

ANÁLISIS PHASE-AMPLITUDE COUPLING EN REGISTROS DE CAMPO LOCAL EN HIPOCAMPO Y CORTEZA PREFRONTAL DURANTE INTERACCIÓN SOCIAL

**TESIS DE TÍTULO PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN
CIENCIAS MENCIÓN BIOLOGÍA O QUÍMICA.**

Autor: Sashá Detlef van Buuren Briones.

Profesor Guía: Dr. Ignacio Negrón Oyarzo

Valparaíso-Chile

2022

INDICE DE CONTENIDOS.

1. Introducción (8).
2. Hipótesis, objetivo general y específico (11).
3. Marco Teórico (12)
 - Cerebro social (12)
 - Hipocampo y Corteza Prefrontal (13)
 - LFP y conectividad funcional (17)
4. Marco metodológico (23)
 - Animales (23)
 - Registro de actividad oscilatoria (23)
 - Test de interacción social (24)
 - Análisis de registros electrofisiológicos (25)
5. Resultados (25)
 - Phase amplitude Coupling (26)
 - MI (20-120Hz) (27)
 - AF (20-129Hz) (29)
 - PF (20-120Hz) (30)
 - Análisis MI gamma alto (80-120Hz) (33)
 - Análisis MI gamma bajo (40-80Hz) (34)
 - Análisis MI beta (20-40Hz) (35)
 - AF análisis gamma alto (80-120Hz) (38)
 - Análisis AF análisis gamma bajo (40-80Hz) (39)
 - Análisis AF análisis beta (20-40Hz) (40)
 - Análisis PF Theta modulando gamma alto (80-120Hz) (41)
 - Análisis PF Theta modulando gamma bajo (40-80Hz) (42)
 - Análisis PF Theta modulando beta (43)
6. Discusión (45)
 - MI (45)
 - PF (46)
7. Conclusión (49)
8. Bibliografía (50)

ÍNDICE DE FIGURAS

- 1.** Registros crudos de actividad eléctrica en Hipocampo y Corteza Prefrontal medial (16).
- 2.** Ejemplo de transformación rápida de Fourier para PFC y vHPC (18).
- 3.** Bandas de frecuencia filtradas theta, gamma bajo y gamma alto (18).
- 4.** Diagrama de coherencia PFC-vHPC (20).
- 5.** Ejemplo de registro y actividad PAC (21).
- 6.** Test de interacción social y conducta (25).
- 7.** Ejemplo de diferentes registros filtrados por zonas en test de interacción social (26).
- 8.** Ejemplificación de actividad PAC y comodulogramas (27).
- 9.** MI (20-120Hz) (28).
- 10.** AF (20-120Hz) (29).
- 11.** PF (20-120Hz) (31).
- 12.** Selección de subintervalos de comodulogramas para PAC (32).
- 13.** MI gamma alta (33).
- 14.** MI gamma baja (34).
- 15.** Mi beta (35).
- 16.** Mi por regiones (37).
- 17.** AF gamma alta (38).
- 18.** AF gamma baja (39).
- 19.** AF beta (40).
- 20.** Theta modulando gamma alta (41).
- 21.** Theta modulando gamma baja (42).
- 22.** Theta modulando beta (43).
- 23.** Comparación PF por frecuencia AF en zonas IN (44).

ABSTRACT

Both the Prefrontal Cortex and the Hippocampus have been postulated to be recruited during social interaction. The present thesis proposes to investigate such recruitment with a phase-amplitude coupling analysis of local field potential simultaneously obtained from recordings of Prefrontal Cortex and ventral Hippocampus. This with the aim to detect modulatory activity from theta band over oscillations of higher frequencies on a regional and intra-regional manner. Such analyzes were performed by comparing the theta modulated frequencies, the modulating theta frequency, and the modulation index given by a probabilistic divergence calculation.

Comparative analyzes show that both the Prefrontal Cortex and the ventral Hippocampus have dynamic changes in low modulatory oscillations specifically during direct social interaction. This study indicates conjoint recruitment of ventral Hippocampus and Prefrontal Cortex during social interaction via phase-amplitude coupling between theta and gamma bands.

RESUMEN

Tanto la Corteza Prefrontal como el Hipocampo han sido postuladas para ser reclutadas durante la interacción social. La presente tesis plantea investigar tal reclutamiento de estas dos regiones mediante un análisis de acoplamiento fase-amplitud de registros *in vivo* obtenidos mediante electrodos implantados en la Corteza prefrontal e Hipocampo ventral. Esto con el objetivo de detectar actividad moduladora theta sobre oscilaciones de frecuencias más altas de manera inter e intra regional. Tales análisis fueron realizados comparando las frecuencias moduladas por theta, la frecuencia theta moduladora y el índice de modulación dado por un cálculo de divergencia probabilística.

Análisis comparativos muestran que tanto la Corteza Prefrontal como el Hipocampo ventral mostraron cambios dinámicos en oscilaciones bajas moduladoras específicamente durante interacción social directa. Este estudio indica el reclutamiento conjunto del hipocampo ventral y la corteza prefrontal durante interacción social mediante acoplamiento fase amplitud entre theta y gamma.

INTRODUCCIÓN.

La capacidad de representar a otros individuos y sus conductas para así generar estrategias conductuales y lograr un resultado esperado es lo que hace de la interacción social un proceso cognitivo fundamental para el humano y muchos otros seres vivos (1-5). La interacción social es una conducta compleja que comprende un gran número de procesos basados en la hipótesis de que el cerebro codifica a otros individuos como un entorno social (5). Conducta afectiva (6), parental (7), defensiva (8) (9), e incluso reproductiva (10), son ejemplos de los dominios de expresión que componen el accionar de la cognición social. Este dinamismo entre estados internos y representaciones de un medio externo es llamado un ciclo percepción-acción y no es algo único de la interacción social (11).

Identificar otros individuos y crear conductas son ejemplos de tareas que conforman la cognición social que demandan la actividad de diversos circuitos neuronales, uno de ellos es el hipocampo (HPC). Sea social o no, la capacidad para navegar en cualquier tipo de espacios (los más estudiados son los temporales en el caso de la memoria) generados por la capacidad asociativa mnemotécnica cerebral está fuertemente asociada al HPC (12). No es de extrañar, entonces, que la capacidad de generación y navegación de mapas cognitivos hipotetizado hace más de setenta años por Tolman (13) haya sido trasladada a un hipotético espacio social (14). Mediante registros de resonancia magnética funcional (fMRI, siglas en inglés) a individuos en un espacio social, Tavarez y colaboradores (15) demostraron cambios en la actividad hipocampal en el momento de elegir cierta ruta de interacción con una persona en un juego de rol en base al "poder" que representa esta (por ejemplo, elegir la ruta de un conocido que representa un contacto para un empleo). Secundando esta idea, lesiones hipocampales perjudican reconocimiento social (16) y el tiempo de interacción social en roedores (17), como también se asocia a la reducción de círculo social y a la dificultad para entablar relaciones sociales en humanos con lesiones hipocampales (18).

El HPC, como la mayoría de las regiones cerebrales, no es un circuito funcional aislado. La gran variedad de regiones cerebrales afectadas en las diversas enfermedades mentales asociadas con irregularidades en la cognición social revela que esta depende del reclutamiento de diversos circuitos neuronales dependiendo de las demandas cognitivas más que estar fundamentada únicamente en la región

hipocampal u otra área única o exclusiva (5) (19). Una las características presentes en gran cantidad de enfermedades mentales son irregularidades en las funciones ejecutivas (19) (20) (21) (22). Estas funciones tienen como origen neuronal la corteza prefrontal (PFC, siglas en inglés, cuyo homólogo en roedores es la Corteza prefrontal medial o mPFC (23)), la cual es referida como el centro integrador de información perceptual sobre el ambiente y el estado del organismo como información contextual para la subsecuente toma de decisiones (24). Existen también modelos teóricos de la conducta que involucran el accionar coordinado entre HPC y PFC (junto con otras estructuras) en la toma de decisiones y la conducta adaptativa en base a la interacción de PFC y el sistema de memoria hipocampal (25) (26) (20). Además, estudios neurofisiológicos indican que estas estas regiones, entre otras, se encuentran involucradas en el módulo neuronal reclutado en tareas asociadas la cognición social tanto en humanos como roedores (5) (27)(28) (29) (30) (31). Las zonas mediales de PFC son altamente asociadas con conductas sociales y enfermedades mentales relacionadas a la cognición social no solo en humanos, sino que estas también son homologas a regiones prefrontales en roedores y otros mamíferos (27). Tal homología es útil para estudiar alteraciones en PFC en modelos de enfermedades mentales en roedores.

Estudios electrofisiológicos de *in vivo* entre HPC y PFC fundamentan diversas conductas en base a actividad oscilatoria coordinada entre estas dos estructuras, e hipotetizan este tipo de actividad conectiva funcional como una señal de reclutamiento coordinado en este circuito (31)(32)(33)(34)(35)(36). Esta conectividad funcional se presenta especialmente en coherencia de la banda theta (33) (38) (39) (32).

Una hipótesis de la funcionalidad de theta entre dos o más estructuras es la coordinación temporal de oscilaciones más rápidas y locales como los ritmos gamma (40). Tal relación entre oscilaciones de distinto ritmo es llamada acoplamiento de frecuencias cruzadas, siendo el acoplamiento fase amplitud (PAC, siglas en inglés) una de estas posibles relaciones. PAC hace referencia a un aumento de amplitud de una oscilación rápida con respecto a la fase de una oscilación más lenta. Estudios de PAC revelan que esta actividad existe en HPC (41), PFC (42) y entre estas dos estructuras (43), en donde se compara la fase de theta hipocampal con la amplitud de gamma prefrontal y viceversa.

PAC puede variar (ya sea la fuerza de modulación, como la amplitud de la oscilación rápida o la fase de la oscilación lenta) dependiendo de tareas específicas (43) (44) (45), sin embargo, no existen análisis PAC entre estas dos estructuras durante la interacción social. La presente tesis se centra en un análisis PAC sobre actividad de campos eléctricos locales (LFP, siglas en inglés, *local field potential*) por medio de electrodos implantados en la corteza prefrontal medial (mPFC, siglas en inglés) y el hipocampo ventral (vHPC, siglas en inglés) en ratones durante un test de interacción social. Este fue realizado sobre ratones c57BL/6 macho con conespecíficos familiares sociales (hermanos) y otra cepa de ratones agresivos y no sociales (CF-1) para dilucidar el comportamiento funcional coordinado entre estas dos estructuras durante la interacción social frente a individuos sociales y no sociales (46).

CAPUTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hipótesis

La interacción social se asocia a cambios en el acoplamiento fase-amplitud en la corteza prefrontal y el hipocampo.

Objetivo general.

Evaluar el acoplamiento fase-amplitud de registros de potencial de campo local de la corteza prefrontal medial e hipocampo ventral durante un test de interacción social.

Objetivos específicos.

Comparar los datos obtenidos entre condiciones (agentes con los cuales el ratón interactúa) obtenidas del test de interacción social: Conespecífico, CF1 y sin agente social.

Comparar los datos obtenidos entre zonas de interacción social y zonas donde no hubo interacción social.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.

Cerebro social.

La idea de un cerebro social nació como una posible explicación a la relación evolutiva del aumento de proporción de volumen craneal en primates y la conducta social que homínidos más inteligentes presentaban (48). Esta concepción de un cerebro destinado para la interacción social fue luego utilizada como punto epistemológico para estudiar deficiencias en individuos que padecen de enfermedades mentales y neurodegenerativas para interactuar con otros individuos e integrarse a la sociedad (49).

Con respecto a la cognición social, la idea más aceptada es que el cerebro social es el producto del reclutamiento dinámico de áreas cerebrales frente a tareas que involucran algún tipo de contacto directo o indirecto con un agente social (5)(26). Esto, claro, no descuenta la posibilidad de que el desarrollo de este sistema cognitivo multimodal haya emergido de las necesidades sociales en un nicho cognitivo que originalmente se planteaba como un cerebro social (1)(48).

Desde otro punto de vista, argumentos a favor de la idea de un cerebro social es la presencia de estructuras asociadas a comportamiento innato o filético como son algunos núcleos amigdalares y el hipotálamo en la conducta sexual y su influencia en estructuras asociadas a la cognición (50) (51) (52) (9)(7). Esto, junto con el rol de la oxitocina en la cognición social (53), indican una posible influencia en "Módulos" sociales en el cerebro sobre estructuras "rio arriba" asociadas a la cognición, lo que podría servir como un argumento de unificación en el debate funcional del cerebro social en base a conductas sociales o asociales filéticas de especies.

Descubrir la funcionalidad de los diferentes circuitos asociados a la conducta social es fundamental para una mejor comprensión en el tratamiento de enfermedades mentales y neurodegenerativas que involucran irregularidades en la cognición social (19)(22)(55).

HIPOCAMPO Y CORTEZA PREFRONTAL.

El HPC es una estructura cerebral ubicada en lóbulo temporal compuesto principalmente por células piramidales ubicadas de manera colindante, estas células han sido uno de los grupos neuronales más estudiados en la neurociencia para dilucidar el funcionamiento de la memoria declarativa, la navegación espacial y la capacidad asociativa cerebral (56). La teoría más aceptada sobre uno de los roles del HPC es la capacidad de codificar y navegar por diversos espacios formados en base a asociaciones (redes relacionales) fundamentadas por interacciones con elementos representados en el neocórtex y otras áreas como la amígdala y la corteza entorrinal, entre otros. Estos pueden ser sucesos integrados de manera temporal (secuencial) o mnemotécnicos que soportan la memoria declarativa y su flexibilidad de expresión, en donde diferentes representaciones con elementos similares generan asociaciones fundamentadas por la actividad hipocampal (12)(57)(58). Apoyando esta idea, registros de disparos neuronales en el HPC revelan un accionar neuronal selectivo a ciertas representaciones y asociaciones como por ejemplo un estímulo auditorio asociado a un shock eléctrico en el paradigma de condicionamiento por miedo (59) y otros tipos de asociaciones (60).

El HPC también posee un rol importante en la conducta y cognición social (26). Un estudio realizado por Okuyama y colaboradores (61) mediante inhibición optogenética de subgrupos ventrales de neuronas piramidales en la capa CA1 del HPC ventral (vCA1) reveló un aumento del tiempo de interacción con un individuo previamente presentado, conducta que no se presentó en inhibición de CA1 en el HPC dorsal. Este estudio generó la hipótesis de un circuito hipocampal de reconocimiento de otros individuos en zonas ventrales, soportando también la idea de una segregación de funcionalidades a través del axis hipocampal (62). Además, lesiones sobre el HPC en ratones revelan la incapacidad de estos para reconocer un individuo presentado treinta minutos antes (17).

Estudios en pacientes con daño hipocampal revelan también la importancia del HPC en el reconocimiento y consolidación de nuevos rostros, en donde individuos con daño hipocampal fallaron en reconocer una cara presentada el día anterior pero no tuvieron problema en reconocer una cara presentada de manera inmediata (63). Interesantemente, individuos con daños en el lóbulo medial temporal generaron resultados bajos en la tasa de respuestas correctas tanto en intervalos largos (dos

horas, veinticuatro horas y tres días) como en cortos (de inmediato y quince minutos), sugiriendo que la tarea de consolidar y reconocer rostros nuevos recluta a otras estructuras más que el HPC, secundando también la idea de que la memoria hipocampal, no solo en la cognición social, demanda la interacción hipocampal con otras estructuras (63).

Contando el ambiente social como un entorno dinámico, la conducta adaptativa es crucial para navegar en espacios sociales y elegir a través de experiencias pasadas futuras relaciones ya sea con individuos específicos o el trato con otros individuos en general (15) (46). Mediante registro de fMRI durante un juego de rol de interacciones sociales, FeldHallman y colaboradores (64) descubrieron actividades dinámicas hipocampales que corroboraban con distintos episodios sociales cognitivos como lo eran el aprendizaje social e inferencia social evidenciando la influencia del sistema de memoria hipocampal en la toma de decisiones sociales, como por ejemplo evitar a gente que trataba al sujeto mal y entablar relaciones con personas amables, este tipo de actividad hipocampal fue suprimido en los momentos en donde el sujeto realizaba una decisión mal adaptativa. Tal actividad no solo fue detectada en encuentros con sujetos ya conocidos, sino también con nuevos encuentros, alejando la noción de una actividad hipocampal única y exclusivamente para la recuperación de memorias (64).

Esta influencia del sistema asociativo y de memoria hipocampal sobre la ejecución de la conducta está estrechamente relacionado con PFC, la cual posee un rol fundamental en el control activo de la conducta, el procesamiento ejecutivo y también la cognición social (27) (24). Esta influencia está dada en un control "top-down", en donde la PFC modula rutas de influencia sobre otras zonas cerebrales premotoras para así alcanzar un objetivo o tarea. Tal "parcialidad" para lograr cierto tipo de objetivos es realizado a través de funciones categorizadas como "ejecutivas": estas funciones tienen como base actividades de control inhibitorias (conductuales como autocontrol, selectivas como la atención e inhibición de ciertas áreas cerebrales (65)), memoria de trabajo (retención activa de múltiples recuerdos o reglas para trabajar en base a estos) y flexibilidad cognitiva (capacidad para cambiar perspectivas en base a lo hipotético y el cambio de atención frente a nuevas demandas en base a inputs externos o internos), las cuales forman base para la ejecución de una conducta adaptativa (66).

Las funciones prefrontales poseen un rol fundamental en el control y el flujo de información, puesto que se presenta como el centro de integración de información necesaria dada la cantidad de información computada y extrapolada por los diversos

circuitos neuronales que generan conflictos de estímulos, he de ahí la llamada parcialidad prefrontal necesaria para un control dinámico en el ciclo acción-percepción (24) (47). Un buen ejemplo esto es el test de Stroop, en donde palabras sobre un color poseen un color de fuente diferente (Verde, cuyo color de fuente está en rojo), en donde se pide al sujeto describir la palabra ya sea por cómo se escribe o de qué color es, para así representar diferentes maneras de interpretación que colisionan (la palabra o el color) y necesitan de una parcialidad dependiente de la regla instaurada en el momento (Rojo si es por color, verde si es por escritura) (64). Individuos con daño prefrontal presentan déficit en la realización de este test (67).

Como todo proceso que involucra la acción ejecutiva, la PFC también es reclutada en procesos sociales (27)(68) (69). En un muy interesante experimento, registros de actividad de conjuntos neuronales en PFC dorso medial mediante imagenología de calcio revelan coordinación inter cerebral entre dos ratones realizando interacción social libre, fenómeno no observado al comparar tales registros con otros roedores realizando el mismo paradigma separadamente, esto quiere decir que la actividad prefrontal es reclutada para actividad conductual social y que esta sugiere un continuo flujo de información sobre señales sociales recíprocas entre conespecíficos o ciclos percepción-acción inter coordinados (8). Además de eso, en paradigmas de tubo cerrado (donde dos roedores se encuentran uno frente al otro para así forzar una conducta competitiva cuyo fin es empujar al otro fuera del laberinto), diferentes conductas conespecíficas (atacar y retroceder) exhibieron distintas correlaciones en grupos celulares asociados a tales conductas, es decir, los conjuntos celulares de atacar coordinaron de mejor manera con los conjuntos neuronales del otro individuo asociadas a la conducta de retroceder (8). La PFC en humanos también está involucrada en una gran variedad de emociones, en un llamado "procesamiento general emocional" (70).

Dadas sus propiedades previamente descritas, la interacción entre el HPC y la PFC es uno de los circuitos fundamentales para el correcto control sobre la conducta y la función ejecutiva, como por ejemplo la previamente mencionada memoria de trabajo, en donde el HPC entrega información asociativa para el correcto efectuar de la parcialidad prefrontal (24)(71).

El HPC y la PFC no solo son reclutadas de manera individual en la interacción social. Mediante inhibición ontogenética de proyecciones del HPC ventral a mPFC, Sun y colaboradores (72) demostraron que al inhibir tales proyecciones la conducta de

reconocimiento social se veía perjudicada. Además, a pesar de inhibir vHPC, activación de grupos neuronales prefrontales devolvía la conducta de reconocimiento social (72). Esto sugiere que el circuito vHPC-PFC es crucial para la interacción social en roedores tanto en reconocimiento como en la motivación social.

LFP y conectividad funcional.

La noción de que la actividad funcional cerebral está fundamentada por actividades eléctricas está dada por la gran densidad de células sensibles y generadoras de potencial que involucran actividad de flujo de iones (75). Esto ha generado una base de estudio centrado en interpretar la actividad electrofisiológica de tejidos cerebrales mediante instrumentos sensibles a cambios de voltaje ya desde hace más de cincuenta años (75).

Dada la individualidad de un medio interno celular con respecto a su medio externo gracias a la presencia de una membrana permeable selectiva, las diferencias iónicas entre estos dos medios generan una diferencia de potencial, lo que produce un campo eléctrico que puede ser registrado mediante instrumentos (76). Tal capacidad de registro temporal genera una suerte de actividad oscilatoria (Figura 1), en donde modelos analíticos de dinámica de ondas sirven para la interpretación de estos cambios de voltaje extracelular y así investigar actividad eléctrica cerebral a gran escala (77).

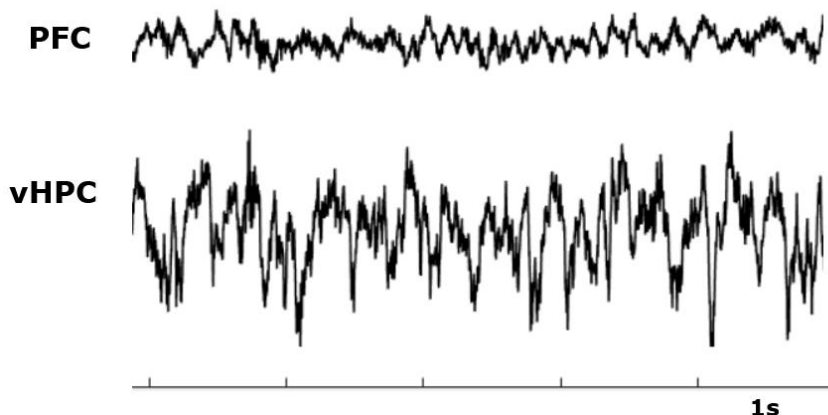


Figura 1: Registros crudos de actividad eléctrica en Hipocampo (Arriba) y Corteza Prefrontal medial (Abajo).

Existen diversas técnicas hoy en día para registrar actividad eléctrica cerebral ya sea de manera más extensa y no invasiva como el electroencefalograma o más local e invasiva mediante electrodos implantados en zonas donde técnicas no invasivas no pueden registrar. Tal registro de actividad cerebral interna se llama potencial de campo local (LFP, siglas en inglés, *local field potential*). El LFP emerge debido a las corrientes transmembrana de las células colindantes al electrodo, en donde diferentes entidades influyen el espacio extracelular (como actividad sináptica, potencial de acción rápido y distribución estructural, entre otros) a través la contribución e internalización de iones generadoras de campos eléctricos de manera sincronizada (76).

Entender el origen del LFP no es suficiente para entender cómo funciona la actividad cerebral. Otro punto de estudio es la interpretación de registros de LFP para entender que es lo que hace tales registros importantes en la actividad cerebral, y así lograr entender el funcionamiento del cerebro y su actividad codificadora (77), puesto que el cerebro es un órgano cuyo estudio posee muchas complicaciones al momento de definir unidades estructurales dadas las complejas relaciones neuronales y las propiedades estructurales de estas (78).

Puesto que la actividad fluctuante en *volts* con respecto a episodios temporales genera un registro oscilatorio, el uso de modelos matemáticos contribuyen a interpretación de tal actividad, donde gracias a algoritmos como la transformación rápida de Fourier es posible separar las oscilaciones que componen el registro crudo. En términos simples, la transformación rápida de Fourier permite descomponer una onda compleja irregular en todas las ondas periódicas que influyen en generar tal onda compleja gracias a las propiedades aditivas lineales de las ondas. Uno de los outputs del algoritmo genera un gráfico de frecuencia versus poder cuyo elevado al cuadrado permite dilucidar que tipo de ondas influyen de mayor manera en el registro original, generando así un gráfico de poder espectral (Figura 2).

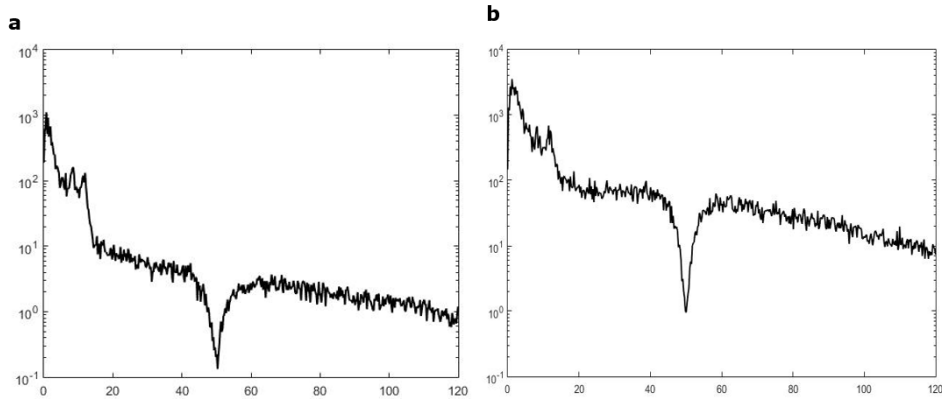


Figura 2: Ejemplo de transformación rápida de Fourier. **(a)** PFC **(b)** vHPC.

Existe una preponderancia a que ciertos intervalos de frecuencia (bandas de frecuencia) en el gráfico de poder se vean aumentados dependiendo de áreas cerebrales y tareas que las involucran. La bibliografía del estudio oscilatorio electrofisiológico ha permitido clasificar ciertas bandas de frecuencias cuya dinámica se hipotetiza como parte fundamental de la actividad cerebral, siendo delta (1.5-4Hz), theta (6-12Hz), beta (20-40Hz), gama bajo (40-80Hz) y gama alto (80-120Hz) las bandas que hacen referencia a los patrones de actividad oscilatoria cerebral filtrados en este estudio (Figura 3) (cabe destacar que los límites de definición de estas bandas son dependen mucho del autor y del área cerebral en cuestión).

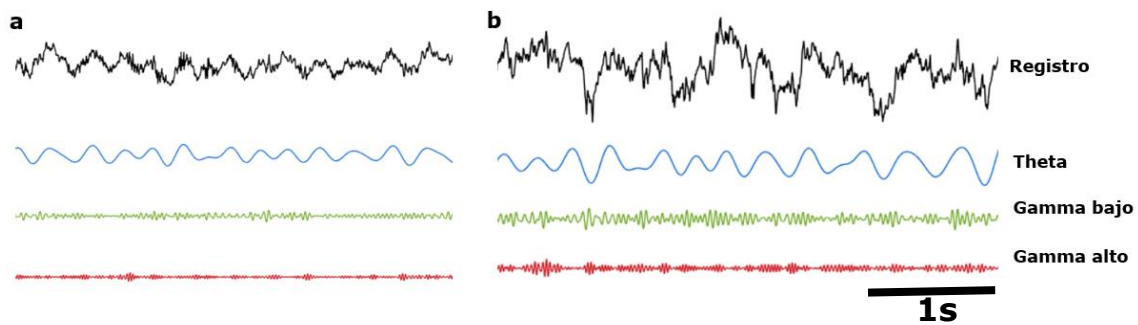


Figura 3: Bandas de frecuencia filtradas **(a)**PFC **(b)** HPC. Theta (6-12Hz, celeste), Gamma bajo (40-80Hz, verde) y Gamma alto (80-120Hz, rojo).

Una propiedad interesante de las oscilaciones anteriormente mencionadas es su preponderancia en registros globales como el electroencefalograma y locales como el LFP (79), lo que sugiere la existencia de una continuidad en registros espaciales, soportando la hipótesis de que tales propiedades oscilatorias son un recurso de comunicación en diferentes escalas en el cerebro como un mecanismo de coordinación de actividad neuronal (79). Esta capacidad de sinergia constante entre lo local y global sirve como base para múltiples estudios y teorías que explican la actividad interconectada de zonas cerebrales gracias a algoritmos que evalúan tal sinergia, siendo uno de los más populares la coherencia espectral (80).

La coherencia espectral es un estimativo de las propiedades oscilatorias descompuestas por la transformada de Fourier de dos registros en dos zonas diferentes de manera simultánea, comparando las fases y amplitudes de las dos oscilaciones para medir la sincronía de estos dos registros (80), generando un gráfico de coherencia (Figura 4). La coherencia se utiliza para evaluar si dos zonas cerebrales están en sincronía de fase y amplitud relativa en ciertas bandas de frecuencia en base a un número adimensional entre 0 y 1, cuando una frecuencia o banda en específica presenta un número cercano a 1 se hace referencia a una actividad funcional coordinada (80). La hipótesis más aceptada es que tal correlación posee propiedades comunicativas entre las dos estructuras registradas como un flujo de información que soporta procesamientos cerebrales como la cognición (81).

La metodología de interpretación de oscilaciones es una ciencia en constante avance mediante nuevos métodos de interpretación que subyacen la dinámica de las oscilaciones cerebrales. Uno de ellos es PAC, cuyo fundamento recae en la noción de los diferentes marcos espaciales que comparten propiedades oscilatorias, en donde oscilaciones de alta frecuencia reclutan actividad sincrónica de menos neuronas que las de baja frecuencia (79). Y puesto que la naturaleza fractal de las oscilaciones cerebrales emergen de los conjuntos oscilatorios locales o globales (esto debido a existe actividad oscilatoria en diferentes escalas de frecuencia al mismo tiempo), las diferentes bandas pueden interactuar entre sí (82). Es decir, que oscilaciones de baja frecuencia son capaces de marcar el paso de diferentes eventos en marcos temporales más bajos como lo son las frecuencias más altas como gamma e incluso beta (82). Este comportamiento también se encuentra presente a nivel de unidades celulares, como la modulación de disparos neuronales en la PFC por la banda theta hipocampal (83).

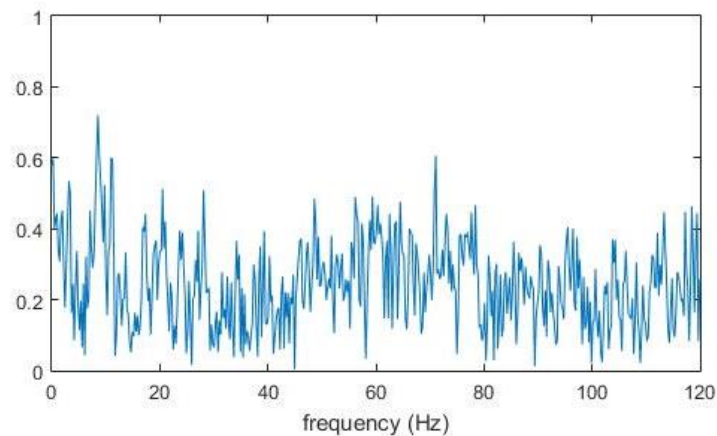


Figura 4: Diagrama de coherencia versus frecuencia entre PFC y vHPC tomado del registro de interacción social, en donde se puede ver un pico de coherencia en la banda Theta.

Tomando la hipótesis de interacción oscilatoria del acoplamiento cruzado, uno de los modelos de evaluación de este comportamiento es PAC, en donde se evalúa un aumento en la amplitud de una oscilación rápida con respecto al fase de una oscilación más lenta. Es decir, si oscilaciones lentas modulan eventos oscilatorios más rápidos (Figura 5a). Tal actividad puede ser crucial en el funcionamiento temporal de ensamblajes neuronales anatómicamente lejanos entre sí para lograr una actividad coordinada inter e intra regional (84).

La presente tesis planea usar uno de los modelos PAC para el análisis de registros simultáneos de PFC y vHPC a través del método desarrollado por Tort y colaboradores (41) para evaluar la dinámica oscilatoria entre estas dos estructuras. Una de las ventajas de este método es que genera un comodulograma (Figura 5b), el cual es un gráfico que indica el acoplamiento entre frecuencias: la frecuencia de la oscilación cuya amplitud es modulada por la oscilación más lenta (AF, siglas en inglés) y la frecuencia cuya fase modula AF (PF, siglas en inglés) (Figura 5b). Otro dato que genera este modelo es el índice de modulación, el cual es obtenido gracias a la transformada de Hilbert (HT, siglas en inglés) sobre las bandas seleccionadas, la cual extrae la magnitud (la envolvente de la oscilación, Figura 5c) y la fase de una oscilación. Luego, la magnitud de la banda AF es subdividida en *bins* de amplitud para ser comparada con la fase de PF (Figura 5a). Tal divergencia de distribución de la de amplitud (Figura 5c) con respecto a una distribución artificial uniforme (Figura 5d) es obtenida por la distancia de Kullback-Leibler, lo que genera un número adimensional de 0 a 1 llamado índice de modulación (MI) (Figura 5c) (41).

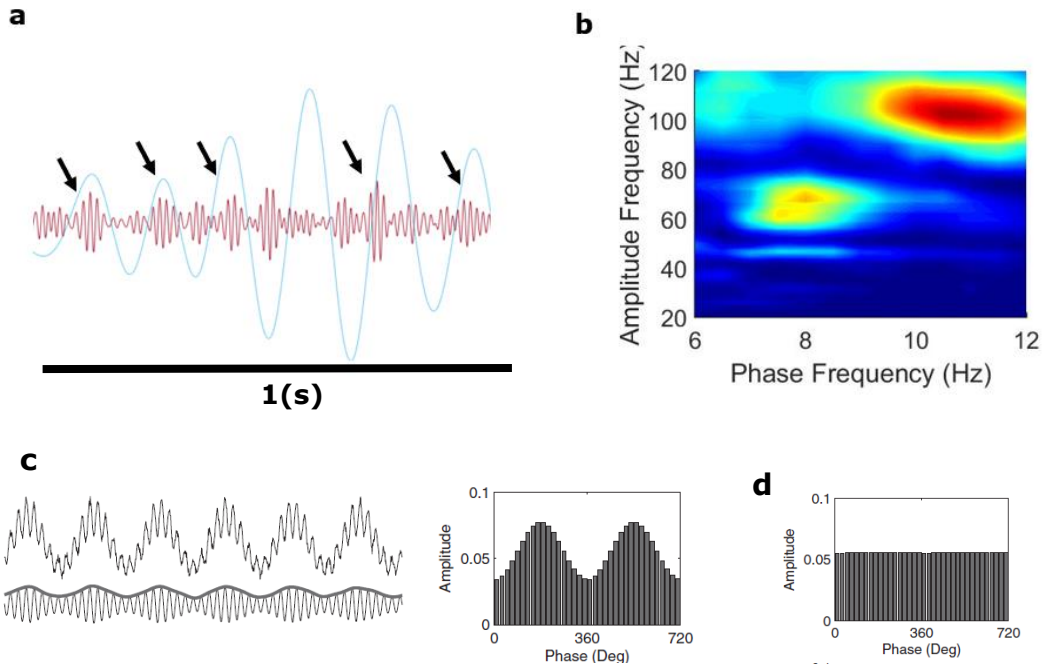


Figura 5: (a) Ejemplo de registro obtenido de actividad PAC, cada flecha indica un aumento de amplitud de gamma alto (80-120Hz, rojo) y la fase de theta (6-12Hz celeste). (b) Comodulograma, donde Phase Frequency indica la oscilación lenta (celeste en (a)) modula la amplitud de una oscilación rápida (Amplitude Frequency) (roja en (a)). (c) Cálculo del índice de modulación de una distribución cuya amplitud varía dependiendo de la fase y una distribución uniforme (d), figura obtenida de (41).

Dada la capacidad integradora de la PFC, estudios analizando LFP de esta área con el HPC han demostrado coherencia selectiva a tareas asociada procesos como la memoria espacial (32), evaluación de riesgos en conducta exploratoria (33), ansiedad (38) y aprendizaje (36), entre otros. Tal actividad funcional coordinada de bandas de frecuencia, como disparos neuronales selectivos a bandas theta (83), sugiere interacciones PAC entre ambas estructuras. Apoyando esto, estudio PAC revelan este tipo de actividad en capa CA1 y CA3 del HPC (41), como también en PFC (42). Además, estudios comparando PF de HPC y AF de PFC y viceversa (PF de PFC y AF de HPC) demuestran que la actividad PAC también puede ser analizada inter regionalmente (43). Sin embargo, hasta la fecha, reclutamiento funcional específico de PAC durante interacciones sociales no han sido evaluado.

La presente tesis propone un análisis de PAC de registros de LFP de la PFC medial y área CA1 de vHPC en ratones C57BL/6 durante la interacción social con diferentes contemporáneos, comparando los resultados por interacciones y espacios ocupados por el ratón en el test de interacción social en zonas sociales y no sociales.

CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO

Todos los métodos invasivos descritos fueron hechos por investigadores del laboratorio de Fisiología con conocimientos bioéticos y experticias en las posteriormente mencionadas técnicas de investigación. La presente tesis de pregrado complementa el análisis e interpretación de registros de LFP tomados por investigadores con experiencia en la presente metodología y respetando las reglas bioéticas que el trabajo con animales conlleva.

Animales.

Ocho ratones C57BL/6 macho alojados en el "Laboratorio de Fisiología" de la Universidad de Valparaíso, los cuales fueron sujetos a cuidados estándar con comida y agua *ad libitum* en una habitación a 22°C sujeta a un ciclo de día y noche de 12 horas. El destete fue realizado el día post natal (PND, siglas en inglés) 21. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo a las normativas bioéticas institucionales.

Registro de actividad oscilatoria.

Los registros de LFP de manera simultánea fueron realizados por medio de un micro drive personalizado para las estructuras a registrar, el cual contó de 16 electrodos destinados y distribuidos de manera equitativa para el vHPC y PFC. Electrodos de

alambre de tungsteno de una impedancia ente 100 k Ω a 1M Ω fueron pasados a través de una cánula de acero inoxidable (hasta dos electrodos por cada cánula), penetrando la zona craneal a PFC (2.22 mm AP, -0.25 mm ML, desde Bregma) y vHPC (-3.7 mm AP, -3 mm ML, desde bregma Bregma) (78). Los electrodos fueron conectados a un *interface board* de 16 canales conectados a un conector Omnetics (32) (Fig 6b)

En cada experimento conductual el microdrive fue conectado a un headstage modelo RHD2000 Intan Tech, CA, USA. Variaciones en el LFP fueron amplificados, digitalizados, filtrados y monitoreados a través de un amplificador (RHD2000 evaluation system; Intan Tech, CA, USA) y almacenadas para su subsecuente análisis (32).

Test de interacción social.

El test fue realizado en ratones macho c57BL/6 (n=8). El test de interacción social consta de un campo abierto (45x45cm) dentro del cual hay una zona de interacción en una de sus paredes (27x12cm), que contiene a su vez una zona con un Plexiglas perforado (10x5cm) donde se depositó el individuo social para realizar la interacción (Figura 6a) (46). Este test fue dividido en tres etapas de 150 segundos cada una separada temporalmente entre así por 30 segundos: la primera con CF-1, la segunda con C57BL/6 y la tercera sin ningún individuo en la jaula (Figura 6a) (46). El ratón C57BL/6 dentro la jaula de interacción como agente de interacción siempre fue hermano biológico con el individuo que interactúa.

Todos los datos fueron recopilados mediante una cámara y software de seguimiento.

Análisis de datos electrofisiológicos.

Se realizó un análisis de datos de los registros mediante PAC de Theta (6-12Hz) como banda moduladora y un mapeo general de AF (20-120Hz), Beta (20-40Hz), Gamma lento (40-80) y Gamma rápido (80-120) mediante el toolbox diseñado por tort y colaboradores (41), en donde las frecuencias son seleccionadas como intervalos, y mediante la Transformada de Hilbert (TH) son extraídas la fase y la magnitud de las dos oscilaciones seleccionadas por bins (0.5 en frecuencia moduladora y 1 en frecuencia modulada). Luego, la magnitud de la frecuencia moduladora es puesta en un plano de amplitud versus grados (Fig 5c) para calcular así un índice de modulación (MI, siglas en inglés) mediante la divergencia KL de los resultados con respecto a una distribución de amplitud uniforme. Este cálculo es hecho para cada frecuencia individual dentro de los intervalos seleccionados para así generar un comodulograma (Fig 5b), en donde la coordenada con el valor de MI más alto es seleccionada (41).

En el análisis de PAC se dividió por espacios registrados en el software ANY-maze: IN (área de interacción, zona de 27 cm x 12 cm, dentro de la cual se encuentra la interacción en una jaula de plexiglás de 10 cm x 5 cm), CN (*corner*, esquina) y OUT (espacio resultante de la substracción de las dos áreas anteriores con respecto al área total) (Figura 7a), en donde se obtuvieron datos IM, AF Y PF respectivos en cada zona. Tales análisis se realizaron a través de una serie de conjugaciones de teta (6-12Hz) con frecuencias más altas (20-40Hz, 40-80Hz, 80-120Hz y 20-120Hz) intra regional (PF de vHPC y AF de vHPC, denominado vHPC-vHPC. Esto también para PFC) e inter regional (PF de vHPC y AF de PFC, denominado vHPC-PFC, esto también vice versa: PFC-vHPC). Cada resultado fue comparado estadísticamente por condición de interacción (C57BL, CF-1 y sin agente social) y por zona (IN, OUT y CN) mediante GraphPad Prism 8 para encontrar diferencias significativas entre las condiciones y zonas a través del análisis *two way* y *one way anova* con test de Tukey de múltiples comparaciones.

CAPITULO IV: RESULTADOS

En la presente tesis se analizaron registros en capa CA1 del vHPC (Fig 7b) y PFC (Fig 7c) en ratones C57BL/6 ($n=8$) durante el test de interacción social mediante un toolbox en MATLAB de PAC. Este toolbox consta de tres outputs fundamentales, los cuales indican las coordenadas en el plano bidimensional AF, PF y MI, los cuales fueron comparados en las diferentes condiciones sociales.

Los análisis conductuales revelan mayor tiempo en zonas de interacción con C57BL/6 con respecto a CF1 y con la zona de interacción vacía (Figura 6c). También hubo un mayor número de *nosepokes* con conespecíficos C57BL/6 que con las demás interacciones (Figura 6d) (* $P=0.0267$ IN vs CN Tukey's multiple comparisons test, one way anova; $n=8$ animales). Esto sugiere mayor tendencia social frente a individuos de la misma cepa y tendencias de evasión de contacto social con individuos de diferente cepa.

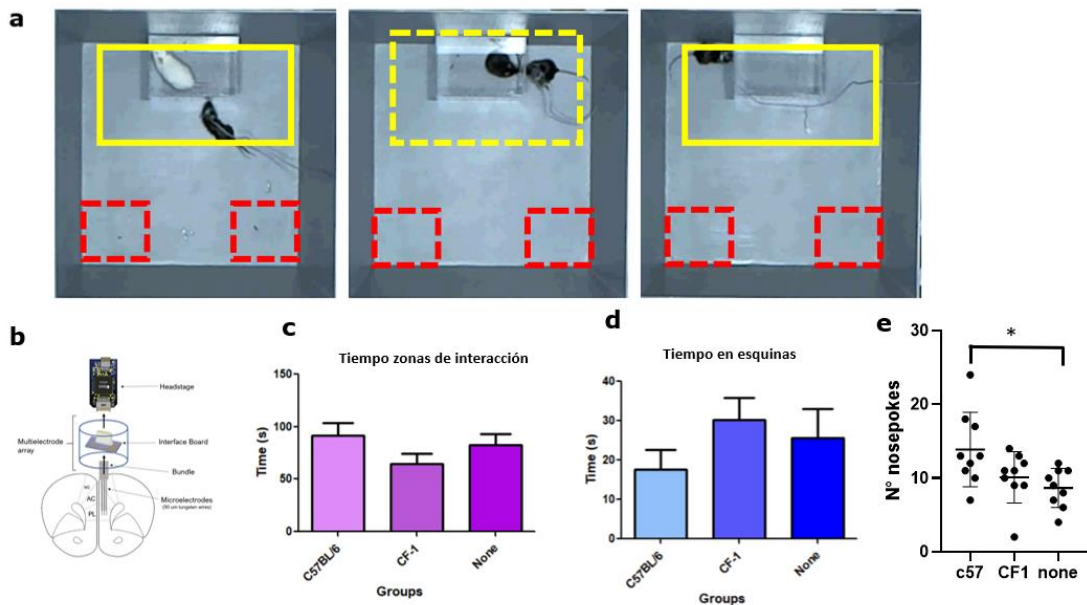


Figura 6: (a) Ejemplo de diferentes interacciones en las cuales el individuo es sometido, Cuadro amarillo: Zona de interacción (IN), cuadro rojo: Esquinas (CN). (b) Drive usado para registro. (c) Tiempo en zonas de interacción. Rosado: C57BL/6, rosado oscuro: CF-1, morado: None (Dato obtenido por Tatiana Dib). (d) Tiempo en zona CN. Celeste: C57BL/6, violeta: CF-1, azul: None (Dato obtenido por Tatiana Dib). (e) Numero de *nosepokes* a través de las diferentes interacciones sociales es mayor durante la interacción con un conespecífico (* $P=0.0267$ IN vs CN Tukey's multiple comparisons test, one way anova; $n=8$ animales) (Dato obtenido por Tatiana Dib).

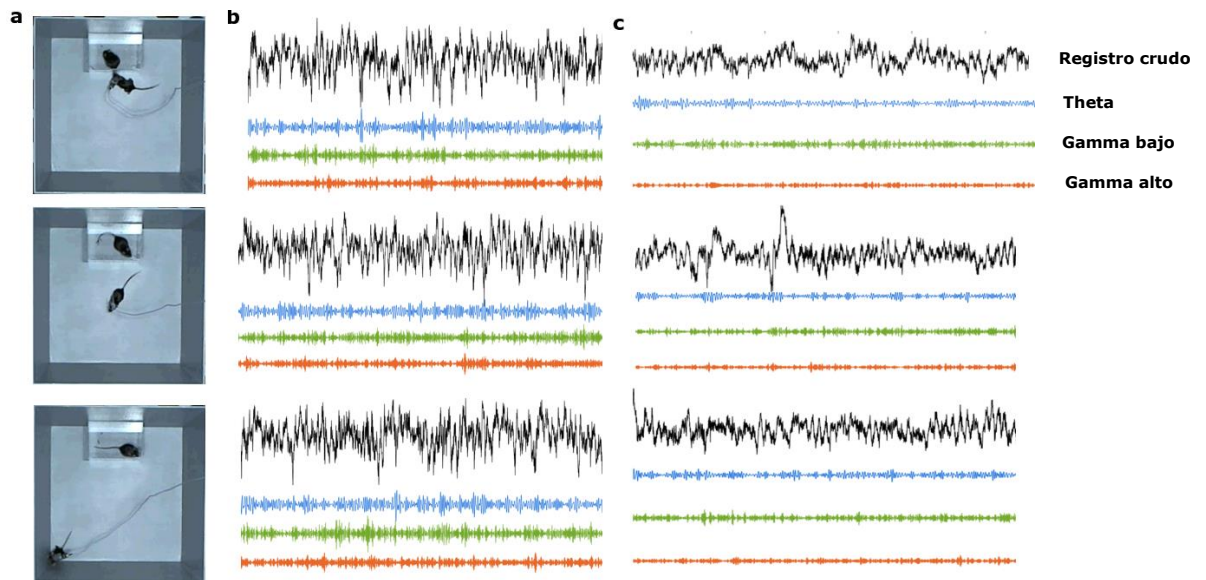


Figura 7: Ejemplo de diferentes registros obtenidos en diferentes zonas del test de interacción. **(a)** Ejemplo de zonas IN, OUT, y CN con sus respectivos registros crudos y filtrados en vHPC **(b)** y PFC **(c)**. Negro: registro crudo, Celeste: banda theta (6-12Hz), verde: banda gamma bajo (40-80Hz), naranja: banda gamma alto (80-120Hz).

Phase-Amplitude Coupling.

Los registros de LFP filtrados revelaron aumento de amplitud de oscilaciones rápidas en fases de theta (Fig 8a). Para analizar cuantitativamente tal correlación entre oscilaciones se realizó un análisis PAC. Para realizar un estudio identificando las bandas moduladas, se definieron los rangos de AF entre 20 y 120 Hz, mientras que el rango de frecuencia moduladora PF se mantuvo constante en theta (6-12Hz) durante todo el estudio (Fig 8b), al ser esta una banda predilecta para el análisis PAC (79)(84).

Con los tres datos obtenidos: Índice de modulación (MI), frecuencia cuya fase es moduladora (PF, 6-12Hz a lo largo de cada análisis) y frecuencia cuya amplitud es modulada (AF), se realizaron análisis individuales para cada uno de estos valores de

manera inter regional: vHPC (Fase moduladora)-PFC (Amplitud modulada) y PFC-vHPC e intra regional: vHPC-vHPC y PFC-PFC.

MI (20-120Hz)

El análisis de MI indica un aumento de variancia en la zona CN tanto en vHPC-PFC (*P=0.0378, Zonas reportan un 10.75% de variancia total, two way anova) (Figura 10a) y PFC-vHPC (**P=0.0065, Zonas reportan un 16.48% de variancia total, two way anova) (Figura 9b), a diferencia de MI intrarregionales. Secundando esto, el análisis comparativo de MI a través de las diferentes regiones cerebrales en la zona de interacción revela mayor variación de resultados en PAC intra regionales (Figura 10e) (**P=0.0049, Regiones reportan un 15.75% de la varianza total, two way anova).

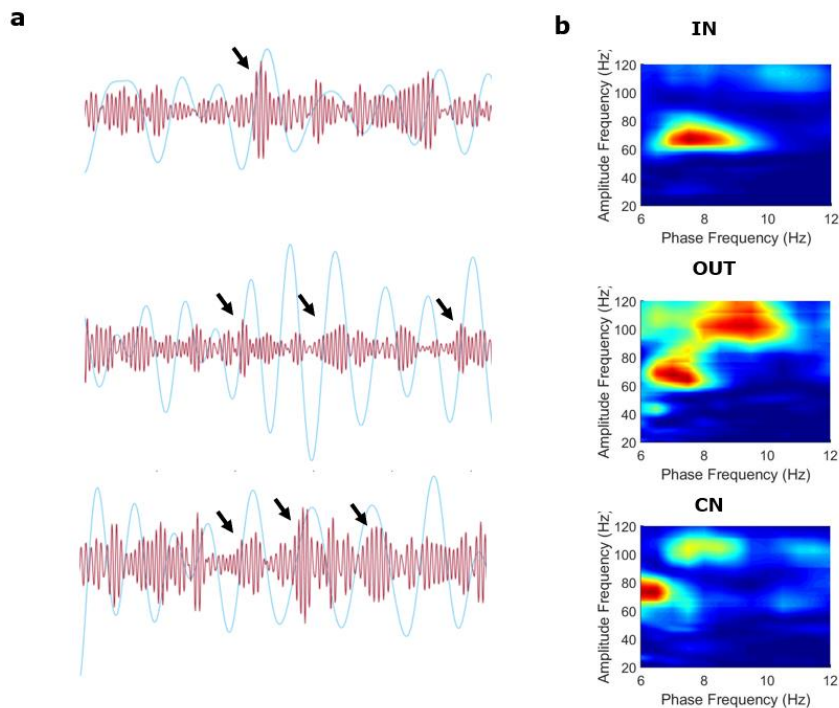


Figura 8: a) Ejemplificación de registros filtrados en zonas IN, OUT y CN respectivamente, las flechas indican aumento de amplitud de una oscilación rápida (Gamma alto 80-120Hz, rojo) con respecto a la fase de theta (celeste). b) Ejemplificación de comodulogramas obtenidos dependiendo de la zona en donde el sujeto se encuentra durante el test de interacción social.

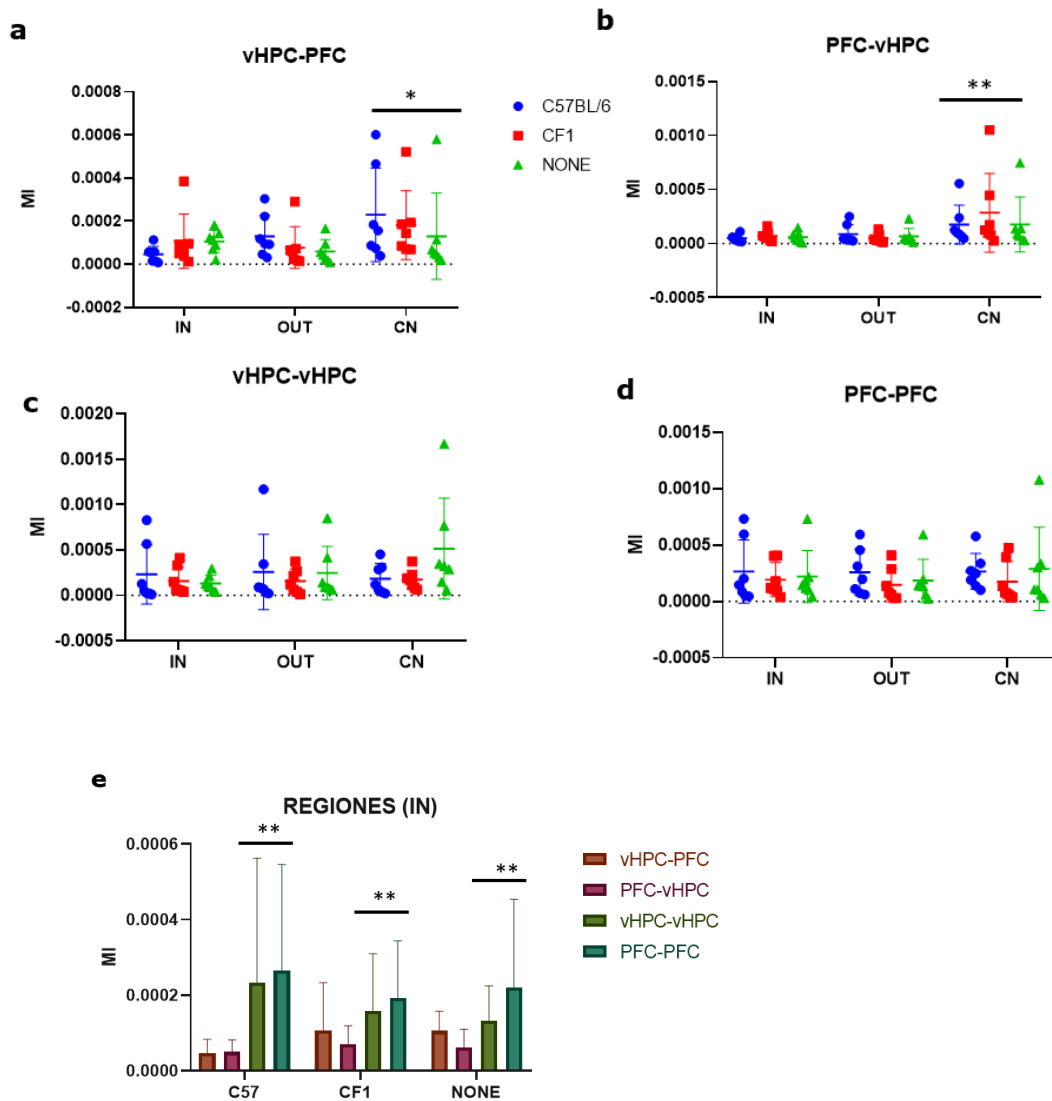


Figura 9: Índices de modulación a través de interacciones inter regionales e intra regionales en diferentes zonas (IN, OUT, CN) e interacciones. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC (* $P=0.0378$, Zonas reportan un 10.75% de variancia total, two way anova). **(b)** PFC-vHPC (** $P=0.0065$, Zonas reportan un 16.48% de variancia total, two way anova). **(c)** vHPC-vHPC. **(d)** PFC-PFC. **(e)** Comparación regional de índices de modulación obtenidos en la zona IN (** $P=0.0049$, Regiones reportan un 15.75% de la variancia total, two way anova). Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

AF (20-120Hz)

Con respecto a frecuencias cuyas amplitudes son moduladas por oscilaciones theta, se realizaron análisis comparativos de igual naturaleza que con MI (Figura 10), los cuales fueron diversos y no generaron resultados significativos (Figura 10d).

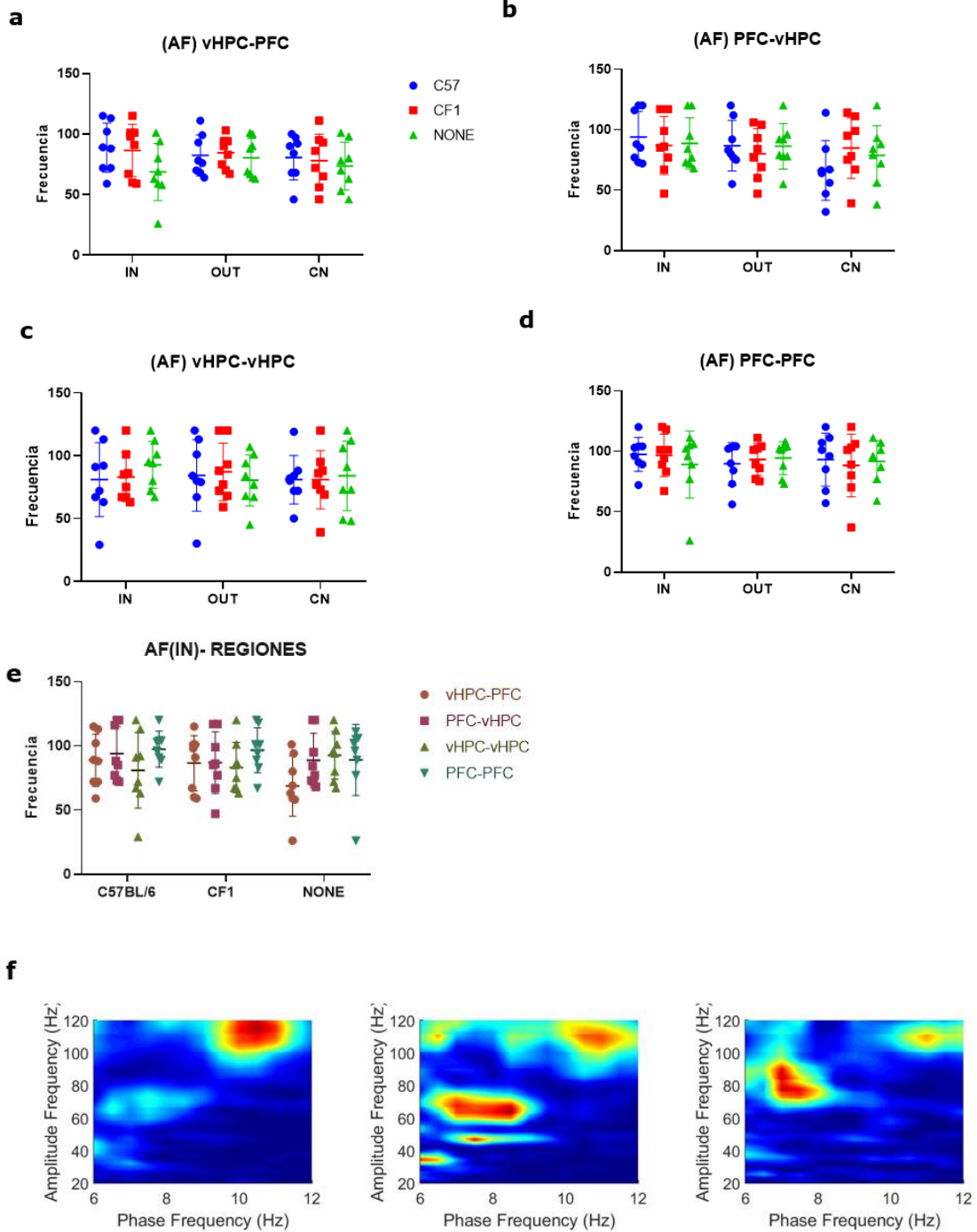


Figura 10: Análisis comparativos de zonas IN, OUT y CN de las diferentes frecuencias cuya amplitud ha sido modulada por Theta. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC. **(b)** PFC-vHPC. **(c)** vHPC-vHPC. **(d)** PFC-PFC. **(e)** Análisis por regiones en la zona IN. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC. **(f)** Ejemplificación tomada de un registro en zonas IN, OUT y CN respectivamente que demuestra actividad diversa en la amplitud de frecuencia.

PF (Modulando 20-120Hz)

El análisis de las fases Theta que modulan amplitud de frecuencias rápidas (20-120Hz) revela diferencias intra hipocampales de Theta dependiente de las zonas IN, OUT y CN (Figura 11c) (*P=0.0321, Zonas reportan un 9.847% de la variación total, two way anova). Secundando esto, la frecuencia de la banda theta aumentó cuando había un individuo en la zona de interacción (C57BL/6 y CF1) (Figura 11g, ejemplificada en 11i) (*P=0.0459 IN vs CN Tukey's multiple comparisons test, one way anova; n=8 animales). Interesantemente, este aumento de frecuencia moduladora no se identificó cuando no había un ente con el cual interactuar (Figura 11h). Sugiriendo que existe una tendencia de aumento de la frecuencia de theta en tests donde existió interacción con un agente social CF1 o C57BL/6.

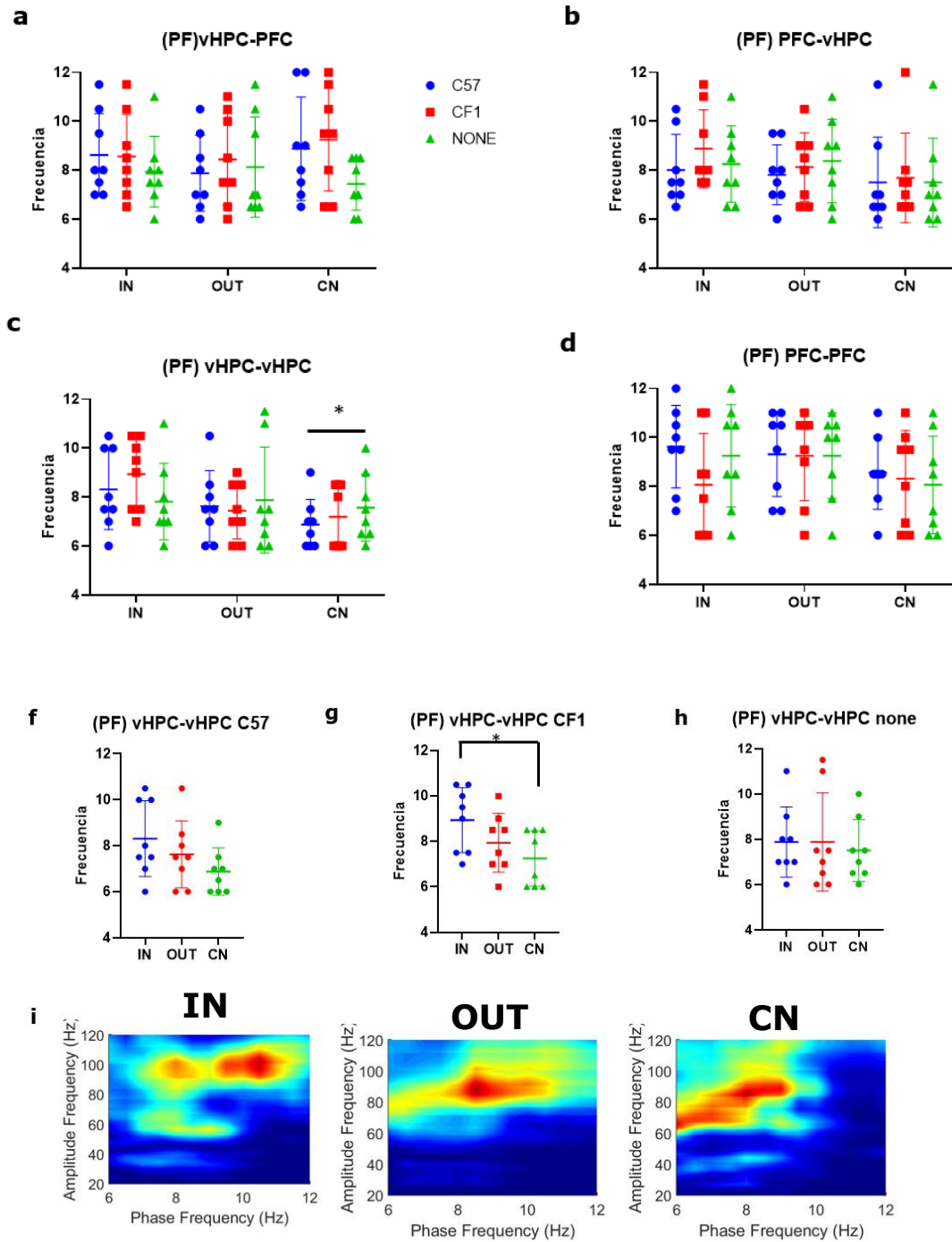


Figura 11: Gráficos de frecuencias de banda Theta cuya fase modula la amplitud de oscilaciones más rápidas. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC. **(b)** PFC-vHPC. **(c)** vHPC-vHPC. **(d)** PFC-PFC. **(f)** Frecuencias PF intra HPC en zonas IN, OUT y CN durante interacción social con C57BL/6. **(g)** Frecuencias PF intra HPC en zonas IN, OUT y CN durante interacción social con CF1 (* $P=0.0459$ IN vs CN *Tukey's multiple comparisons test*, one way anova; $n=8$ animales). **(h)** PF intra HPC no revela actividad de PFC descendiente. **(i)**

Ejemplificación de disminución de PF dependiendo de la zona durante un test de interacción con CF1.

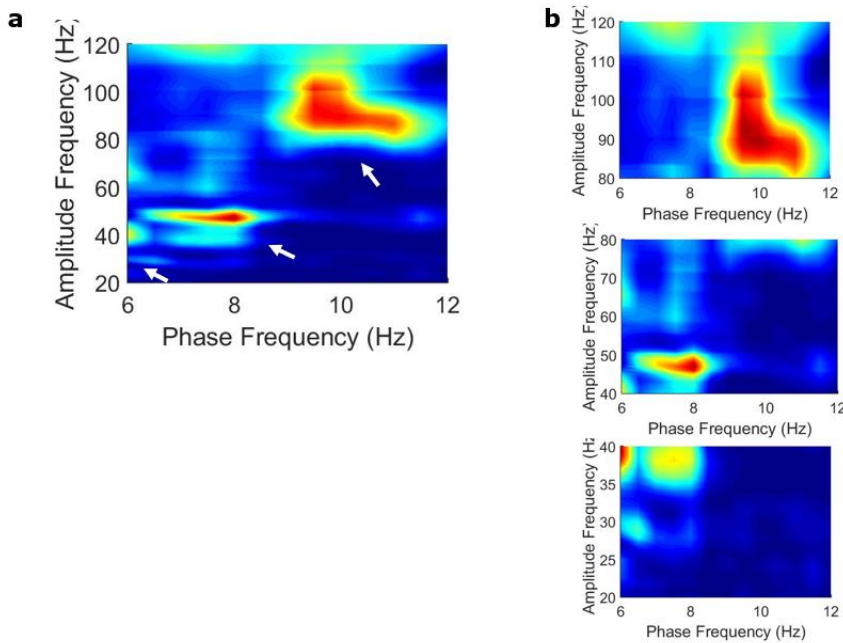


Figura 12: Ejemplificación de un comodulograma obtenido en la zona IN durante interacción social con CF1, en donde existen múltiples frecuencias moduladas **(a)**. Debido a esto, se dividió AF en subintervalos para analizarlos de manera individual **(b)**.

Puesto que el intervalo de frecuencia de amplitud modulada es amplio, existen múltiples zonas de posible modulación (Figura 12a) que no fueron seleccionadas debido a que el script solo selecciona la zona con el mayor IM (41), así que posibles datos fueron pasados por alto. Frente a esto, se subdividió AF en tres subintervalos: 20-40, 40-80 y 80-120 (Figura 12b) para así analizar MI, AF y PF en los subintervalos anteriormente seleccionados

Análisis MI gamma alto (80-120Hz)

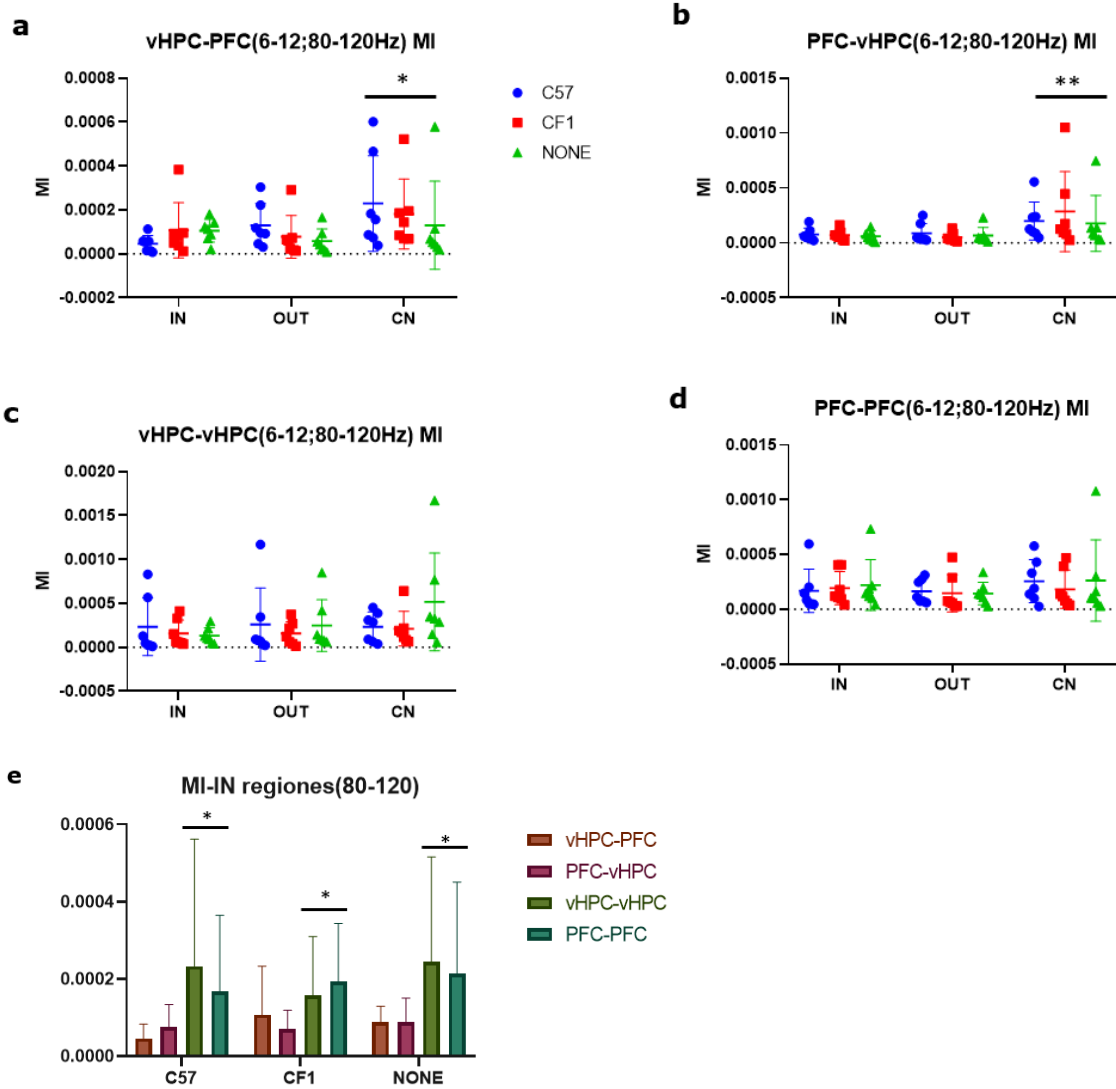


Figura 13: Análisis MI en Gamma alto (80-120), en donde gráficos **(a)** y **(b)** inter regionales reportan mayor variación en zonas CN. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)**vHPC-PFC presenta un aumento de varianza dependiendo de la zona (*P=0.0370, Zonas reportan un 10.77% de variancia total, two way anova, n=7 animales). **(b)** PFC-vHPC presenta mayor variación en zona CN (*P=0.0053, Zonas reportan un 17.16% de variancia total, two way anova, n=7 animales). Gráficos en zonas intrarregionales **(c)** vHPC-vHPC y **(d)** PFC-PFC no reportan tal diferencia de varianza. **(e)** Comparación MI por regiones en la zona IN secunda los análisis PAC inter regionales con poca varianza de MI en comparación con los MI de regiones intra regionales. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

Análisis MI gamma bajo(40-80Hz)

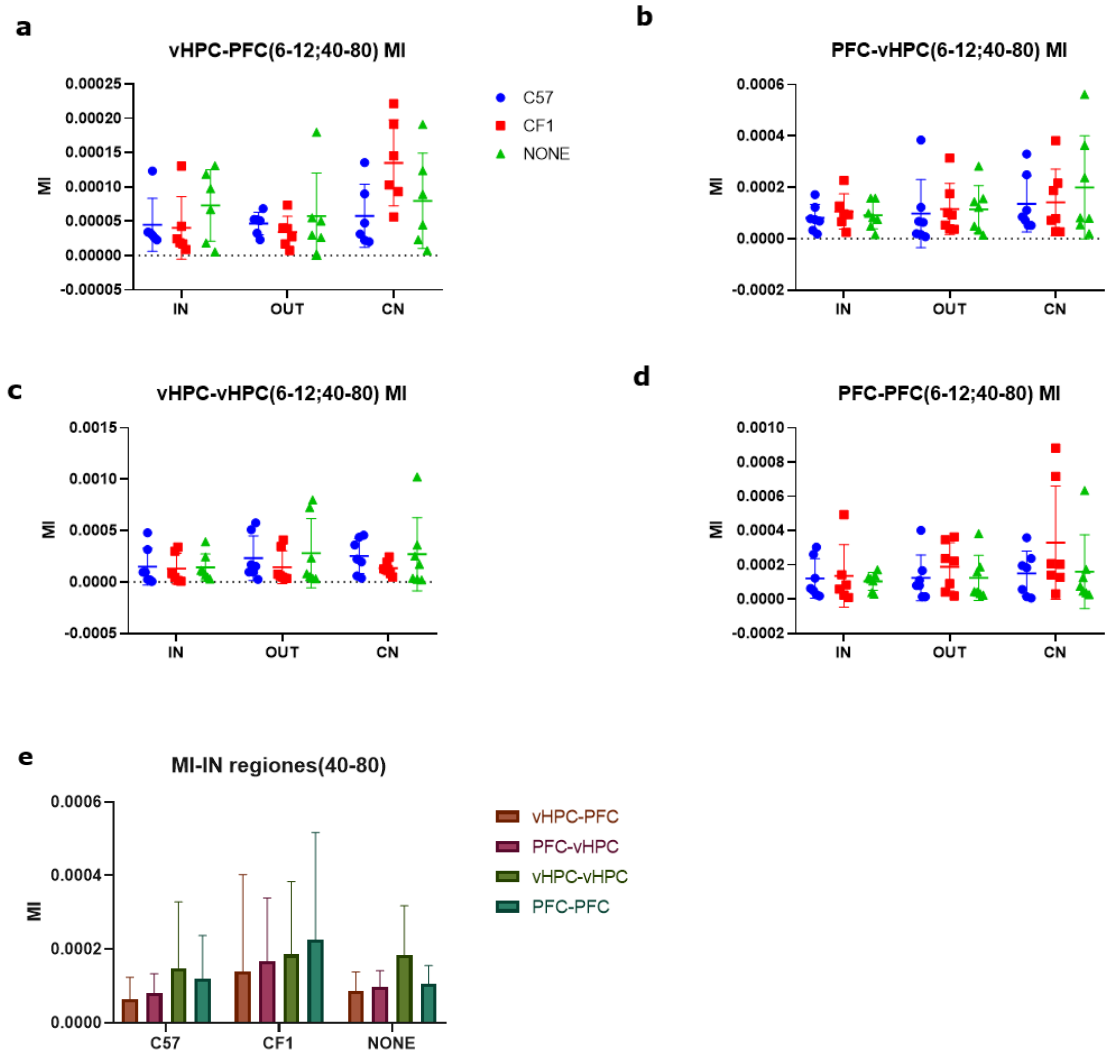


Figura 14: Análisis de MI en gamma bajo (40-80) No obtuvieron resultados significativos. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)**vHPC-PFC. **(b)** PFC-vHPC **(c)** vHPC-vHPC. **(d)** PFC-PFC. **(e)** Comparación MI por regiones en la zona IN. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

Análisis MI beta (20-40Hz)

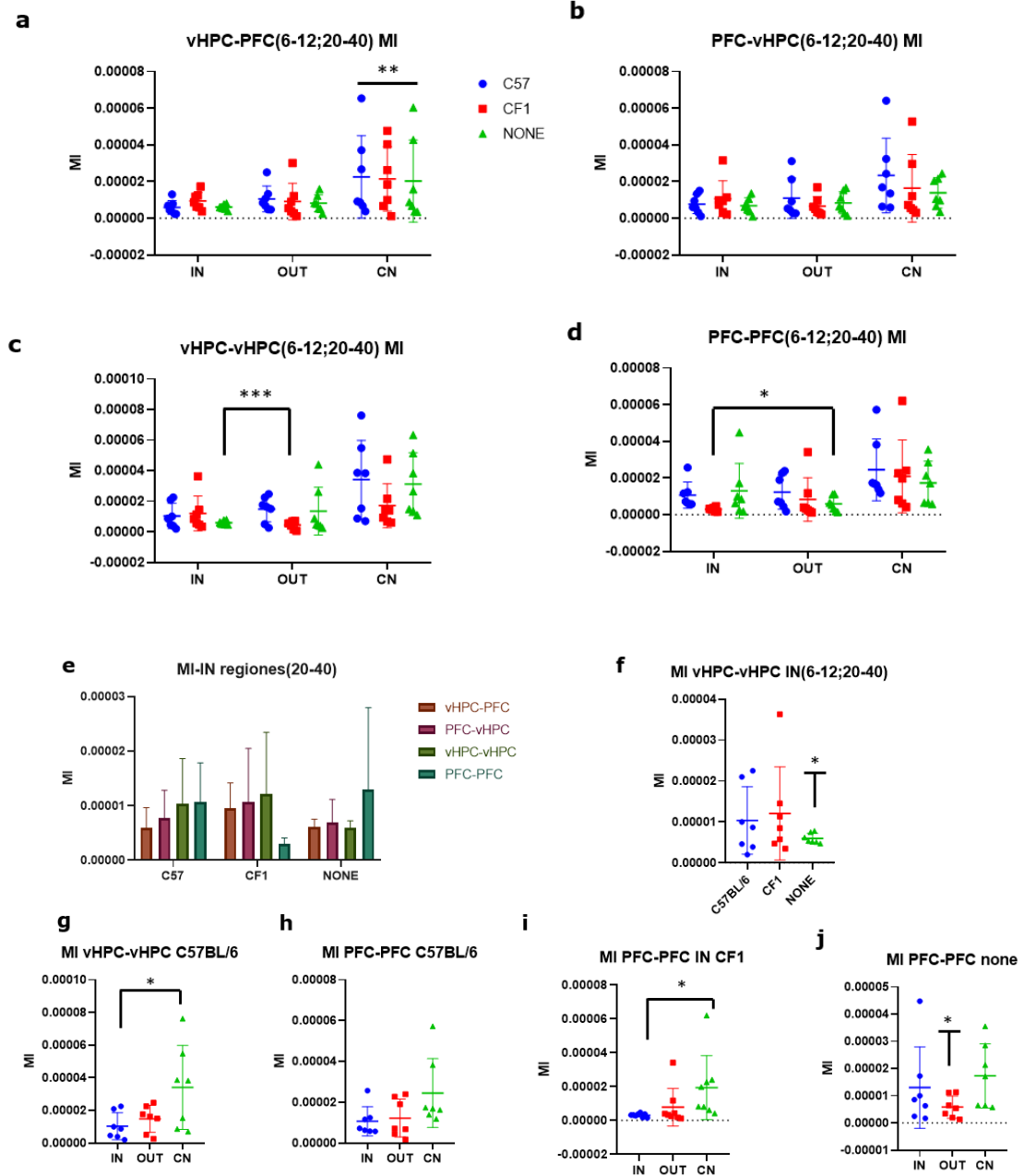


Figura 15: Análisis de MI en beta (20-40). Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC indica diferencia de varianza dependiendo de la zona tanto en MI inter como intra regionales (** $P=0.0015$, Zonas reportan un 21.20% de variancia total, two way anova, $n=7$ animales). **(b)** PFC-vHPC **(c)** vHPC-vHPC presenta diferencia de varianza dependiendo de la interacción social, en donde MI cuando el sujeto interactúa con C57BL/6 Y CF1 presenta mayor variancia que cuando no hay un sujeto en la jaula de interacción (** $P=0.0001$, Zonas reportan un 21.20% de variancia total, two way anova, $n=7$ animales). **(d)** PFC-PFC (** $P=0.0022$, Zonas reportan un 18.90% de variancia total, two way anova, $n=7$ animales).

(e) Comparación MI por regiones en la zona IN. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

(f) Comparación por zonas de interacción intra HPC revela constancia de MI en zonas de interacción sin agente social (**P=0.0002, Bartlett's test 17.17, *one way anova*; n=7). **(g)** Comparación MI intra HPC revela diferencia por zonas (*P=0.0355 IN vs CN Tukey's multiple comparisons test, *one way anova*; n=7), de la misma manera que comparación por zonas PFC-PFC, en donde hay un aumento de varianza dependiendo de la zona **(h)**, **(i)** en donde las desviaciones fueron significativas (P<0.0001 Bartlett's test: 29.0, *one way anova*) dependiendo de la zona donde se encontraba el sujeto (*P=0.0454 IN vs CN Tukey's multiple comparisons test, *one way anova*; n=7). Esta varianza ascendente no se encontró cuando no había interacción social, pero si hubo una disminución de varianza en la zona out **(j)** (*P=0.0218 Bartlett's test: 7.648, *one way anova*).

En rangos de gamma alto, tanto vHPC-PFC como PFC-vHPC mostraron gran aumento de varianza en CN (**P=0.0015, Zonas reportan un 21.20% de variancia total, two way anova, n=7 animales). Tal tendencia no fue encontrada en gamma bajo (40-80Hz), donde hubo una distribución más homogénea a través de regiones (Fig 14), pero volvió a estar presente en frecuencias beta (Fig 15a, b, c y d), en especial en análisis intra regionales (15f, g, h, i y j). Interesantemente, en el análisis comparativo por regiones (Fig 15e), MI intra PFC durante el test de interacción social con CF1 en zona IN fue considerablemente bajo (Fig 51i) (P<0.0001 Bartlett's test: 29.0, *one way anova*), tal disminución de IM no se presentó con C57BL/6 (Fig 15h) ni sin agente social (Fig 15j) (*P=0.0218 Bartlett's test: 7.648, *one way anova*).

La comparación de MI a través de las diferentes frecuencias moduladas (20-40Hz, 40-80Hz y 80-120Hz) indican que la actividad PAC se encuentra más presente en frecuencias de gamma bajo y gamma alto (Fig 16). Esto, sin embargo, no explica valores MI inusualmente bajo intra PFC con, puesto que MI en beta fue bajo de manera homogénea (Fig 16). Esto podría deberse a que PFC no presenta actividad PAC en frecuencias bajas durante la interacción con CF1, puesto que MI intra PFC en gamma bajo y alto durante interacción con CF1 no mostró bajo MI (Fig 13e y 14e).

Con respecto vHPC en beta, en hubo mayor MI en zonas IN durante interacción con agente social que con sin nada en la zona IN (Fig 15f) (**P=0.0002, Bartlett's test 17.17, *one way anova*; n=7).

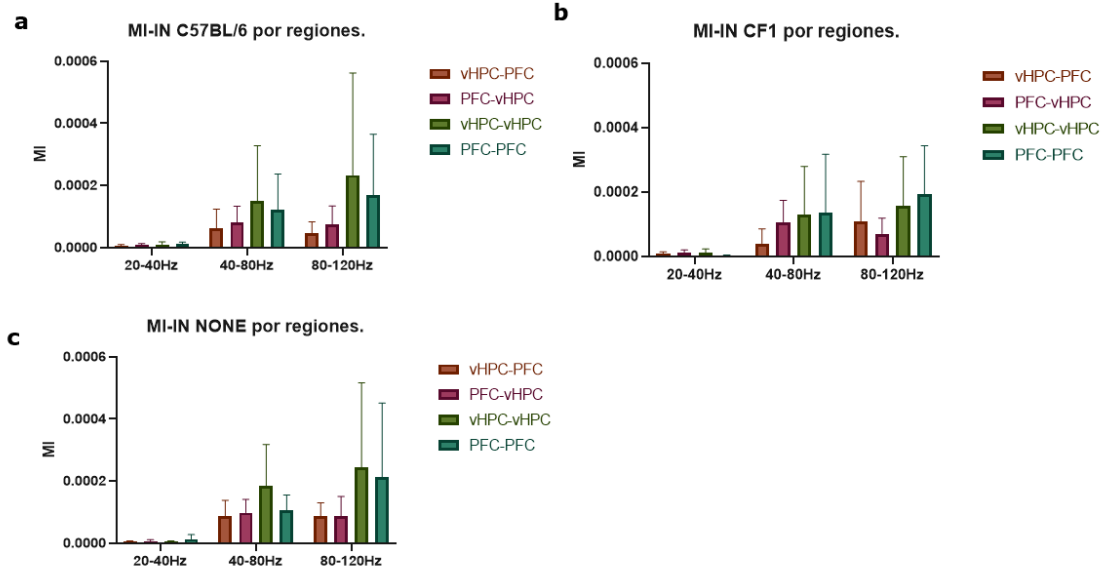


Figura 16: Comparación de MI por zonas a través de las diferentes bandas de frecuencias seleccionadas durante interacción con CF1, en donde existe clara preferencia de Theta para modular frecuencias de gamma alto y bajo que de beta. Esta correlación no fue selectiva dependiendo de la interacción social. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC. **(a)** C57BL/6 (** $p=0,0021$, two way anova) **(c)** CF1 (*** $p<0,0001$, two way anova) **(d)** NONE (*** $p<0,0001$, two way anova).

AF análisis gamma alto (80-120Hz)

El análisis de frecuencias moduladas se realizó con los mismos parámetros que con MI.

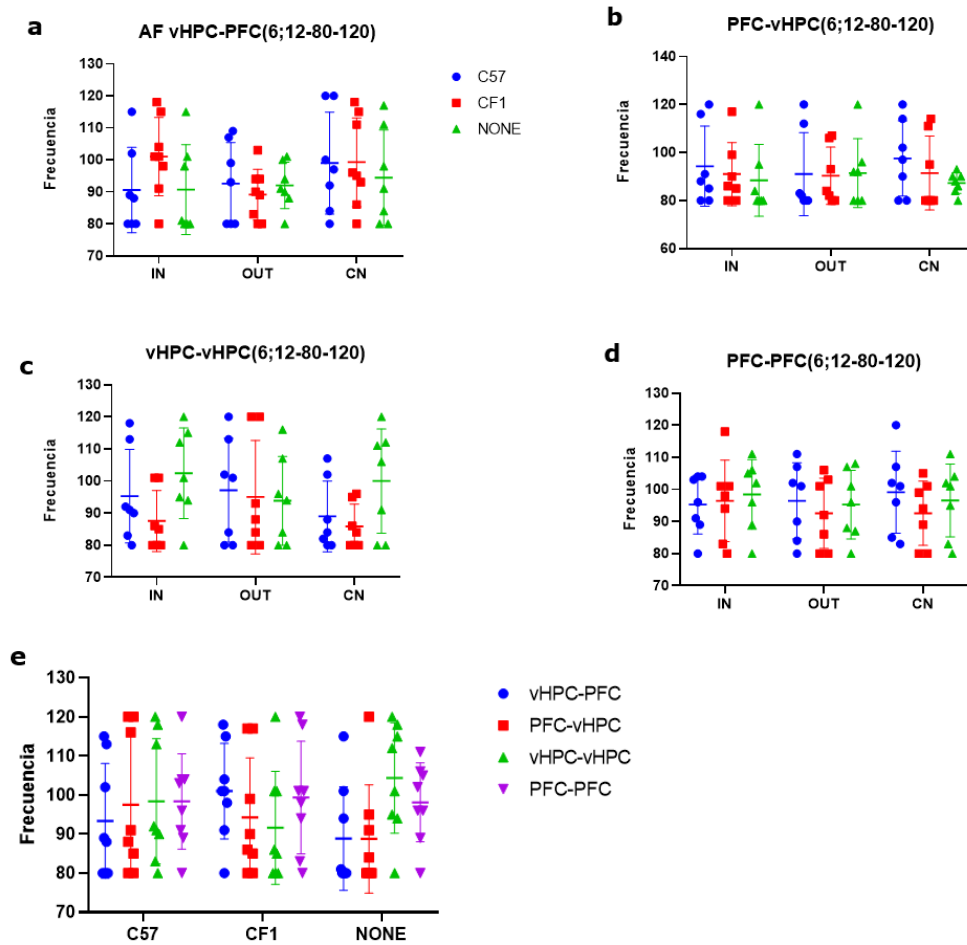


Figura 17: AF gamma alto por zonas. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC **(b)**PFC-vHPC **(c)**vHPC-vHPC **(d)** PFC-PFC. **(e)** Comparación de AF por regiones en la zona IN. Azul: vHPC-PFC, rojo: PFC-vHPC, verde: vHPC-vHPC, morado: PFC-PFC. No se obtuvieron resultados significativos en ninguna de estas comparaciones.

AF análisis gamma bajo 40-80Hz

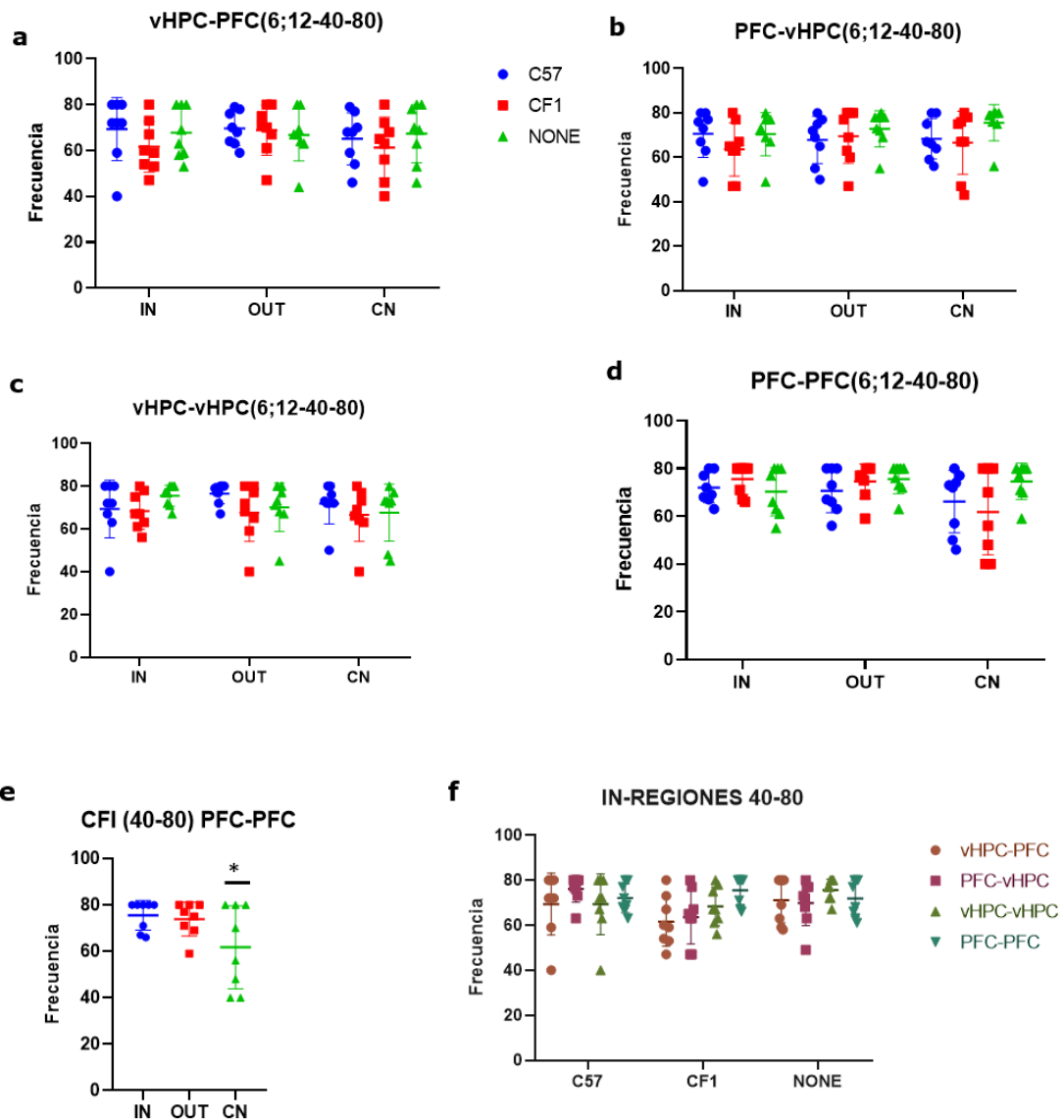


Figura 18: AF gamma bajo por zonas. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC **(b)**PFC-vHPC **(c)**vHPC-vHPC **(d)** PFC-PFC revela un aumento de frecuencia dependiente de la zona. **(e)** Comparación de AF durante test de interacción social revela una mayor desviación estándar en zonas CN y más uniformidad en zonas de interacción (*P= 0.0128, Bartlett's test one way anova). **(f)** Comparación de AF por regiones en la zona IN. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

AF análisis 20-40Hz

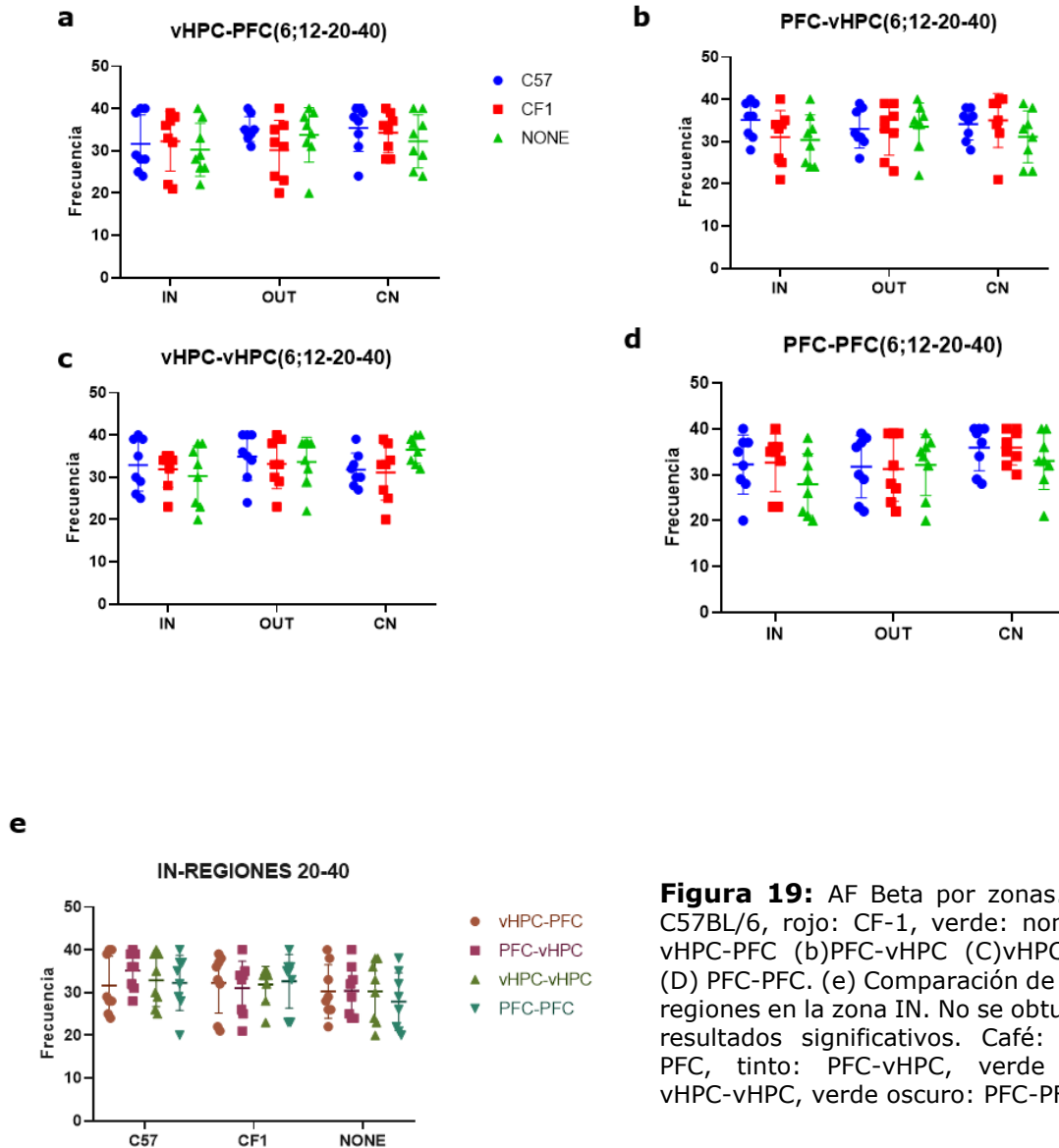


Figura 19: AF Beta por zonas. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. (a) vHPC-PFC (b)PFC-vHPC (C)vHPC-vHPC (D) PFC-PFC. (e) Comparación de AF por regiones en la zona IN. No se obtuvieron resultados significativos. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

No hubo tendencias significativas de AF en gamma alto y beta. El único resultado significativo fue encontrado en gamma bajo intra PFC, en donde hubo tendencia a que frecuencias moduladas a ser más altas tanto en las zonas IN y OUT que en CN

durante el test de interacción con CF1 (Fig 18e) (*P= 0.0128, Bartlett's test one way anova).

Análisis Theta modulando gamma alto (80-120Hz)

El análisis de frecuencias moduladoras se realizó con los mismos parámetros que con MI y AF, siendo los intervalos de separación los mismos. PF se mantuvo en theta (6-12Hz) durante todo el análisis.

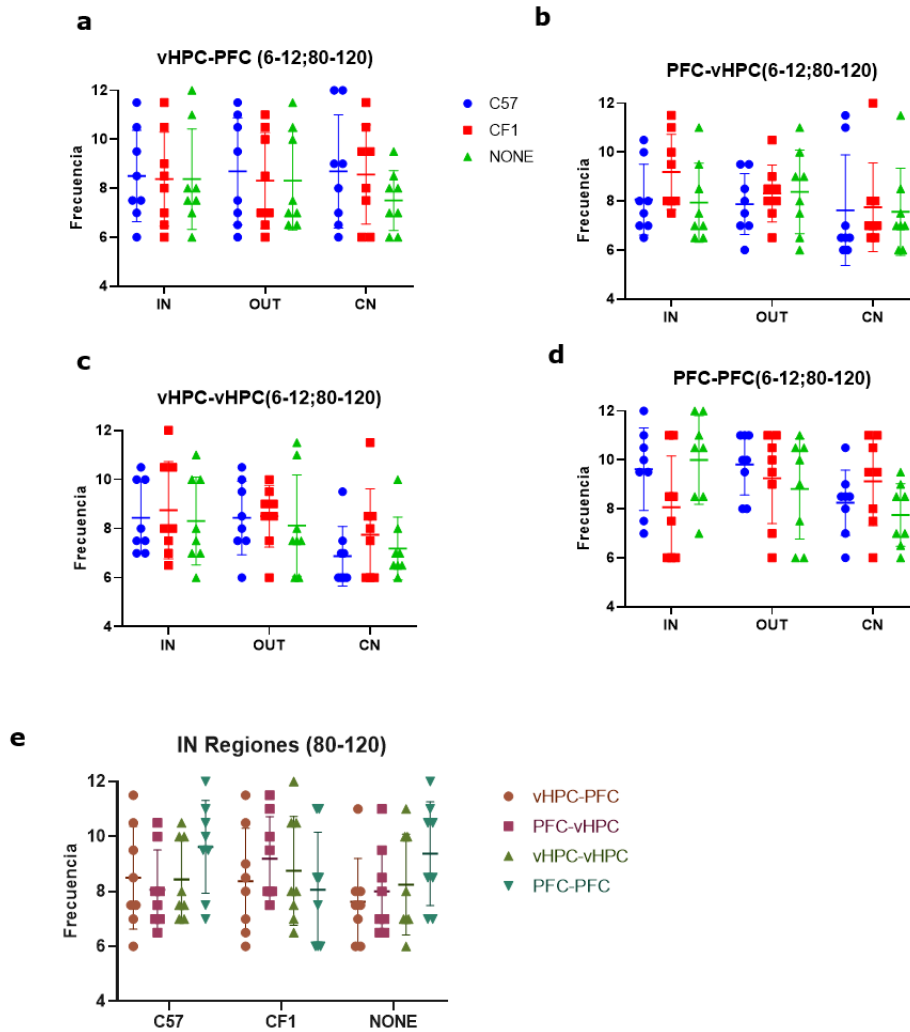


Figura 20: PF modulador banda Theta sobre frecuencias de gamma alto. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none **(a)** vHPC-PFC **(b)** PFC-vHPC **(c)** vHPC-vHPC **(d)** PFC-PFC. **(e)** Comparación de PF por regiones en la zona IN. No se detectaron resultados significativos. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

Análisis Theta modulando gamma bajo (40-80Hz)

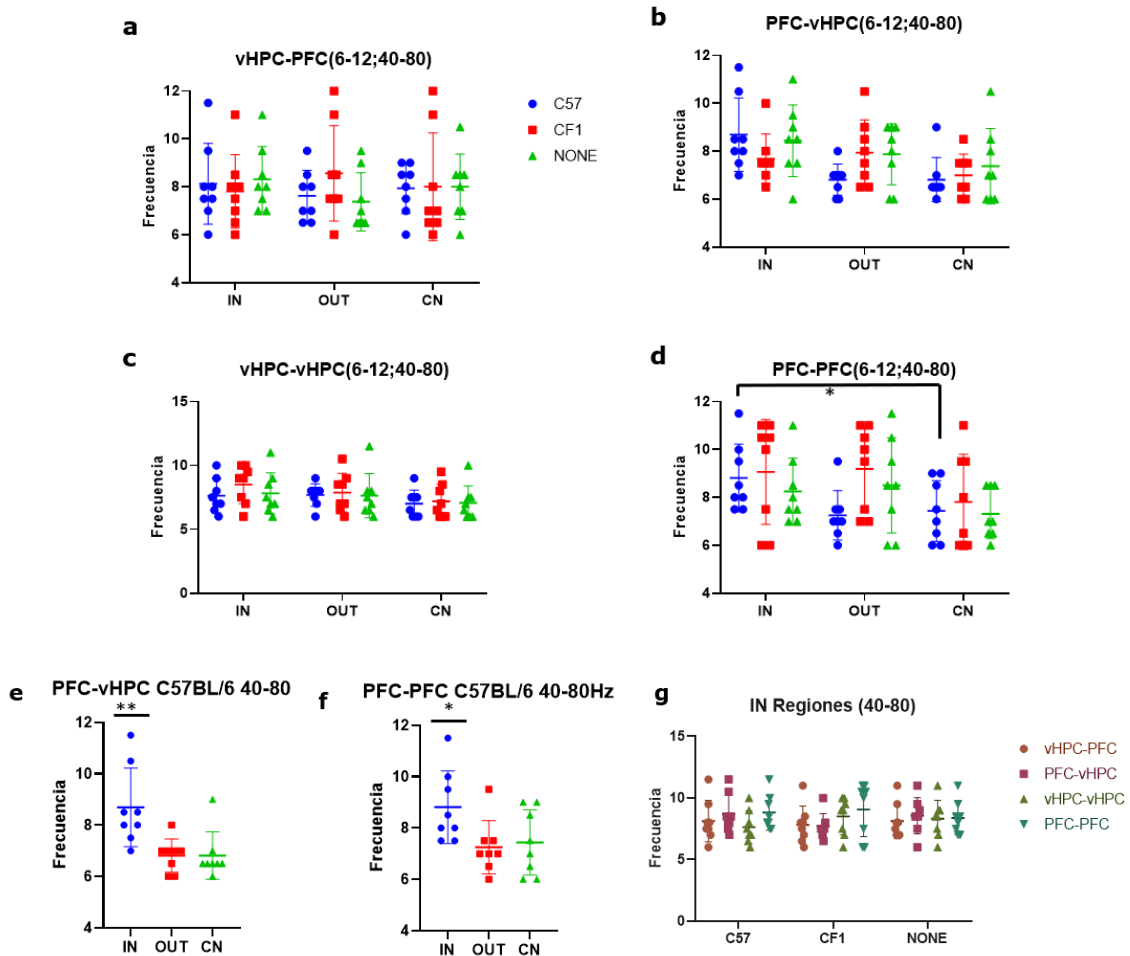


Figura 21: PF modulador banda Theta sobre frecuencias de gamma bajo. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC **(b)** PFC-vHPC **(c)** vHPC-vHPC **(d)** PFC-PFC revela resultados significativos en CF1 (* $p=0,0408$, two way anova), **(e)** PFC-vHPC (Tukey's multiple comparisons test, IN vs OUT ** $P=0,0071$ para IN vs CN e IN y OUT) **(f)** hubo aumento de frecuencia en theta moduladora de gamma bajo intra PFC en interacción con C57BL/6 (* $P=0.0408$, one way anova). **(g)** Comparación de PF por regiones en la zona IN. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

Análisis Theta modulando beta (20-40Hz)

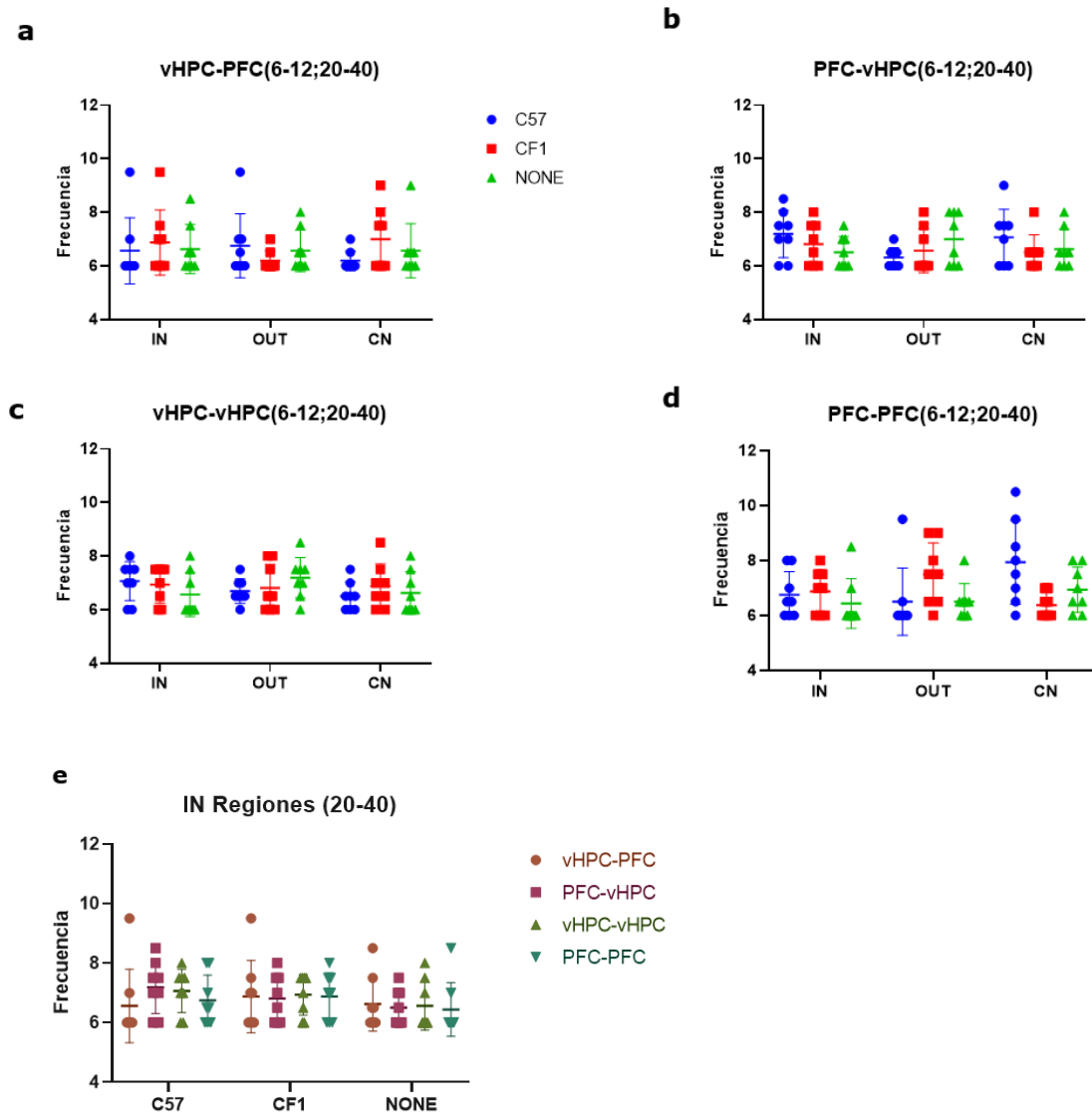


Figura 22: PF modulador banda Theta sobre frecuencias beta. Azul: C57BL/6, rojo: CF-1, verde: none. **(a)** vHPC-PFC **(b)** PFC-vHPC **(c)** vHPC-vHPC **(d)** PFC-PFC. **(e)** Comparación de PF por regiones en la zona IN. No se detectaron resultados significativos. Café: vHPC-PFC, tinto: PFC-vHPC, verde claro: vHPC-vHPC, verde oscuro: PFC-PFC.

Siguiendo los resultados obtenidos en los análisis globales (20-120Hz) (Fig 11), hubo una tendencia a frecuencias altas intra hipocampales durante interacciones sociales,

en especial en gamma bajo (Fig 21f, e y f). Interesantemente, a diferencia de análisis globales, gamma bajo mostró una tendencia a altas frecuencias moduladoras inter regionales PFC-vHPC (Fig 21e), durante la interacción con C57BL/6 (Tukey's multiple comparisons test, IN vs OUT $**P=0,0071$ para IN vs CN e IN y OUT). Tal tendencia a frecuencias theta altas durante interacción con C57BL/6 también se presentó de manera intra PFC (Fig 21f) ($*P= 0.0408$, one way anova).

Puesto que el análisis PAC en las distintas frecuencias de AF siempre posee el mismo rango de frecuencias Theta, se realizó un análisis comparativo de los diferentes PF dependiendo de las frecuencias Gamma alto, Gamma bajo y Beta (Figura 23). En general, frecuencias bajas de theta modulan a beta, mientras que en gamma alto y bajo los resultados fueron variados (Figura 23).

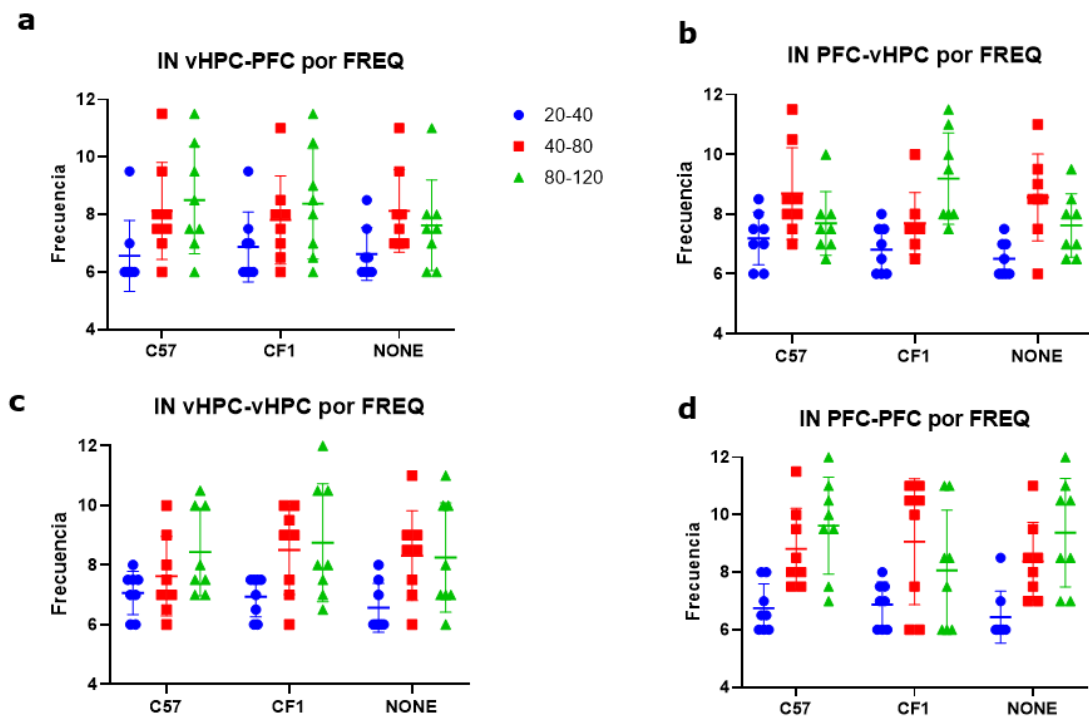


Figura 23: Comparación PF por frecuencias de AF en zonas IN. Azul: Beta, rojo: gamma bajo, verde: gamma alto. **(a)** vHPC-PFC en zona IN **(b)** PFC-vHPC en zona IN **(c)** vHPC-vHPC en zona IN **(d)** PFC-PFC en zona IN.

CAPITULO V: DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.

En el presente estudio de análisis PAC se encontraron actividades dinámicas frente a conductas sociales, en donde hubo un aumento en la frecuencia moduladora theta en zonas de interacción social en análisis intra hipocampales, intra prefrontales y PFC-vHPC sobre frecuencias gamma alta y baja (80-120Hz y 40-80Hz respectivamente).

Cabe destacar que el análisis PAC se fundamenta en la selección de frecuencias de estudio, puesto que la subdivisión de frecuencias AF podría llevarse a cabo en diferentes parámetros, dando posiblemente diferentes resultados puesto que cada comodulograma es una medición individual. En general, las coordenadas AF se presenta de manera dispersa en el eje de frecuencias (Figuras 16-19). Esto a excepción de las frecuencias AF en gamma bajo, donde sorprendentemente fueron altas y con poca varianza en zonas IN y OUT con respecto a CN (Figura 18e).

MI

Uno de los resultados más significativos fue la gran varianza de valores MI en la zona CN en la mayoría de resultados (Figuras 9, 13-15). Esta tendencia podría ser debido a la naturaleza de MI, puesto que el cálculo de tal parámetro se basa en una adaptación de la divergencia KL, siendo esta la distancia entre dos probabilidades (84)(41). Tales probabilidades son *bins* seleccionados de amplitud de una frecuencia alta obtenida por la magnitud extraída a través de HT (Fig 5c) entre una distribución de magnitud homogénea y la distribución de magnitud obtenida por el registro. Puesto que tal distancia mide la distribución de la probabilidad de magnitud registrada con una uniforme (es decir, una oscilación alta que no posee cambios de magnitud de su envolvente), el tiempo de registro influiría enormemente en el resultado (41), esto es secundado con al poco tiempo pasado en la zona CN (Fig 6e) comparado con la zona IN (Fig 6c). Sin embargo, esta propuesta no explica satisfactoriamente que este tipo de resultados en CN de valores MI solo se presentaron en análisis PAC inter regionales (Fig 9a y b), sugiriendo una asociación conductual diferente a la social (46), tal vez espacial o exploratoria (33).

Otra correlación de MI con interacciones sociales fue en la banda beta, en donde hubo valores de MI significativamente bajos en interacciones no sociales versus interacciones sociales intra HPC (15f), sugiriendo integración de información de inputs de la subcapa CA3 (79). Sin embargo, todos los análisis de inputs externos modulando la actividad PAC en el hipocampo han sido en el eje dorsal (86) (87), dadas las diferencias entre el eje dorsal y ventral del HPC (88), no se descarta que tal influencia haya sido por otros inputs (89).

Tal bajo valor de MI en comparación con interacción también fue detectado intra PFC, específicamente durante interacción con CF1 (Fig 15i) en frecuencias beta, pero no en gamma alta y baja (Fig 13d y 14d), indicando que la actividad PAC intra PFC durante interacción social con CF1 fue exclusivamente con frecuencias gamma alta y baja (Fig 18e).

Con respecto a los valores MI inter regionales, siempre hubo una tendencia a ser un valor más grande en la zona CN.

En general, MI resulto más grande y diverso en actividad intra regional que inter regional (Figura 9e), esto no parece ser un resultado único para estas dos regiones (89).

PF

Análisis comparativos con respecto a la frecuencia theta moduladora frente a las diferentes interacciones sociales demostraron un cambio de frecuencia moduladora en zonas de interacción social, en donde zonas de interacción social mostraron frecuencias theta más altas (Fig 11 f,g,h y Fig Fig 21e, f). Este tipo de estados PAC a ciertas frecuencias dentro de la banda theta han sido reportadas en investigaciones de memoria de trabajo en humanos (44), y en ratas (90). Tales cambios de *framework* de fase han sido teorizados en base a la presencia de diferentes frecuencias que componen Theta (91). Los resultados de la presente tesis soportan la idea de que la banda Theta hipocampal se compone por diferentes fases de frecuencias funcionalmente dinámicas que reclutan grupos neuronales de manera variada y que la frecuencia moduladora de theta presenta un marco temporal de integración importante en la actividad cerebral coordinada (86) (90) (92) (93) (94).

Una posible explicación para la tendencia a frecuencias theta altas frente a una interacción social es el mecanismo de ventanas temporales de integración de la oscilación theta sobre ciclos gamma, es decir, una codificación theta-gamma en la cual una frecuencia baja presenta una fase más amplia, conteniendo en sí mayor número de ciclos gamma (95) (96) (97).

En un estudio de registro de actividad hipocampal en humanos, Axmacher y colaboradores (44) demostraron cambios de frecuencias moduladoras theta, en donde la frecuencia moduladora decrecía a frecuencias theta bajas al aumentar la carga de memoria de trabajo (representar y mantener un mayor número de *items* al mismo tiempo). Secundando esto, Vosskuhl y colaboradores (95) demostraron que mediante estimulación transcraneal magnética de ritmos theta bajos un aumento de rendimiento en un test de memoria a corto plazo solo para frecuencias de estimulación theta bajo (4hz) y no para frecuencias theta más altas (7Hz). Esto sugiere que cambios en la frecuencia de theta moduladora influye en la actividad cognitiva.

Diferentes oscilaciones de theta representando diferentes periodos de integración de gamma no se presenta únicamente en el HPC. Lizarazu y colaboradores (45) demostraron mediante magnetoencefalografía en regiones auditivas durante un test de velocidad de discursos una reducción de la frecuencia theta moduladora directamente proporcional a la velocidad de información en un discurso, es decir, que mientras más rápido el discurso que escuchaba el individuo, más rápida era la frecuencia theta moduladora.

Tanto la disminución de frecuencia theta en memoria de trabajo dependiente de la cantidad de contenido como el aumento de frecuencia theta durante integración de información en discursos rápidos y el aumento de frecuencia theta durante interacciones sociales podría significar que la banda moduladora en PAC cumple un rol fundamental en la codificación de integración contenido-temporal, donde información es integrada a diferentes frecuencias de theta, siendo las frecuencias theta bajas capaces de integrar más ítems en procesamiento cognitivo, mientras que frecuencias rápidas servirían como integración rápida de información.

Un ejemplo diferentes métodos de integración temporal son las diferentes oscilaciones gamma en análisis de registros LFP simultáneos CA1 con la Corteza entorrinal medial (MEC, siglas en inglés) y de CA1 con CA3 de HPC dorsal, en donde gamma alto es asociado a inputs de MEC sobre CA1, mientras que gamma bajo en CA1 está asociado a inputs de regiones CA3, esto fue identificado mediante análisis de *phase-power*

coupling y coherencia (86). Debido a las diferencias funcionales entre el HPC ventral y dorsal (61), tales flujos de integración temporales encontrados en dHPC no podrían ser trasladados a vHPC sin estudios previos. Un posible candidato en la codificación phase-gama en vHPC es la amígdala, en donde estudios PAC demuestran actividad PAC entre estas dos regiones de theta sobre gamma alto (89). Otro candidato para integración es el bulbo olfatorio, el cual presenta relación anatómica (98) y funcional con vHPC, donde registros de LFP revelan coherencia del bulbo olfatorio con vHPC durante integración de señales olfatorias asociado a oscilaciones theta (99). Estas rutas putativas podrían ser analizadas en futuras investigaciones, siendo la presente tesis la primera bibliografía de análisis PAC en vHPC. Además, un estudio PAC durante un test de reconocimiento social podría dar mayor información sobre tal dinámica funcional de la frecuencia moduladora intra vHPC (17).

El aumento de frecuencia theta moduladora durante interacciones sociales también fue detectado intra PFC en gamma bajo (Fig 21f). Estudios PAC indican PFC demuestran cambios en la frecuencia moduladora en PAC, en donde secreción de dopamina disminuye la frecuencia de la banda moduladora (42). Sin embargo, no existe bibliografía reportando aumento de frecuencia moduladora en PFC en tareas específicas.

De todos los análisis comparativos, la única instancia donde hubo un aumento de frecuencia moduladora frente a una interacción social fue de theta PFC a gamma bajo en vHPC específicamente durante interacción con C57BL/6 (Fig 21a), sugiriendo algún tipo control retroalimentador de PFC a vHPC dependiente de interacción social con individuos de la misma especie.

Todos los resultados en PAC fueron analizados subdividiendo la zona del test para así generar un marco de comparación entre la interacción social (46), sin embargo, estudios PAC a tiempo real indican cambios en milisegundos con respecto a los ejes AF y PF (100). Un análisis a tiempo real con divisiones conductuales podría fundamentar de mejor manera cambios de frecuencias moduladoras dependiendo de la interacción social (8). Los resultados de la presente tesis podrían indicar un cambio de las frecuencias moduladoras relacionado a conductas sociales.

Conclusiones

Esta tesis concluye que existen posibles cambios dependientes de interacción social intrarregionales en vHPC y PFC, como también inter regionales PFC-vHPC en donde las frecuencias de la oscilación theta moduladora tienden a aumentar durante la interacción social. Esto sugiere que tanto vHPC como PFC son reclutados funcionalmente durante la interacción social.

Estudios sobre paradigmas que involucran rapidez de integración de formación ayudarían entender si la frecuencia theta está implicada en procesamiento de información a diferentes escalas, como también estudios PAC en ventanas temporales más rápidas indicarían con mejor precisión si este es un cambio de integración en conductas sociales, como por ejemplo la conducta olfatoria frente a señales sociales en cambios menores a de 200ms dados los datos obtenidos por Tort 2008 y colaboradores (100).

La presente tesis proyecta que tales marcos dinámicos temporales en theta son cruciales para la cognición social, y el posible detrimento de PAC como una causa en el desarrollo de enfermedades mentales neurodegenerativas.

Bibliografía.

- 1- Pinker S. Colloquium paper: the cognitive niche: coevolution of intelligence, sociality, and language. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2010;107 Suppl 2(supplement_2):8993–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0914630107>
- 2- Barton RA, Dunbar RIM. Evolution of the social brain. En: Whiten A, Byrne RW, editores. Machiavellian Intelligence II. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 240–63.
- 3- Poulin-Dubois D. Theory of mind development: State of the science and future directions. Prog Brain Res [Internet]. 2020;254:141–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.021>
- 4- Voelkl B. The evolution of generalized reciprocity in social interaction networks. Theor Popul Biol [Internet]. 2015;104:17–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tpb.2015.06.005>
- 5- Beer JS, Ochsner KN. Social cognition: A multi level analysis. Brain Res [Internet]. 2006;1079(1):98–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>
- 6- Pignatelli M, Beyeler A. Valence coding in amygdala circuits. Curr Opin Behav Sci [Internet]. 2019;26:97–106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.10.010>
- 7- Chen PB, Hu RK, Wu YE, Pan L, Huang S, Micevych PE, et al. Sexually dimorphic control of parenting behavior by the medial amygdala. Cell [Internet]. 2019;176(5):1206–1221.e18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.024>
- 8- Kingsbury L, Huang S, Wang J, Gu K, Golshani P, Wu YE, et al. Correlated neural activity and encoding of behavior across brains of socially interacting animals. Cell [Internet]. 2019;178(2):429–446.e16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.022>
- 9- LeDoux J. Rethinking the emotional brain. Neuron [Internet]. 2012;73(4):653–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.004>
- 10- Li Y, Mathis A, Grewe BF, Osterhout JA, Ahanonu B, Schnitzer MJ, et al. Neuronal representation of social information in the medial amygdala of awake behaving mice. Cell [Internet]. 2017;171(5):1176–1190.e17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.015>
- 11- Fuster JM. The cognit: A network model of cortical representation. Int J Psychophysiol [Internet]. 2006;60(2):125–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.12.015>
- 12- Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. Neuron [Internet]. 2004;44(1):109–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.028>

- 13- Tolman EC. There is more than one kind of learning. *Psychol Rev* [Internet]. 1949;56(3):144–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/h0055304>
- 14- Dunbar RIM. Coevolution of neocortical size, group size and language in humans. *Behav Brain Sci* [Internet]. 1993;16(4):681–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s0140525x00032325>
- 15- Tavares RM, Mendelsohn A, Grossman Y, Williams CH, Shapiro M, Trope Y, et al. A map for social navigation in the human brain. *Neuron* [Internet]. 2015;87(1):231–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.011>
- 16- Stevenson EL, Caldwell HK. Lesions to the CA2 region of the hippocampus impair social memory in mice. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2014;40(9):3294–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.12689>
- 17- Kogan JH, Frankland PW, Silva AJ. Long-term memory underlying hippocampus-dependent social recognition in mice. *Hippocampus* [Internet]. 2000;10(1):47–56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(2000\)10:1<47::AID-HIPO5>3.0.CO;2-618- Davidson 2012](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:1<47::AID-HIPO5>3.0.CO;2-618- Davidson 2012)
- 19- Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012;11(2):141–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3628>.
- 20- Negrón-Oyarzo I, Aboitiz F, Fuentealba P. Impaired functional connectivity in the prefrontal cortex: A mechanism for chronic stress-induced neuropsychiatric disorders. *Neural Plast* [Internet]. 2016;2016:7539065. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7539065>
- 21- Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2010;626(1):83–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.08.046>
- 22- Phd; Ruth O. A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders Amit Etkin, MD. Anett Gyurak.
- 23- Uylings HBM, Groenewegen HJ, Kolb B. Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* [Internet]. 2003;146(1–2):3–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2003.09.028>
- 24- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2001;24(1):167–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- 25- Wang JX, Cohen NJ, Voss JL. Covert rapid action-memory simulation (CRAMS): a hypothesis of hippocampal-prefrontal interactions for adaptive behavior. *Neurobiol Learn Mem* [Internet]. 2015;117:22–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2014.04.003>
- 26- Laurita AC, Nathan Spreng R. The Hippocampus and Social Cognition. En: *The Hippocampus from Cells to Systems*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 537–58.

- 27- Bicks LK, Koike H, Akbarian S, Morishita H. Prefrontal Cortex and Social Cognition in Mouse and Man. *Front Psychol* [Internet]. 2015;6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- 28- Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014;8:74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>
- 29- Fernández M, Mollinedo-Gajate I, Peñagarikano O. Neural circuits for social cognition: Implications for autism. *Neuroscience* [Internet]. 2018;370:148–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.013>
- 30- Jones CRG, Simonoff E, Baird G, Pickles A, Marsden AJS, Tregay J, et al. The association between theory of mind, executive function, and the symptoms of autism spectrum disorder. *Autism Res* [Internet]. 2018;11(1):95–109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.1873>
- 31- Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* [Internet]. 1999;122(5):883–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.5.883>
- 32- Negrón-Oyarzo I, Espinosa N, Aguilar-Rivera M, Fuenzalida M, Aboitiz F, Fuentealba P. Coordinated prefrontal–hippocampal activity and navigation strategy-related prefrontal firing during spatial memory formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018;115(27):7123–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1720117115>
- 33- Jacinto LR, Cerqueira JJ, Sousa N. Patterns of theta activity in limbic anxiety circuit preceding exploratory behavior in approach-avoidance conflict. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2016;10:171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00171>
- 34- Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* [Internet]. 2005;46(1):141–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.028>
- 35- Igarashi KM. Plasticity in oscillatory coupling between hippocampus and cortex. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2015;35:163–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2015.09.005>
- 36- Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, Tierney PL, Gioanni Y, Battaglia FP, et al. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron* [Internet]. 2010;66(6):921–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.013>
- 37-Schneider M, Dann B, Sheshadri S, Scherberger H, Vinck M. A general theory of coherence between brain areas [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.17.156190>
- 38-Adhikari A, Topiwala MA, Gordon JA. Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron* [Internet]. 2010;65(2):257–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.002>

- 39- Liu T, Bai W, Xia M, Tian X. Directional hippocampal-prefrontal interactions during working memory. *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;338:1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.003>
- 40- Buzsáki G, Wang X-J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2012;35(1):203-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
- 41- Tort ABL, Komorowski R, Eichenbaum H, Kopell N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J Neurophysiol* [Internet]. 2010;104(2):1195–210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00106.2010>
- 42- Andino-Pavlovsky V, Souza AC, Scheffer-Teixeira R, Tort ABL, Etchenique R, Ribeiro S. Dopamine modulates delta-gamma phase-amplitude coupling in the prefrontal cortex
- 43- Makino Y, Polygalov D, Bolaños F, Benucci A, McHugh TJ. Physiological signature of memory age in the prefrontal-hippocampal circuit. *Cell Rep* [Internet]. 2019;29(12):3835-3846.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.075>
- 44- Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107(7):3228–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0911531107>
- 45- Lizarazu M, Lallier M, Molinaro N. Phase–amplitude coupling between theta and gamma oscillations adapts to speech rate. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2019;1453(1):140–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14099>
- 46- Golden SA, Covington HE 3rd, Berton O, Russo SJ. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nat Protoc* [Internet]. 2011;6(8):1183–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nprot.2011.361>
- 47- Fuster JM. The prefrontal cortex—an update. *Neuron* [Internet]. 2001;30(2):319–33. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00285-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00285-9)
- 48- Dunbar RIM. The social brain hypothesis and its implications for social evolution. *Ann Hum Biol* [Internet]. 2009;36(5):562–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/03014460902960289>
- 49- Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2012;16(11):559–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.006>
- 50- Timbie C, Barbas H. Pathways for emotions: Specializations in the amygdalar, mediodorsal thalamic, and posterior orbitofrontal network. *J Neurosci* [Internet]. 2015;35(34):11976–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2157-15.2015>
- 51- Simerly RB. Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. *Behav Brain Res* [Internet]. 1998;92(2):195–203. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00191-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00191-5)

- 52- Li Y, Mathis A, Grewe BF, Osterhout JA, Ahanonu B, Schnitzer MJ, et al. Neuronal representation of social information in the medial amygdala of awake behaving mice. *Cell* [Internet]. 2017;171(5):1176-1190.e17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.015>
- 53- Ebert A, Brüne M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2018;35:375-88. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/7854_2017_21
- 54- Felix-Ortiz AC, Burgos-Robles A, Bhagat ND, Leppla CA, Tye KM. Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* [Internet]. 2016;321:197-209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.041>
- 55- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008;1124(1):1-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- 56- Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, editores. *The Hippocampus Book*. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Oxford University Press; 2006.
- 57- Zeithamova D, Schlichting ML, Preston AR. The hippocampus and inferential reasoning: building memories to navigate future decisions. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012;6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2012.00070>
- 58- Squire LR, Zola-Morgan J. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2011;34(1):259-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113720>
- 59- Moita MAP, Rosis S, Zhou Y, LeDoux JE, Blair HT. Hippocampal place cells acquire location-specific responses to the conditioned stimulus during auditory fear conditioning. *Neuron* [Internet]. 2003;37(3):485-97. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00033-350- Viscontas 2016](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00033-350- Viscontas 2016)
- 60- Davachi L, Wagner AD. Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol* [Internet]. 2002;88(2):982-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.2002.88.2.982>
- 61- Okuyama T, Kitamura T, Roy DS, Itohara S, Tonegawa S. Ventral CA1 neurons store social memory. *Science* [Internet]. 2016;353(6307):1536-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf7003>
- 62- Fanselow MS, Dong H-W. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* [Internet]. 2010;65(1):7-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- 63- Smith CN, Jeneson A, Frascino JC, Kirwan CB, Hopkins RO, Squire LR. When recognition memory is independent of hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014;111(27):9935-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1409878111>
- 64- FeldmanHall O, Montez DF, Phelps EA, Davachi L, Murty VP. Hippocampus guides adaptive learning during dynamic social interactions. *J Neurosci* [Internet].

2021;41(6):1340–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0873-20.2020>

65- Kane MJ, Engle RW. Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J Exp Psychol Gen* [Internet]. 2003;132(1):47–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/0096-3445.132.1.47>

66- Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* [Internet]. 2013;64(1):135–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

67- Heflin LH, Laluz V, Jang J, Ketelle R, Miller BL, Kramer JH. Let's inhibit our excitement: the relationships between Stroop, behavioral disinhibition, and the frontal lobes. *Neuropsychology* [Internet]. 2011;25(5):655–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/a0023863>

68- Madjar N, Chubarov E, Zalsman G, Weiser M, Shoval G. Social skills, executive functioning and social engagement. *Schizophr Res Cogn* [Internet]. 2019;17(100137):100137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scog.2019.100137>

69- Hiser J, Koenigs M. The multifaceted role of the ventromedial prefrontal cortex in emotion, decision making, social cognition, and psychopathology. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;83(8):638–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>

70- Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* [Internet]. 2004;9(4):258–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852900009196>

71- Preston AR, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr Biol* [Internet]. 2013;23(17):R764–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>

72- Sun Q, Li X, Li A, Zhang J, Ding Z, Gong H, et al. Ventral hippocampal-prefrontal interaction affects social behavior via parvalbumin positive neurons in the medial prefrontal cortex. *iScience* [Internet]. 2020;23(3):100894. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2020.100894>

73- Rubin RD, Watson PD, Duff MC, Cohen NJ. The role of the hippocampus in flexible cognition and social behavior. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014;8:742. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00742>

74- Croft KE, Duff MC, Kovach CK, Anderson SW, Adolphs R, Tranel D. Detestable or marvelous? Neuroanatomical correlates of character judgments. *Neuropsychologia* [Internet]. 2010;48(6):1789–801. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.001>

75- Buzsáki G. *Rhythms of the brain*. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Oxford University Press; 2006.

76- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2012;13(6):407–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3241>

- 77- Pesaran B, Vinck M, Einevoll GT, Sirota A, Fries P, Siegel M, et al. Investigating large-scale brain dynamics using field potential recordings: analysis and interpretation. *Nat Neurosci* [Internet]. 2018;21(7):903–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-018-0171-8>
- 78- Sakurai Y. How do cell assemblies encode information in the brain? *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 1999;23(6):785–96. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-7634\(99\)00017-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-7634(99)00017-2)
- 79- Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease György Buzsáki. MD, PhD; Brendon O. Watson, MD, PhD;
- 80- Bowyer SM. Coherence a measure of the brain networks: past and present. *Neuropsychiatr Electrophysiol* [Internet]. 2016;2(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40810-015-0015-7>
- 81- Fries P. Rhythms for cognition: Communication through coherence. *Neuron* [Internet]. 2015;88(1):220–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- 82- Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2007;11(7):267–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.003>
- 83- Hyman JM, Zilli EA, Paley AM, Hasselmo ME. Medial prefrontal cortex cells show dynamic modulation with the hippocampal theta rhythm dependent on behavior. *Hippocampus* [Internet]. 2005;15(6):739–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20106>
- 84- Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2010;14(11):506–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2010.09.001>
- 85- Bagot RC, Parise EM, Peña CJ, Zhang H-X, Maze I, Chaudhury D, et al. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. *Nat Commun* [Internet]. 2015;6(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8062>
- 86- Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, et al. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* [Internet]. 2009;462(7271):353–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature08573>
- 87-Schomburg EW, Fernández-Ruiz A, Mizuseki K, Berényi A, Anastassiou CA, Koch C, et al. Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron* [Internet]. 2014;84(2):470–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.051>
- 88-Moser MB, Moser EI. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* [Internet]. 1998;8(6):608–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<608::AID-HIPO3>3.0.CO;2-7)

- 89- Zheng J, Anderson KL, Leal SL, Shestyuk A, Gulsen G, Mnatsakanyan L, et al. Amygdala-hippocampal dynamics during salient information processing. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):14413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14413>
- 90- Zhang L, Lee J, Rozell C, Singer AC. Sub-second dynamics of theta-gamma coupling in hippocampal CA1. *Elife* [Internet]. 2019;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.44320>
- 91- López-Madróna VJ, Pérez-Montoyo E, Álvarez-Salvado E, Moratal D, Herreras O, Pereda E, et al. Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *Elife* [Internet]. 2020;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.57313>
- 92- Montgomery SM, Betancur MI, Buzsáki G. Behavior-dependent coordination of multiple theta dipoles in the hippocampus. *J Neurosci* [Internet]. 2009;29(5):1381–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4339-08.2009>
- 93- Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol* [Internet]. 2018;16(3):e2005348. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.2005348>
- 94- Onslow ACE, Jones MW, Bogacz R. A canonical circuit for generating phase-amplitude coupling. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(8):e102591. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0102591>
- 95- Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015;9:257. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2015.00257>
- 96- Lisman JE, Jensen O. The θ - γ neural code. *Neuron* [Internet]. 2013;77(6):1002–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>
- 97- Abubaker M, Al Qasem W, Kvařňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front Psychol* [Internet]. 2021;12:756661. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2021.756661>
- 98- de la Rosa-Prieto C, Ubeda-Banon I, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, Saiz-Sanchez D, Insausti R, et al. Subicular and CA1 hippocampal projections to the accessory olfactory bulb. *Hippocampus* [Internet]. 2009;19(2):124–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20495>
- 99- Gourévitch B, Kay LM, Martin C. Directional coupling from the olfactory bulb to the hippocampus during a go/no-go odor discrimination task. *J Neurophysiol* [Internet]. 2010;103(5):2633–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.01075.2009>
- 100- Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A*

[Internet]. 2008;105(51):20517-22.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0810524105>

Available

from: