_1^{ij} para todos los pares de neuronas, siendo $\Delta H^{ij} = H^{ij}(t_1) - H^{ij}(t_0)$ y $\Delta p_1^{ij} = \Delta p_1^i + \Delta p_1^j$ los cambios en la entropía y en la suma de las probabilidades marginales, respectivamente, con $\Delta p_1^i = p_1^i(t_1) - p_1^i(t_0)$.

Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las eficiencias de ensayos GO y NOGO, los valores de ΔH^{ij} y Δp_1^{ij} de ambas clases de ensayos fueron mezclados en un grupo total, a partir del cual se tomaron muestras al azar con reemplazo para generar dos conjuntos de pares con mismo número de muestras que los conjuntos GO y NOGO reales. Se cuidó de preservar el pareo entre valores de Δp_1^{ij} y ΔH^{ij} , de manera de sólo mezclar la procedencia GO/NOGO de los pares. Mediante este procedimiento se construyeron 1000 bootstraps, y para cada uno se calculó la diferencia de eficiencias. Finalmente se obtuvo la probabilidad de obtener un bootstrap con diferencia de eficiencia igual a la diferencia de eficiencias entre GO y NOGO observadas.

El sesgo en la estimación de entropía, el cual varió entre el 1% y el 2%, fue corregido según la aproximación analítica mostrada en (Panzeri & Treves, 1996).

Determinación del tamaño de ventana

Para determinar el tamaño de la ventana de análisis W se calculó la información mutua $IM(X^i, S)$ entre el conjunto de estado del par de neuronas $\{X^i, X^j\}$ y el conjunto de todos los estímulos $S = \{T1, T2\}$. Más precisamente:

$$IM(\{X^i, X^j\}, S) = \sum_{\{X^i, X^j\}, S} P(X^i, S) \log_2 \frac{P(\{X^i, X^j\}, S)}{P(\{X^i, X^j\})P(S)}, \quad (7)$$

donde $\{\{X^i, X^j\}, S\}$ es el conjunto de todas las posibles combinaciones entre el estado del par de neuronas y el estímulo presentado. Para computar el sesgo en la estimación de la información mutua, se construyeron datos surrogados en los que se mezcló la identidad de cada ensayo (el ser GO o ser NOGO). Se construyeron 30 surrogados, y se calculó la información para cada uno de ellos. El valor de información mutua media de los surrogados fue sustraído de los valores crudos de información mutua.

Se computó la información mutua $IM(\{X^i, X^j\}, S)$ para tamaños de ventana variando entre $W=100$ ms y $W=600$ ms, centrados en un tiempo t , abarcando el intervalo entre $t=0$ ms y $t=500$ ms. Para cada ventana W y cada instante en el intervalo entre 0 ms y 500 ms se computó IM , la información mutua promedio entre todos los pares, y se encontró la ventana más pequeña que arrojara un valor de información mutua de al menos un 80% de la información mutua máxima computada en todo el intervalo de presentación del estímulo. Dicha ventana (que resultó ser la ventana $W=320$ ms) fue la ventana usada en todos los análisis subsiguientes.

Análisis del rol de las interacciones de a pares entre neuronas en los cambios en la entropía y la eficiencia

Una vez que la actividad de un par de neuronas i, j es convertida al espacio binario, el sistema resultante tiene, para cada tiempo t , 3 grados de libertad, y puede definirse por el vector:

$$\bar{p} = (p_1^i, p_1^j, p_{11}) \quad (6)$$

Cada punto en este espacio de tres dimensiones define un valor único de H y ρ .

Para evaluar el rol de p_{11} en la eficiencia E se procedió a cambiar los valores de p_{11} manteniendo constantes los valores de Δp_1^{ij} . Se puede razonar que, si E fuera uno de los valores posibles más grandes de entre todas las combinaciones de p_{11} , entonces el valor de E debería decrecer si los valores de p_{11} son aleatorizados. Para probar esta hipótesis se construyó un conjunto de 1000 datos surrogados, en los que las variaciones en p_{11} conducen a valores diferentes de E . Se definió f como el coeficiente que mide cuanto se aparta la probabilidad de coincidencia de lo esperado en el caso de independencia:

$$f^{ij} = \frac{p_{ij}}{p_i \cdot p_j} \quad (7)$$

Entonces, para cada surrogado se reescribieron todas las probabilidades de coincidencia mediante la permutación de los valores f :

$$p_{kl}^* = f^{kl} \cdot p_i \cdot p_j \quad (8)$$

donde kl refiere a un par de neuronas diferentes perteneciente a la misma sesión. Los valores surrogados fueron utilizados para calcular los valores H^* , ρ^* y eficiencia E^* , y determinar la probabilidad de observar en los surrogados los valores medidos.

El rol de ATV como modulador de la entropía y eficiencia en CPF

Se tomó como hipótesis la existencia de una relación causal entre la tasa de disparo promedio de las neuronas de ATV y la actividad de CPF, de manera tal que la cantidad de disparos emitidos por CPF siguen una distribución que es determinada por la cantidad de disparos emitidos por el ATV.

Más específicamente, se hipotetizó que existe una modulación por parte del ATV que impacta en la entropía medida entre pares de neuronas de CPF, de tal manera que cuanto mayor es la actividad promedio de ATV, mayor es la entropía en CPF.

Para testear esta hipótesis se computó para cada ensayo la tasa de disparo promedio de las neuronas de ATV a un tiempo t (dicha tasa promedio será referida como la actividad *global* de ATV en un ensayo dado). Entonces, los ensayos fueron separados en dos grupos: grupo de entropía Alta (A) y Baja (B), dependiendo respectivamente de si la actividad global de ATV resultó mayor o menor que la mediana correspondiente medida a través de los ensayos a tiempo t . Luego, se calculó la entropía y correlación de a pares de neuronas de CPF para los grupos de ensayos A y B. Se compararon estadísticamente ambos grupos mediante el test del signo.

Por otro lado, se hipotetizó que, si la actividad global del ATV causa un incremento en la eficiencia de CPF, sería entonces esperable que la magnitud de tal efecto fuera proporcional a dicha actividad global. Para testear esta hipótesis se reordenaron los ensayos de CPF en dos nuevos grupos cuya composición de ensayos $r = A/(A+B)$ varió de (20% A, 80% B) hasta

(80% A, 20% B), cambiando en pasos de 5%. Cada surrogado fue construido tomando ensayos A y B al azar y con reemplazo, hasta completar el número de ensayos correspondientes a la sesión en cuestión. Entonces se calculó ΔH^{ij} , Δp_1^{ij} y eficiencia para cada par de neuronas. El proceso se repitió 50 veces para cada composición r y luego se ajustaron los valores de eficiencia y composición mediante un modelo lineal regresivo. La pendiente de la regresión da cuenta de cuanto aumenta la eficiencia en CPF cuando se produce un incremento en la actividad global del ATV.

Para considerar el caso opuesto, en el que la actividad global de CPF modula la eficiencia de ATV, se repitió el mismo análisis pero intercambiando los roles de CPF y ATV. Se utilizó ANCOVA para comparar la pendiente de la regresión en el caso donde CPF modula con el caso en el que el ATV modula.

La relación entre entropía de CPF y actividad de ATV en animales anestesiados

Los registros simultáneos de CPF y ATV obtenidos en 8 animales anestesiados fueron segmentados en bloques de 5 s, a modo de ensayos. Se contaron los disparos emitidos en ventanas de 320 ms, centradas en el medio de cada bloque. La actividad de cada neurona fue convertida a ceros y unos, siguiendo la misma regla utilizada en las ratas entrenadas. Finalmente, se repitió el análisis de entropía y eficiencia tal como se describió para animales despiertos comportándose.

Métodos Capítulo 3

Modelos para explicar cambios en entropía y eficiencia

Se plantearon dos modelos para describir los cambios en entropía y eficiencia de pares de neuronas de CPF. Ambos modelos consisten de dos neuronas que reciben disparos provenientes de una población de neuronas aferentes, y disparos provenientes de la neurona vecina a través de conexiones recíprocas. La población aferente de cada neurona está compuesta de una subpoblación específica para cada neurona, y una subpoblación que es común a ambas neuronas. La correlación entre los disparos de salida del par de neuronas cambia dependiendo de la fracción común de estradas, y de la magnitud de las conexiones recíprocas.

Modelo probabilístico

El modelo consiste de dos neuronas, N1 y N2, definidas por un estado que puede tomar valores 1 o 0. Cada neurona tiene asociados parámetros p_c , p_e y p_r (iguales para ambas neuronas). Si $X_i(t)$ es el estado de la neurona i a tiempo t , el estado $X_i(t)$ adoptará el valor 1 cuando se cumplan alguna de estas condiciones:

$$rnd < p_c \quad (9)$$

$$rnd < p_e \quad (10)$$

donde rnd es un número al azar entre 0 y 1 generado específicamente para cada condición evaluada. Las neuronas que disparan pueden provocar un disparo en su neurona vecina. De esta manera, si la neurona i no ha disparado aún, podrá hacerlo si se cumple:

$$X_j(t)=1 \text{ AND } rnd < p_r \quad (11)$$

donde j es la neurona conectada recíprocamente con i , y AND es la operación lógica. Una condición equivalente es evaluada para la neurona j .

En cada tiempo t estas tres condiciones son evaluadas para cada neurona. Cualquiera de ellas es suficiente para que la neurona adopte el estado 1. El estado será igualmente 1 en el caso de que más de una condición se cumpla. De cumplirse la 3er condición, ambas neuronas emiten un disparo, contribuyendo directamente a la correlación.

Los parámetros p_c y p_e se encuentran relacionados por los parámetros α y f_c , de manera tal que:

$$p_c = \alpha * f_c \quad (12)$$

$$p_e = p_c * (1 - f_c) \quad (13)$$

donde f_c y α son números entre 0 y 1. De esta manera, el parámetro α permite regular la probabilidad total de disparo de las neuronas debido al disparo de entradas externas, el parámetro p_e define la probabilidad de disparo independiente de cada neurona, el parámetro p_c define el disparo correlacionado debido a entradas comunes, y el parámetro p_r define la

probabilidad de que el disparo de una neurona del par se traduzca en un disparo en la otra. A su vez, el parámetro f_c define la proporción entre entradas comunes y entradas exclusivas. En todas las simulaciones se generaron 1000 muestras a partir de las cuales se estimaron las probabilidades marginales y de coincidencia.

Modelo leaky Integrate-and-Fire (LIF)

El modelo consta de dos neuronas LIF, cuyo potencial de membrana V a tiempo t está definido por:

$$\tau \frac{dV}{dt} = E + R_m \cdot I - V \quad (14)$$

donde τ es la constante de tiempo, E es el potencial de membrana de reposo, R_m es la resistencia de membrana, e I es la corriente total, resultado de la suma de corrientes provenientes de la población externa y de la otra neurona en el par.

La ecuación 14 rige para $V(t) < V_{umbral}$. Cuando $V(t)$ supera V_{umbral} la neurona emite un disparo. El potencial de membrana adquiere el valor V_{pico} primero, y luego a V_{reset} . Luego de esto, V vuelve a quedar determinado por la ecuación 14.

Ambas neuronas proyectan una sobre la otra, con una eficacia sináptica W_r . Cada neurona recibe disparos de una población aferente de $N=500$ neuronas, de las cuales 400 son excitatorias y 100 son inhibitorias (Ex:Inh = 4:1). El disparo de cada neurona aferente es independiente del resto y está modelado por un proceso de Poisson de media λ_{Ex} para neuronas excitatorias, y λ_{Inh} para neuronas inhibitorias. Cada disparo aferente produce una corriente de magnitud w_{Ex} (aferentes excitatorios) o w_{Inh} (aferentes inhibitorios). La corriente I a tiempo t está dada por la sumatoria de todas las corrientes:

$$I_i(t) = w_{ex} \cdot N_{ea}(t-1) + w_{inh} \cdot N_{ia}(t-1) + W_r \cdot r_j(t-1) \quad (15)$$

donde los valores N_{ea} y N_{ia} corresponden al número de entradas aferentes excitatorias e inhibitorias activas respectivamente, y donde $r(t-1)$ vale "1" si la neurona j disparó en el tiempo $t-1$, o "0" si no disparó.

Cada población aferente está compuesta de una subpoblación que proyecta exclusivamente a una neurona y no a la otra, y otra subpoblación que proyecta a ambas neuronas. Esta fracción está definida por el parámetro f_c .

Las simulaciones se ejecutaron integrando la ecuación 15 mediante el método de Euler usando un $dt = 1$ ms. En la exploración de parámetros (Figura 6), para cada par de parámetros se simularon 200 ensayos de 300 ms de duración cada uno. Para las trayectorias de las Figuras 7 y 8 se realizaron 30 corridas de 200 ensayos cada una, cada uno de ellos de 300 ms de duración. Los valores asignados a los parámetros fueron: $E = -70$ mV, $V_{\text{reset}} = -80$ mV, $V_{\text{umbral}} = -55$ mV, $R_m = 40$ m Ω , $\tau = 10$ ms, $w_{\text{inh}} = -0.5$ A, $w_{\text{Ex}} = 0.25$ A, $\lambda_{\text{inh}} = 20$ Hz).

Bibliografía

- Amit, D. J., Bernacchia, A., Yakovlev, V., Fisica, D., Infm, F., Sapienza, R. La, & Moro, P. A. (2003). Multiple-object Working Memory — A Model for Behavioral Performance. *Cerebral Cortex*, 13(May), 435-443.
- Amit, Y., Yakovlev, V., & Hochstein, S. (2013). Modeling behavior in different delay match to sample tasks in one simple network. *Frontiers in human neuroscience*, 7(July), 408. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00408>
- Anstrom, K. K., & Woodward, D. J. (2005). Restraint Increases Dopaminergic Burst Firing in Awake Rats. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1832-1840. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300730>
- Aransay, A., Rodríguez-López, C., García-Amado, M., Clascá, F., & Prensa, L. (2015). Long-range projection neurons of the mouse ventral tegmental area: a single-cell axon tracing analysis. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(MAY), 59. <http://doi.org/10.3389/fnana.2015.00059>
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.003>
- Aron, A., Robbins, T. W., Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2016). Inhibition and the right inferior frontal cortex : One decade on Inhibition and the right inferior frontal cortex, (MAY 2004). <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.02.010>
- Awh, E. (1996). Dissociation of Storage and Rehearsal in Verbal Working Memory: Evidence from Positron Emission Tomography. *Psychological Science*, 7(1), 25-31.
- Baeg, E. H., Kim, Y. B., Huh, K., Mook-Jung, I., Kim, H. T., & Jung, M. W. (2003). Dynamics of population code for working memory in the prefrontal cortex. *Neuron*, 40(1), 177-188. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00597-X](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00597-X)
- Ballard, I. C., Murty, V. P., Carter, R. M., MacInnes, J. J., Huettel, S. A., & Adcock, R. A. (2011). Dorsolateral Prefrontal Cortex Drives Mesolimbic Dopaminergic Regions to Initiate Motivated Behavior. *Journal of Neuroscience*, 31(28), 10340-10346. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0895-11.2011>
- Barak, O., Sussillo, D., Romo, R., Tsodyks, M., & Abbott, L. F. (2013). From fixed points to chaos: Three models of delayed discrimination. *Progress in Neurobiology*, 103, 214-222. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.02.002>
- Barak, O., & Tsodyks, M. (2014). Working models of working memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 25, 20-24. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2013.10.008>
- Barak, O., Tsodyks, M., & Romo, R. (2010). Neuronal Population Coding of Parametric Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9424-9430. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1875-10.2010>
- Beier, K. T., Steinberg, E. E., DeLoach, K. E., Xie, S., Miyamichi, K., Schwarz, L., ... Luo, L. (2015). Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping. *Cell*, 162(3), 622-634. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.015>
- Bench, C. J. (1993). Investigations of the Functional Anatomy of Attention Using the Stroop Test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907-922. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(93\)90147-R](http://doi.org/10.1016/0028-3932(93)90147-R)

- Bentivoglio, M., & Morelli, M. (2005). The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy* (Vol. 21, pp. 1-107). Elsevier B.V.
- Birrell, J. M., & Brown, V. J. (2000). Medial Frontal Cortex Mediates Perceptual Attentional Set Shifting in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, 20(86), 4320-4324.
- Boerlin, M., Machens, C. K., & Denève, S. (2013). Predictive Coding of Dynamical Variables in Balanced Spiking Networks. *PLoS Computational Biology*, 9(11), e1003258. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003258>
- Borst, A., & Theunissen, F. E. (1999). Information theory and neural coding. *Nature Neuroscience*, 2(11), 947-957.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179-181. <http://doi.org/10.1038/46035>
- Braver, T., & Cohen, J. (2000). On the Control of Control: The Role of Dopamine in Regulating Prefrontal Function and Working Memory. *Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII*, 713-736. [http://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](http://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Brischoux, F., Chakraborty, S., Brierley, D. I., & Ungless, M. A. (2009). Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(12), 4894-9. <http://doi.org/10.1073/pnas.0811507106>
- Brody, C. D., Romo, R., & Kepecs, A. (2003). Basic mechanisms for graded persistent activity: discrete attractors, continuous attractors, and dynamic representations. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 204-211. [http://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00050-3](http://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00050-3)
- Brozoski, T., Brown, R., Rosvold, H., & Goldman, P. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205(4409), 929-932. <http://doi.org/10.1126/science.112679>
- Brunel, N., & Wang, X. (2001). Effects of Neuromodulation in a Cortical Network Model of Object Working Memory Dominated by Recurrent Inhibition. *Journal of Computational Neuroscience*, 11, 63-85.
- Brzosko, Z., Schultz, W., & Paulsen, O. (2015). Retroactive modulation of spike timing-dependent plasticity by dopamine. *eLife*, 4(4), 1-13. <http://doi.org/10.7554/eLife.09685>
- Buffalo, E. A., Fries, P., Landman, R., Liang, H., & Desimone, R. (2010). A backward progression of attentional effects in the ventral stream. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(1), 361-365. <http://doi.org/10.1073/pnas.0907658106>
- Bujan, A. F., Aertsen, A., & Kumar, A. (2015). Role of Input Correlations in Shaping the Variability and Noise Correlations of Evoked Activity in the Neocortex. *Journal of Neuroscience*, 35(22), 8611-8625. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4536-14.2015>
- Buonomano, D. V. (2005). A learning rule for the emergence of stable dynamics and timing in recurrent networks. *Journal of Neurophysiology*, 2275-2283. <http://doi.org/10.1152/jn.01250.2004>
- Burkitt, A. N. (2006a). A Review of the Integrate-and-fire Neuron Model: I. Homogeneous Synaptic Input. *Biological Cybernetics*, 95(1), 1-19. <http://doi.org/10.1007/s00422-006-0068-6>

- Burkitt, A. N. (2006b). A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. *Biological Cybernetics*, *95*(1), 1-19. <http://doi.org/10.1007/s00422-006-0068-6>
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rämä, P., Salli, E., Korvenoja, a, & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *8*, 743-752. <http://doi.org/10.1093/cercor/8.8.743>
- Carr, D. B., O'Donnell, P., Card, J. P., & Sesack, S. R. (1999). Dopamine terminals in the rat prefrontal cortex synapse on pyramidal cells that project to the nucleus accumbens. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *19*(24), 11049-11060.
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000a). GABA-containing neurons in the rat ventral tegmental area project to the prefrontal cortex. *Synapse (New York, N.Y.)*, *38*(2), 114-123. [http://doi.org/10.1002/1098-2396\(200011\)38:2<114::AID-SYN2>3.0.CO;2-R](http://doi.org/10.1002/1098-2396(200011)38:2<114::AID-SYN2>3.0.CO;2-R)
- Carr, D. B., & Sesack, S. R. (2000b). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(10), 3864-73. <http://doi.org/http://www.jneurosci.org/content/20/10/3864>
- Chang, J.-Y., Chen, L., Luo, F., Shi, L.-H., & Woodward, D. J. (2002). Neuronal responses in the frontal cortico-basal ganglia system during delayed matching-to-sample task: ensemble recording in freely moving rats. *Experimental brain research*, *142*(1), 67-80. <http://doi.org/10.1007/s00221-001-0918-3>
- Churchland, A. K., Kiani, R., Chaudhuri, R., Wang, X.-J., Pouget, A., & Shadlen, M. N. (2011). Variance as a signature of neural computations during decision making. *Neuron*, *69*(4), 818-31. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.037>
- Churchland, M. M. (2006). Neural Variability in Premotor Cortex Provides a Signature of Motor Preparation. *Journal of Neuroscience*, *26*(14), 3697-3712. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3762-05.2006>
- Churchland, M. M., Yu, B. M., Cunningham, J. P., Sugrue, L. P., Cohen, M. R., Corrado, G. S., ... Shenoy, K. V. (2010). Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nature neuroscience*, *13*(3), 369-78. <http://doi.org/10.1038/nn.2501>
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*. <http://doi.org/10.1038/386604a0>
- Cohen, J. Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B. B., & Uchida, N. (2012). Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*, *482*(7383), 85-88. <http://doi.org/10.1038/nature10754>
- Cohen, M. R., & Maunsell, J. H. R. (2009). Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nature Neuroscience*, *12*(12), 1594-1600. <http://doi.org/10.1038/nn.2439>
- Compte, a, Brunel, N., Goldman-Rakic, P. S., & Wang, X. J. (2000). Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(9), 910-23. <http://doi.org/10.1093/cercor/10.9.910>

- Cover, T. M., & Thomas, J. a. (2005). *Elements of Information Theory. Elements of Information Theory*. John Wiley & Sons, Inc. <http://doi.org/10.1002/047174882X>
- Cruz, A. V, Mallet, N., Magill, P. J., Brown, P., & Averbeck, B. B. (2009). Effects of dopamine depletion on network entropy in the external globus pallidus. *Journal of neurophysiology*, 102(2), 1092-102. <http://doi.org/10.1152/jn.00344.2009>
- Cui, Y., Jin, J., Zhang, X., Xu, H., Yang, L., Du, D., ... Cao, X. (2011). Forebrain NR2B overexpression facilitating the prefrontal cortex long-term potentiation and enhancing working memory function in mice. *PLoS one*, 6(5), e20312. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0020312>
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D., & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain and cognition*, 41(1), 66-86. <http://doi.org/10.1006/brcg.1999.1096>
- Dimitrov, A. G., Lazar, A. A., & Victor, J. D. (2011). Information theory in neuroscience. *Journal of Computational Neuroscience*, 30(1), 1-5. <http://doi.org/10.1007/s10827-011-0314-3>
- Dolzani, S. D., Nakamura, S., & Cooper, D. C. (2013). A novel variable delay Go/No-Go task to study attention, motivation and working memory in the head-fixed rodent. *F1000Research*, 2(0), 125. <http://doi.org/10.12688/f1000research.2-125.v2>
- Donoho, D. L., & Johnstone, I. M. (2009). Ideal Spatial Adaptation by Wavelet Shrinkage. *Biometrika*, 81(3), 425-455.
- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2002). The computational role of dopamine D1 receptors in working memory. *Neural Networks*, 15(4-6), 561-572. [http://doi.org/10.1016/S0893-6080\(02\)00049-7](http://doi.org/10.1016/S0893-6080(02)00049-7)
- Durstewitz, D., Seamans, J. K., & Sejnowski, T. J. (2000). Dopamine-Mediated Stabilization of Delay-Period Activity in a Network Model of Prefrontal Cortex. *Journal of neurophysiology*, 83, 1733-1750.
- Ecker, A. S., Berens, P., Keliris, G. A., Bethge, M., Logothetis, N. K., & Tolias, A. S. (2010). Decorrelated Neuronal Firing in Cortical Microcircuits. *Science*, 327(5965), 584-587. <http://doi.org/10.1126/science.1179867>
- Effenberger, F. (2013). A Primer on Information Theory with Applications to Neuroscience. *Computational Medicine in Data Mining and Modeling*, (April), 60. http://doi.org/10.1007/978-1-4614-8785-2_5
- Emson, P. C., & Koob, G. (1978). The origin and distribution of dopamine-containing afferents to the rat frontal cortex. *Brain Research*, 142, 249-267.
- Eshel, N., Bukwich, M., Rao, V., Hemmelder, V., Tian, J., & Uchida, N. (2015). Arithmetic and local circuitry underlying dopamine prediction errors. *Nature*, 525(243-246). <http://doi.org/10.1038/nature14855>
- Espejo, E. F. (2003). Prefrontocortical Dopamine Loss in Rats Delays Long-Term Extinction of Contextual Conditioned Fear, and Reduces Social Interaction Without Affecting Short-Term Social Interaction Memory. *Neuropsychopharmacology*, 28(3), 490-498. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300066>
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 76(6), 1057-70. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.002>

- Everling, S., Tinsley, C. J., Gaffan, D., & Duncan, J. (2002). Filtering of neural signals by focused attention in the monkey prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, 5(7), 671-6. <http://doi.org/10.1038/nn874>
- Faisal, a A., Selen, L. P. J., & Wolpert, D. M. (2008). Noise in the nervous system. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(4), 292-303. <http://doi.org/10.1038/nrn2258>
- Fiorillo, C. D., Newsome, W. T., & Schultz, W. (2008). The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nature Neuroscience*, 11(8), 966-973. <http://doi.org/10.1038/nn.2159>
- Floresco, S. B. (2013). Prefrontal dopamine and behavioral flexibility: shifting from an «inverted-U» toward a family of functions. *Frontiers in Neuroscience*, 7(April), 1-12. <http://doi.org/10.3389/fnins.2013.00062>
- Floresco, S. B., & Phillips, A. G. (2001). Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D-sub-1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behavioral Neuroscience*, 115(4), 934-939. <http://doi.org/10.1037//0735-7044.115.4.934>
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 29(12), 1137-1148. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(91\)90029-8](http://doi.org/10.1016/0028-3932(91)90029-8)
- Fujisawa, S., Amarasingham, A., Harrison, M. T., & Buzsáki, G. (2008). Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 11(7), 823-833. <http://doi.org/10.1038/nn.2134>
- Fujisawa, S., & Buzsáki, G. (2011). A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA, and hippocampal activities. *Neuron*, 72(1), 153-65. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.08.018>
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey 's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 61(2), 331-349.
- Gao, M., Liu, C.-L., Yang, S., Jin, G.-Z., Bunney, B. S., & Shi, W.-X. (2007). Functional coupling between the prefrontal cortex and dopamine neurons in the ventral tegmental area. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(20), 5414-21. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5347-06.2007>
- Garris, P. A., Collins, L. B., Jones, S. R., Wightman, R. M., Hill, C., & A, N. C. U. S. (1993). Evoked Extracellular Dopamine In Vivo in the Medial Prefrontal Cortex.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J. P., & Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behavioral neuroscience*, 108(5), 883-891. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.108.5.883>
- Gray, C. M., Maldonado, P. E., Wilson, M., & McNaughton, B. (1995). Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 63(1-2), 43-54. [http://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00085-2](http://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00085-2)
- Harvey, C. D., Coen, P., & Tank, D. W. (2012). Choice-specific sequences in parietal cortex during a virtual-navigation decision task. *Nature*, 484(7392), 62-68. <http://doi.org/10.1038/nature10918>
- Harvey, M. a, Saal, H. P., Dammann, J. F., & Bensmaia, S. J. (2013). Multiplexing stimulus information through rate and temporal codes in primate somatosensory cortex. *PLoS biology*, 11(5), e1001558. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001558>

- Hasegawa, R. P., Peterson, B. W., & Goldberg, M. E. (2004). Prefrontal neurons coding suppression of specific saccades. *Neuron*, 43(3), 415-425. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.013>
- Heidbreder, C. a, & Groenewegen, H. J. (2003). The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(6), 555-579. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.09.003>
- Heimer, G., Bar-Gad, I., Goldberg, J. a, & Bergman, H. (2002). Dopamine replacement therapy reverses abnormal synchronization of pallidal neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of parkinsonism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(18), 7850-5. <http://doi.org/22/18/7850> [pii]
- Hempel, C. M., Hartman, K. H., Wang, X. J., Turrigiano, G. G., & Nelson, S. B. (2000). Multiple forms of short-term plasticity at excitatory synapses in rat medial prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 83(5), 3031-3041.
- Izhikevich, E. M. (2007). Solving the Distal Reward Problem through Linkage of STDP and Dopamine Signaling. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2443-2452. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhl152>
- Jacob, S. N., Ott, T., & Nieder, A. (2013). Dopamine Regulates Two Classes of Primate Prefrontal Neurons That Represent Sensory Signals. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13724-13734. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0210-13.2013>
- Janowsky, J. S., Shimamura, a P., Kritchevsky, M., & Squire, L. R. (1989). Cognitive impairment following frontal lobe damage and its relevance to human amnesia. *Behavioral neuroscience*, 103(3), 548-560. <http://doi.org/10.1037/0735-7044.103.3.548>
- Jiang, Y. (2000). Complementary Neural Mechanisms for Tracking Items in Human Working Memory. *Science*, 287(5453), 643-646. <http://doi.org/10.1126/science.287.5453.643>
- Jo, Y. S., & Mizumori, S. J. Y. (2015). Prefrontal Regulation of Neuronal Activity in the Ventral Tegmental Area. *Cerebral Cortex*, bhv215. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhv215>
- Joel, D., Weiner, I., & Feldon, J. (1997). Electrolytic lesions of the medial prefrontal cortex in rats disrupt performance on an analog of the Wisconsin Card Sorting Test, but do not disrupt latent inhibition: implications for animal models of schizophrenia. *Behavioural brain research*, 85(2), 187-201. [http://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)87583-3](http://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)87583-3)
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET. *Journal of cognitive neuroscience*. <http://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.462>
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. a, Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. a. (1993). Spatial Working-Memory in Humans As Revealed By Pet. *Nature*, 363(6430), 623-625. <http://doi.org/10.1038/363623a0>
- Kabanova, A., Pabst, M., Lorkowski, M., Braganza, O., Boehlen, A., Nikbakht, N., ... Blaess, S. (2015). Function and developmental origin of a mesocortical inhibitory circuit. *Nature neuroscience*, 18(6). <http://doi.org/10.1038/nn.4020>
- Karmarkar, U. R., & Buonomano, D. V. (2007). Timing in the Absence of Clocks: Encoding Time in Neural Network States. *Neuron*, 53(3), 427-438. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.006>
- Kesner, R. P., & Churchwell, J. C. (2011). An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive

- function. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(3), 417-431. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.07.002>
- Kobak, D., Brendel, W., Constantinidis, C., Feierstein, C. E., Kepecs, A., Mainen, Z. F., ... Machens, C. K. (2014). Demixed principal component analysis of population activity in higher cortical areas reveals independent representation of task parameters. *arXiv*, 23.
- Kojima, S., & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Delay-related activity of prefrontal neurons in rhesus monkeys performing delayed response. *Brain Research*, 248, 43-50. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)91145-3](http://doi.org/10.1016/0006-8993(82)91145-3)
- Kojima, S., Kojima, M., & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Operant behavioral analysis of memory loss in monkeys with prefrontal lesions. *Brain Res*, 248(1), 51-59. [http://doi.org/0006-8993\(82\)91146-5](http://doi.org/0006-8993(82)91146-5) [pii]
- Komiyama, T., Sato, T. R., O'Connor, D. H., Zhang, Y.-X., Huber, D., Hooks, B. M., ... Svoboda, K. (2010). Learning-related fine-scale specificity imaged in motor cortex circuits of behaving mice. *Nature*, 464(7292), 1182-6. <http://doi.org/10.1038/nature08897>
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain : a journal of neurology*, 122 (Pt 5), 981-991. <http://doi.org/10.1093/brain/122.5.981>
- Kuhn, A., Aertsen, A., & Rotter, S. (2004). Neuronal Integration of Synaptic Input in the Fluctuation-Driven Regime. *The Journal of Neuroscience*, 24(10), 2345-2356. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3349-03.2004>
- Kumar, A., Rotter, S., & Aertsen, A. (2008). Conditions for Propagating Synchronous Spiking and Asynchronous Firing Rates in a Cortical Network Model. *Journal of Neuroscience*, 28(20), 5268-5280. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2542-07.2008>
- Lammel, S., Ion, D. I., Roeper, J., & Malenka, R. C. (2011). Projection-Specific Modulation of Dopamine Neuron Synapses by Aversive and Rewarding Stimuli. *Neuron*, 70(5), 855-862. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.025>
- Lammel, S., Lim, B. K., & Malenka, R. C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, 76(PART B), 351-359. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.019>
- Lammel, S., Lim, B. K., Ran, C., Huang, K. W., Betley, M. J., Tye, K. M., ... Malenka, R. C. (2012). Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature*, 491(7423), 212-7. <http://doi.org/10.1038/nature11527>
- Laughlin, S. B., Steveninck, R. R. D. R. Van, & Anderson, J. C. (1998). The metabolic cost of neural information. *Nature Neuroscience*, 1(1), 36-41.
- Lavin, A., Nogueira, L., Lapish, C. C., Wightman, R. M., Phillips, P. E. M., & Seamans, J. K. (2005). Mesocortical dopamine neurons operate in distinct temporal domains using multimodal signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(20), 5013-23. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0557-05.2005>
- Lennie, P., & Place, W. (2003). The Cost of Cortical Computation. *Current Biology*, 13, 493-497. <http://doi.org/10.1016/S>

- Levy, W. B., & Baxter, R. A. (1996). Energy Efficient Neural Codes. *Neural computation*, 8(3), 531-543.
- Lew, S. E., Rey, H. G., Gutnisky, D. a., & Zanutto, B. S. (2008). Differences in prefrontal and motor structures learning dynamics depend on task complexity: A neural network model. *Neurocomputing*, 71(13-15), 2782-2793. <http://doi.org/10.1016/j.neucom.2007.09.010>
- Lew, S. E., & Tseng, K. Y. (2014). Dopamine modulation of GABAergic function enables network stability and input selectivity for sustaining working memory in a computational model of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(13), 3067-76. <http://doi.org/10.1038/npp.2014.160>
- Lew, S. E., Wedemeyer, C., & Zanutto, B. S. (2001). Role of unconditioned stimulus prediction in the operant learning: a neural network model. *Neural Networks, 2001. Proceedings. IJCNN'01. International Joint Conference on*, 1, 331-336. <http://doi.org/10.1109/IJCNN.2001.939041>
- Lew, S. E., & Zanutto, B. S. (2011). A computational theory for the learning of equivalence relations. *Frontiers in human neuroscience*, 5(October), 113. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00113>
- Lewis, B. L., & Donnell, P. O. (2000). Ventral Tegmental Area Afferents to the Prefrontal Cortex Maintain Membrane Potential ' Up ' States in Pyramidal Neurons via D 1 Dopamine Receptors. *Cerebral Cortex*, 10, 1168-1175.
- Lidow, M. S., Koh, P.-O., & Arnsten, A. F. T. (2003). D1 dopamine receptors in the mouse prefrontal cortex: Immunocytochemical and cognitive neuropharmacological analyses. *Synapse (New York, N.Y.)*, 47(2), 101-8. <http://doi.org/10.1002/syn.10143>
- Lim, S., & Goldman, M. S. (2013). Balanced cortical microcircuitry for maintaining information in working memory. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1306-1314. <http://doi.org/10.1038/nn.3492>
- Lisman, J. E., Fellous, J. M., & Wang, X. J. (1998). A role for NMDA-receptor channels in working memory. *Nature neuroscience*, 1(4), 273-275. <http://doi.org/10.1038/1086>
- Litwin-Kumar, A., & Doiron, B. (2012). Slow dynamics and high variability in balanced cortical networks with clustered connections. *Nature Neuroscience*, 15(11), 1498-1505. <http://doi.org/10.1038/nn.3220>
- Liu, D., Gu, X., Zhu, J., Zhang, X., Han, Z., Yan, W., ... Li, C. T. (2014). Medial prefrontal activity during delay period contributes to learning of a working memory task. *Science*, 346(6208), 458-463. <http://doi.org/10.1126/science.1256573>
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295-327. <http://doi.org/10.1037/0033-295X.91.3.295>
- Loughlin, S. E., & Fallon, J. H. (1984). Substantia nigra and ventral tegmental area projections to cortex: Topography and collateralization. *Neuroscience*, 11(2), 425-435. [http://doi.org/10.1016/0306-4522\(84\)90034-4](http://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90034-4)
- Luczak, A., Barthó, P., Marguet, S. L., Buzsáki, G., & Harris, K. D. (2007). Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(1), 347-352. <http://doi.org/10.1073/pnas.0605643104>
- Maass, W. (2014). Noise as a Resource for Computation and Learning in Networks of Spiking Neurons. *Proceedings of the IEEE*, 102(5), 860-880. <http://doi.org/10.1109/JPROC.2014.2310593>

- Machens, C. K. (2010). Demixing Population Activity in Higher Cortical Areas. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4(October), 1-10. <http://doi.org/10.3389/fncom.2010.00126>
- Machens, C. K., Romo, R., & Brody, C. D. (2010). Functional, but not anatomical, separation of «what» and «when» in prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(1), 350-360. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3276-09.2010>
- 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. <http://doi.org/10.1038/nature12742>
- Marcos, E., Pani, P., Brunamonti, E., Deco, G., Ferraina, S., & Verschure, P. (2013). Report Neural Variability in Premotor Cortex Is Modulated by Trial History and Predicts Behavioral Performance. *Neuron*, 78(2), 249-255. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.006>
- Masquelier, T. (2013). Neural variability, or lack thereof. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 7(February), 1-7. <http://doi.org/10.3389/fncom.2013.00007>
- Mastwal, S., Ye, Y., Ren, M., Jimenez, D. V, Martinowich, K., Gerfen, C. R., & Wang, K. H. (2014). Phasic dopamine neuron activity elicits unique mesofrontal plasticity in adolescence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(29), 9484-96. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1114-14.2014>
- Matsumoto, M., & Hikosaka, O. (2009). Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature*, 459(7248), 837-841. <http://doi.org/10.1038/nature08028>
- Mazzucato, L., Fontanini, A., & Camera, G. La. (2015). Dynamics of Multistable States during Ongoing and Evoked Cortical Activity. *The Journal of Neuroscience*, 35(21), 8214-8231. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4819-14.2015>
- McCarthy, G., Blamire, A. M., Rothman, D. L., Gruetter, R., & Shulman, R. G. (1993). Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(11), 4952-4956. <http://doi.org/10.1073/pnas.90.11.4952>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(FEBRUARY 2001), 167-202. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Moghaddam, B., & Barbara Adams. (1998). Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science (New York, N.Y.)*, 53(August), 160. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Mongillo, G., Barak, O., & Tsodyks, M. (2008). Synaptic Theory of Working Memory. *Science*, 319(5869), 1543-1546. <http://doi.org/10.1126/science.1150769>
- Nair-Roberts, R. G., Chatelain-Badie, S. D., Benson, E., White-Cooper, H., Bolam, J. P., & Ungless, M. a. (2008). Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience*, 152(4), 1024-31. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.046>
- Narayanan, N. S., Horst, N. K., & Laubach, M. (2006). Reversible inactivations of rat medial prefrontal cortex impair the ability to wait for a stimulus. *Neuroscience*, 139(3), 865-876. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.11.072>

- Narayanan, N. S., & Laubach, M. (2006). Top-down control of motor cortex ensembles by dorsomedial prefrontal cortex. *Neuron*, 52(5), 921-31. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.021>
- Oades, R. D., & Halliday, G. M. (1987). Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research Reviews*, 12, 117-165.
- Öngür, D., & Price, J. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex*, 10, 206-219.
- Ott, T., Jacob, S. N., & Nieder, A. (2014). Dopamine Receptors Differentially Enhance Rule Coding in Primate Prefrontal Cortex Neurons. *Neuron*, 84(6), 1317-28. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.11.012>
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021-1034. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90137-D](http://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90137-D)
- Pan, W.-X., Schmidt, R., Wickens, J. R., & Hyland, B. I. (2005). Dopamine cells respond to predicted events during classical conditioning: evidence for eligibility traces in the reward-learning network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(26), 6235-42. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1478-05.2005>
- Panzeri, S., & Treves, A. (1996). Analytical estimates of limited sampling biases in different information measures. *Network: Computation in Neural Systems*, 7, 87-107.
- Pastalkova, E., Itskov, V., Amarasingham, A., & Buzsáki, G. (2008). Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5894), 1322-1327. <http://doi.org/10.1126/science.1159775>
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, 12(3), 323-330. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(74\)90047-5](http://doi.org/10.1016/0028-3932(74)90047-5)
- Peters, Y., Barnhardt, N. E., & O'Donnell, P. (2004). Prefrontal cortical up states are synchronized with ventral tegmental area activity. *Synapse (New York, N.Y.)*, 52(2), 143-52. <http://doi.org/10.1002/syn.20015>
- Petrides, M., Alivisatos, B., & Evans, a C. (1995). Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(13), 5803-5807. <http://doi.org/10.1073/pnas.92.13.5803>
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, a C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(3), 878-882. <http://doi.org/10.1073/pnas.90.3.878>
- Petrides, M., & Milner, B. (1981). Deficits on subject-ordered tasks after frontal and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3), 249-262.
- Pirot, S., Godbout, R., Mantz, J., Tassin, J. P., Glowinski, J., & Thierry, A. M. (1992). Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components. *Neuroscience*, 49(4), 857-865.

[http://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90362-6](http://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90362-6)

- Preuss, T. M. (1995). Do Rats Have Prefrontal Cortex? The Rose-Woolsey-Akert Program Reconsidered. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(1), 1-24. <http://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.1.1>
- Preuss, T. M., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). Myelo- and cytoarchitecture of the granular frontal cortex and surrounding regions in the strepsirrhine primate Galago and the anthropoid primate Macaca. *The Journal of comparative neurology*, 310(4), 429-474. <http://doi.org/10.1002/cne.903100402>
- Ptito, A., Crane, J., Leonard, G., Amsel, R., & Caramanos, Z. (1995). Visual-spatial localization by patients with frontal lobe lesions invading or sparing area 46. *NeuroReport*, 6, 1781-1784.
- Puig, M. V., & Miller, E. K. (2012). The Role of Prefrontal Dopamine D1 Receptors in the Neural Mechanisms of Associative Learning. *Neuron*, 74(5), 874-886. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.018>
- Quian Quiroga, R., & Panzeri, S. (2009). Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3), 173-85. <http://doi.org/10.1038/nrn2578>
- Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., & Ben-Shaul, Y. (2004). Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. *Neural computation*, 16(8), 1661-87. <http://doi.org/10.1162/089976604774201631>
- Rafal, R., Gershberg, F., Egly, R., Ivry, R., Kingstone, A., & Ro, T. (1996). Response channel activation and the lateral prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 34(12), 1197-1202.
- Ragozzino, M. E., Detrick, S., & Kesner, R. P. (1999). Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(11), 4585-4594.
- Rainer, G., & Miller, E. K. (2002). Timecourse of object-related neural activity in the primate prefrontal cortex during a short-term memory task, 15(October 2001), 1244-1254.
- Rapanelli, M., Lew, S. E., Frick, L. R., & Zanutto, B. S. (2010). Plasticity in the rat prefrontal cortex: linking gene expression and an operant learning with a computational theory. *PLoS one*, 5(1), e8656. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0008656>
- Raz, A., Vaadia, E., & Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(22), 8559-71. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-00.2000> [pii]
- Renart, A., de la Rocha, J., Bartho, P., Hollender, L., Parga, N., Reyes, A., & Harris, K. D. (2010). The Asynchronous State in Cortical Circuits. *Science*, 327(5965), 587-590. <http://doi.org/10.1126/science.1179850>
- Rescorla, R. a, & Wagner, a R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. *Classical Conditioning II Current Research and Theory*, 21(6), 64-99. <http://doi.org/10.1101/gr.110528.110>
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P. M., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: The role of prefrontal cortex in action selection,

- response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain and Cognition*, 56(2), 129-140. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.016>
- Risterucci, C., Terramorsi, D., Nieoullon, A., & Amalric, M. (2003). Excitotoxic lesions of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex disrupt motor preparatory processes. *European Journal of Neuroscience*, 17(7), 1498-1508. <http://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02541.x>
- Sakagami, M., Tsutsui Ki, Lauwereyns, J., Koizumi, M., Kobayashi, S., & Hikosaka, O. (2001). A code for behavioral inhibition on the basis of color, but not motion, in ventrolateral prefrontal cortex of macaque monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(13), 4801-4808. <http://doi.org/21/13/4801> [pii]
- Sakurai, & Sujimoto. (1985). Effects of lesions of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus on delayed GO/NO-GO alternation in rats. *Behavioural Brain Research*, 17, 213-219.
- Scaglione, A., Moxon, K. a, Aguilar, J., & Foffani, G. (2011). Trial-to-trial variability in the responses of neurons carries information about stimulus location in the rat whisker thalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(36), 14956-61. <http://doi.org/10.1073/pnas.1103168108>
- Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *J Neurophysiol*, 80(1), 1-27. <http://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Schultz, W. (2010). Multiple functions of dopamine neurons. *F1000 Biology Reports*, 4(January), 1-4. <http://doi.org/10.3410/B2-2>
- Schultz, W., Dayan, & Montague. (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science*, 275, 1593-1599. <http://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Schwarz, C., Hentschke, H., Butovas, S., Haiss, F., Stüttgen, M. C., Gerdjikov, T. V, ... Waiblinger, C. (2010). The head-fixed behaving rat--procedures and pitfalls. *Somatosensory & motor research*, 27(4), 131-48. <http://doi.org/10.3109/08990220.2010.513111>
- Seamans, J. K., Floresco, S. B., & Phillips, a G. (1998). D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(4), 1613-1621.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology*, 74(1), 1-58. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.05.006>
- Shannon, C. E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell System Technical Journal*, 27(3), 379-423. <http://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>
- Shimamura, A. P. (2000). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28(2), 207-218.
- Shulman, G. L., Ollinger, J. M., Linenweber, M., Petersen, S. E., & Corbetta, M. (2001). Multiple neural correlates of detection in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(1), 313-318. <http://doi.org/10.1073/pnas.021381198>
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., & Minoshima, S. (1995). Spatial versus Object Working Memory: PET Investigations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 337-356. <http://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.3.337>

- Smith, M. A., & Kohn, A. (2008). Spatial and Temporal Scales of Neuronal Correlation in Primary Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(48), 12591-12603. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2929-08.2008>
- Sokolowski, J. D., & Salamone, J. D. (1994). Effects of dopamine depletions in the medial prefrontal cortex on DRL performance and motor activity in the rat. *Brain research*, 642(1-2), 20-28. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90901-6](http://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90901-6)
- Stefani, M. R., & Moghaddam, B. (2006). Rule Learning and Reward Contingency Are Associated with Dissociable Patterns of Dopamine Activation in the Rat Prefrontal Cortex , Nucleus Accumbens , and Dorsal Striatum, 26(34), 8810-8818. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1656-06.2006>
- Stein, R. B., Gossen, E. R., & Jones, K. E. (2005). Neuronal variability: noise or part of the signal? *Nature reviews. Neuroscience*, 6(5), 389-97. <http://doi.org/10.1038/nrn1668>
- Steinberg, E. E., Keiflin, R., Boivin, J. R., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Janak, P. H. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature neuroscience*, 16(7), 966-73. <http://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Stepanyants, A., Martinez, L. M., Ferecskó, A. S., & Kisvárdy, Z. F. (2009). The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9), 3555-3560. <http://doi.org/10.1073/pnas.0810390106>
- Stokes, M. G., Kusunoki, M., Sigala, N., Nili, H., Gaffan, D., & Duncan, J. (2013). Dynamic coding for cognitive control in prefrontal cortex. *Neuron*, 78(2), 364-375. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.039>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2012). *Reinforcement learning: An Introduction*. London: The MIT Press. <http://doi.org/10.1109/MED.2013.6608833>
- Szatmáry, B., & Izhikevich, E. M. (2010). Spike-Timing Theory of Working Memory. *PLoS Computational Biology*, 6(8), e1000879. <http://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000879>
- Tan, K. R., Yvon, C., Turiault, M., Mirzabekov, J. J., Doehner, J., Labouèbe, G., ... Lüscher, C. (2012). GABA Neurons of the VTA Drive Conditioned Place Aversion. *Neuron*, 73(6), 1173-1183. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.015>
- Thorpe, S., Delorme, A., & Van Rullen, R. (2001). Spike-based strategies for rapid processing. *Neural Networks*, 14(6-7), 715-725. [http://doi.org/10.1016/S0893-6080\(01\)00083-1](http://doi.org/10.1016/S0893-6080(01)00083-1)
- Tong, Z. Y., Overton, P. G., & Clark, D. (1996). Stimulation of the prefrontal cortex in the rat induces patterns of activity in midbrain dopaminergic neurons which resemble natural burst events. *Synapse (New York, N.Y.)*, 22(3), 195-208. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199603\)22:3<195::AID-SYN1>3.0.CO;2-7](http://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199603)22:3<195::AID-SYN1>3.0.CO;2-7)
- Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G. D., Bonci, A., de Lecea, L., & Deisseroth, K. (2009). Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*, 324(5930), 1080-4. <http://doi.org/10.1126/science.1168878>
- Tseng, K. Y., & Donnell, P. O. (2007). D 2 Dopamine Receptors Recruit a GABA Component for Their Attenuation of Excitatory Synaptic Transmission in the Adult Rat Prefrontal Cortex, 850(April), 843-850. <http://doi.org/10.1002/syn>
- Tseng, K. Y., Mallet, N., Toreson, K. L., Le Moine, C., Gonon, F., & O'Donnell, P. (2006). Excitatory

- response of prefrontal cortical fast-spiking interneurons to ventral tegmental area stimulation in vivo. *Synapse (New York, N.Y.)*, 59(7), 412-7. <http://doi.org/10.1002/syn.20255>
- Uylings, H. B. M., Groenewegen, H. J., & Kolb, B. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioural Brain Research*, 146(1-2), 3-17. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- van Vreeswijk, C., & Sompolinsky, H. (1998). Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. *Neural computation*, 10(6), 1321-71. <http://doi.org/10.1162/089976698300017214>
- Vijayraghavan, S., Wang, M., Birnbaum, S. G., Williams, G. V., & Arnsten, A. F. T. (2007). Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nature Neuroscience*, 10(3), 376-384. <http://doi.org/10.1038/nn1846>
- Waelti, P., Dickinson, A., & Schultz, W. (2001). Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*, 412, 43-48.
- Wang, M., Yang, Y., Wang, C.-J., Gamo, N. J., Jin, L. E., Mazer, J. A., ... Arnsten, A. F. T. (2013). NMDA Receptors Subserve Persistent Neuronal Firing during Working Memory in Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neuron*, 77(4), 736-749. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.032>
- Wang, X. J. (1999). Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(21), 9587-9603.
- Wang, X.-J. (2001). Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends in neurosciences*, 24(8), 455-463. [http://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01868-3](http://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01868-3)
- Watanabe, M. (1986). Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-Go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain research*, 382(1), 1-14. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90105-8](http://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90105-8)
- Wimmer, K., Nykamp, D. Q., Constantinidis, C., & Compte, A. (2014). Bump attractor dynamics in prefrontal cortex explains behavioral precision in spatial working memory. *Nature Neuroscience*, 17(3), 431-439. <http://doi.org/10.1038/nn.3645>
- Xu, T., & Yao, W. (2010). D1 and D2 dopamine receptors in separate circuits cooperate to drive associative long-term potentiation in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(37), 16366-16371. <http://doi.org/10.1073/pnas.1004108107>
- Zahrt, J., Taylor, J. R., Mathew, R. G., & Arnsten, A. F. T. (1997). Supranormal stimulation of D-1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8528-8535.