

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE BUENOS AIRES

BIOINGENIERÍA

16.30 - Proyecto Final de Carrera

**Identificación de marcadores neurales de aprendizaje motor  
durante la vigilia en señales electroencefalográficas**

Autor

Matías Nicolás Zazzali

Tutores

Dra. Valeria Della-Maggiore

Dr. Agustín Solano

Colaborador

Dr. Luis Riquelme

Buenos Aires, Junio de 2023

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Índice .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>Resumen .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1. Introducción .....</b>                                  | <b>6</b>  |
| 1.1. Sistemas de Memoria .....                                | 6         |
| 1.2. Aprendizaje Motor .....                                  | 7         |
| 1.2.1. Aprendizaje de una Habilidad Motora .....              | 7         |
| 1.2.2. Adaptación Motora .....                                | 9         |
| 1.2.2.1. Paradigma de Adaptación Visuomotora .....            | 9         |
| 1.3. Consolidación de memorias .....                          | 12        |
| 1.3.1. Memorias de adaptación motora .....                    | 12        |
| 1.3.2. El tiempo entre ensayos – consolidación temprana ..... | 13        |
| 1.4. Las oscilaciones Beta en el sistema motor .....          | 14        |
| 1.4.1. Desincronización Beta durante el movimiento .....      | 15        |
| 1.4.2. Sincronización Beta posterior al movimiento .....      | 15        |
| 1.4.3. La banda Beta en el aprendizaje motor .....            | 16        |
| <b>2. Objetivos .....</b>                                     | <b>17</b> |
| 2.1. Objetivo General .....                                   | 17        |
| 2.2. Objetivos Específicos .....                              | 17        |
| <b>3. Hipótesis .....</b>                                     | <b>18</b> |
| <b>4. Metodología .....</b>                                   | <b>18</b> |
| 4.1. Participantes .....                                      | 18        |
| 4.2. Paradigma experimental .....                             | 18        |
| 4.3. Diseño experimental .....                                | 20        |
| 4.4. Adquisición EEG .....                                    | 21        |
| 4.5. Procesamiento de datos .....                             | 22        |
| 4.5.1. Preprocesamiento .....                                 | 22        |
| 4.5.1.1. Edición y Organización BIDS .....                    | 22        |
| 4.5.1.2. Referencia .....                                     | 23        |
| 4.5.1.3. Filtros .....  | 23        |
| 4.5.1.4. Epoching .....                                       | 24        |
| 4.5.1.5. Eliminación épocas .....                             | 24        |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.5.1.6. ICA.....  | 25        |
| 4.5.1.7. Eliminación épocas.....   | 26        |
| 4.5.2. Análisis Tiempo Frecuencia.....   | 28        |
| 4.5.2.1. Implementación.....   | 30        |
| 4.5.2.2. Normalización respecto al Baseline.....   | 30        |
| 4.5.2.3. Promedio.....   | 30        |
| 4.6. Análisis de datos.....  | 31        |
| 4.6.1. Comportamiento.....   | 31        |
| 4.6.1.1. Curva de aprendizaje.....   | 31        |
| 4.6.1.2. Retención.....  | 31        |
| 4.6.1.3. Análisis estadístico.....   | 31        |
| 4.6.2. Señal de EEG.....   | 32        |
| 4.6.2.1. Efecto global de la AM.....   | 32        |
| 4.6.2.2. La potencia Beta.....   | 32        |
| 4.6.2.3. Dinámica de la potencia Beta en la sesión de aprendizaje.....                                   | 32        |
| 4.6.2.4. Efecto de la Interferencia Anterógrada.....   | 33        |
| 4.6.2.5. Análisis estadístico.....   | 34        |
| <b>5. Resultados.....</b>  | <b>36</b> |
| 5.1. Grupo No Interferido.....   | 36        |
| 5.1.1. Resultados comportamentales.....  | 36        |
| 5.1.2. La potencia de la banda Beta aumenta durante la adaptación motora.....                            | 37        |
| 5.1.3. Intervalo temporal de la modulación Beta.....   | 39        |
| 5.1.4. Curso temporal de la modulación Beta en la sesión de aprendizaje.....                             | 40        |
| 5.2. Grupo Interferido.....  | 41        |
| 5.2.1. Resultados comportamentales.....  | 41        |
| 5.2.2. La banda Beta también se ve modulada en condición de Interferencia Anterógrada.....               | 42        |
| 5.2.3. Curso temporal de la modulación Beta en condición de Interferencia Anterógrada.....               | 43        |
| 5.2.4. El tamaño del efecto en la modulación Beta parece ser mayor en la condición de interferencia..... | 44        |
| 5.3. Localización de la modulación.....  | 46        |
| <b>6. Discusión.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>7. Limitaciones.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>8. Conclusión.....</b>  | <b>49</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>9. Referencias.....</b>                        | <b>50</b> |
| <b>10. Anexo .....</b>                            | <b>66</b> |
| 10.1. Algoritmo para la detección de eventos..... | 66        |
| 10.1.1. Detección de la Aparición del Target..... | 67        |
| 10.1.2. Detección del Fin del Feedback .....      | 67        |
| 10.1.3. Detección del Inicio del Movimiento ..... | 68        |
| 10.1.4. Resultado Final.....                      | 70        |
| 10.2. ICA.....                                    | 71        |
| 10.3. Localización de la modulación .....         | 72        |

## Resumen

El aprendizaje motor tiene una relevancia práctica enorme para músicos, atletas, entrenadores, pilotos y terapeutas físicos, entre muchos otros. Dentro del mundo de la investigación científica, existe un gran interés entre psicólogos experimentales y neurocientíficos por entender y explicar las bases que subyacen a este proceso. Los descubrimientos que surgen de estas investigaciones resultan de gran importancia tanto para lograr mejores planes de entrenamiento en el deporte y la música, como para crear programas de neurorehabilitación más eficientes. En particular, en este estudio buscamos identificar patrones de actividad neural en señales electroencefalográficas que actúen como posibles marcadores de un tipo de aprendizaje motor, conocido como adaptación motora (AM).

Para la realización de esta tesis se utilizaron datos previamente adquiridos como parte de un proyecto desarrollado en el Laboratorio de Fisiología de la Acción (LFA, Universidad de Buenos Aires). En el marco de dicho proyecto se realizó un experimento en el que los participantes realizaron una tarea de AM. La misma consistió en mover un cursor utilizando un joystick para alcanzar uno de ocho objetivos visuales presentados en la pantalla de una computadora, y en algún momento se enfrentaron a una perturbación angular aplicada sobre la dirección de movimiento del cursor. Los participantes fueron divididos en dos grupos: un grupo No Interferido, en el que realizaron una sesión de AM a una única perturbación, y un grupo Interferido, en el que realizaron un protocolo de interferencia anterógrada al adaptarse a dos perturbaciones opuestas separadas por un intervalo de 5 minutos. Durante la realización de las tareas, se registraron las señales de electroencefalografía (EEG) sobre la región sensoriomotora de todos los participantes.

Las señales de EEG fueron procesadas y analizadas utilizando diferentes librerías de Python y R. En primer lugar, todos los datos fueron reorganizados de acuerdo al estándar de organización de datos cerebrales BIDS para EEG. Posteriormente, se aplicaron técnicas de procesamiento de señales para aumentar la relación señal-ruido de los datos, entre las que se incluyeron: aplicación de filtros digitales, eliminación de artefactos mediante análisis de componentes independientes (ICA), inspección visual y umbralizado automático. Luego, las señales limpias fueron divididas en épocas relacionadas a eventos producidos durante la tarea de AM. Finalizado este preprocesamiento y con el objetivo de estudiar la actividad oscilatoria del EEG, las épocas fueron transformadas mediante su convolución con la señal Morlet Wavelet Compleja para obtener representaciones tiempo-frecuencia de las mismas. Por último, las comparaciones estadísticas se realizaron mediante pruebas de permutaciones basadas en clústeres (en el plano tiempo-frecuencia y en el dominio temporal).

Al analizar nuestros resultados, observamos un aumento de la potencia de la banda Beta en el intervalo posterior al movimiento a lo largo de la sesión de aprendizaje. Además, este incremento de potencia fue más pronunciado cuando la adaptación se vio afectada por la interferencia anterógrada. En base a hallazgos previos, el efecto observado podría reflejar un aumento en el costo energético necesario para estabilizar los cambios de la representación del modelo motor interno, suscitados por la adaptación motora, sin embargo, nuevos estudios son necesarios para confirmar esta hipótesis. En conclusión, en esta primera aproximación, encontramos que el aprendizaje de adaptación motora se corresponde con un incremento de la actividad oscilatoria de la banda Beta durante los intervalos entre movimientos.

# 1. Introducción

El aprendizaje motor tiene una relevancia práctica enorme para músicos, atletas, entrenadores, pilotos y terapeutas físicos, entre muchos otros. Desde un punto de vista cultural, existe en las personas una fascinación por la exhibición de habilidades motoras que posiblemente excede a la de cualquier otro tipo de entretenimiento. Por decir un ejemplo, más de mil millones de personas vieron a 22 hombres jugar con un objeto esférico en la final de la copa del mundo del 2022, con más de la mitad de la población mundial viendo el torneo en algún punto [1]. Desde una mirada científica, existe un gran interés entre psicólogos experimentales y neurocientíficos por entender y explicar las bases que subyacen al aprendizaje motor. Los resultados de estas investigaciones resultan de gran importancia no solo para lograr mejores planes de entrenamiento en el deporte y la música, sino también para crear programas de neurorehabilitación más eficientes [2].

En la presente tesis nos enfocamos en el proceso de aprendizaje y consolidación de un tipo particular de aprendizaje motor conocido como adaptación motora, durante la vigilia, con el objetivo de identificar posibles marcadores neurales del mismo. A modo introductorio se definirá el concepto de memoria y se describirán los distintos tipos de aprendizaje motor, así como los mecanismos asociados a la consolidación de memorias.

## 1.1. Sistemas de Memoria

Debido a que el cerebro adulto no es un órgano estático, sino que es susceptible de modificación plástica en su estructura y/o función, los procesos de aprendizaje permiten almacenar información que perdura en el tiempo. El sistema nervioso traduce esta información adquirida en modificaciones sinápticas de largo término que llevan a la formación de memorias. Se conoce como *codificación* al proceso que involucra la adquisición de nueva información y su transformación en trazas de memoria o engramas en el cerebro [3], [4]. A principios de los años 90s, Larry Squire propuso una clasificación de los sistemas de memoria de largo plazo, tal como se representa en la Figura 1 [5]. En base a estudios precursores que habían propuesto la existencia de sistemas de memoria [6], se identificaron dos tipos principales de memoria: memoria declarativa y no declarativa.

La memoria declarativa, también denominada explícita, se asocia a eventos definidos en tiempo y en espacio (memoria episódica), y a hechos y conceptos atemporales (memoria semántica) [7]. Este tipo de aprendizaje es rápido y depende de la conciencia para su codificación y evocación. Abundante evidencia sugiere que el hipocampo juega un rol clave en la adquisición y recuperación de este tipo de memoria [6], [8], [9], [10], [11], [12]. Se ha hipotetizado que el hipocampo participa en la codificación de eventos como asociaciones entre estímulos y el contexto, la codificación de episodios como secuencias de eventos, y en la vinculación entre episodios a partir de sus características comunes en redes relacionales. Además del hipocampo, la formación de memorias declarativas involucra también distintas cortezas asociadas como por ejemplo la corteza entorrinal, perirrinal y el giro hipocampal [12].

Por otro lado, las memorias no declarativas incluyen al priming, memoria de procedimientos (habilidades motoras y hábitos), condicionamiento clásico y operante, así como a las memorias no asociativas (habituación y sensibilización). En contraste con el declarativo, el aprendizaje no declarativo -también denominado implícito- no depende de la conciencia y es lento, es decir, depende de la intensidad y frecuencia del entrenamiento para su automatización y persistencia. A diferencia de la memoria

declarativa, se hipotetiza que la memoria no declarativa es adquirida y almacenada en redes corticales y subcorticales que no involucran al hipocampo [13], [14], [15], [10], [16]. Las memorias motoras se ubican normalmente dentro del grupo de las memorias no declarativas, en particular de las memorias de procedimiento. Es importante aclarar, sin embargo, que si bien esta teoría de clasificación de los sistemas de memoria ha sido aceptada y validada a través de los años, existen nuevas posturas que desafían las diferencias tan tajantes que se plantean entre los mismos e hipotetizan que, por el contrario, ambos sistemas comparten ciertas estructuras y procesos.

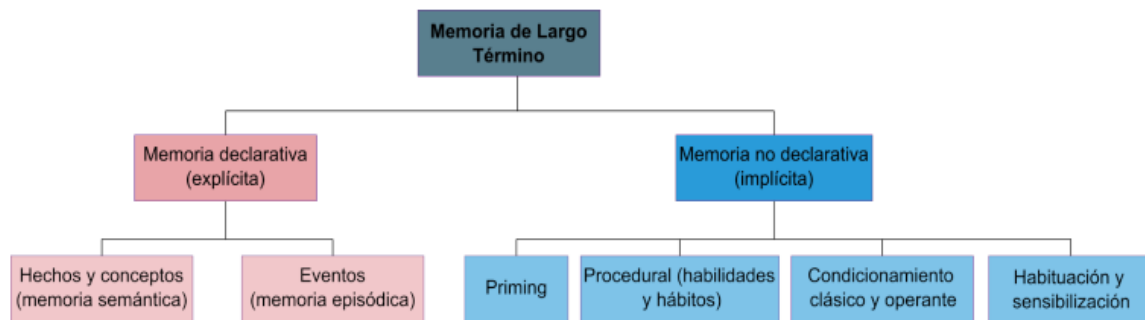


Figura 1. Taxonomía de las memorias de largo término. Tomada de [183]

## 1.2. Aprendizaje Motor

El término aprendizaje motor comprende y está definido por dos tipos de procesos [17]: la adquisición de nuevas habilidades y el mantenimiento de las habilidades ya aprendidas. El primero hace referencia al aprendizaje de habilidades motoras (AHM) [18] y el segundo, a la adaptación motora (AM). A continuación se describe en detalle cada uno de estos procesos y cómo se los estudia en el laboratorio.

### 1.2.1. Aprendizaje de una Habilidad Motora

En la vida cotidiana nos enfrentamos a situaciones en las que es necesario adquirir habilidades motoras que nos permitan manipular una herramienta, acertarle a un blanco, manejar un auto, o practicar un deporte. Muchas de estas habilidades requieren la realización de una secuencia ordenada de movimientos, lo que ha resultado de gran interés para el campo de las neurociencias. El aprendizaje de secuencias motoras (ASM) requiere que los movimientos - o acciones - individuales usualmente bien practicados se encadenen a través de la práctica con una velocidad y orden precisos. Etapas tempranas del ASM se caracterizan por una mejora en la precisión mientras que su automatización en etapas tardías se refleja en una mayor velocidad de ejecución.

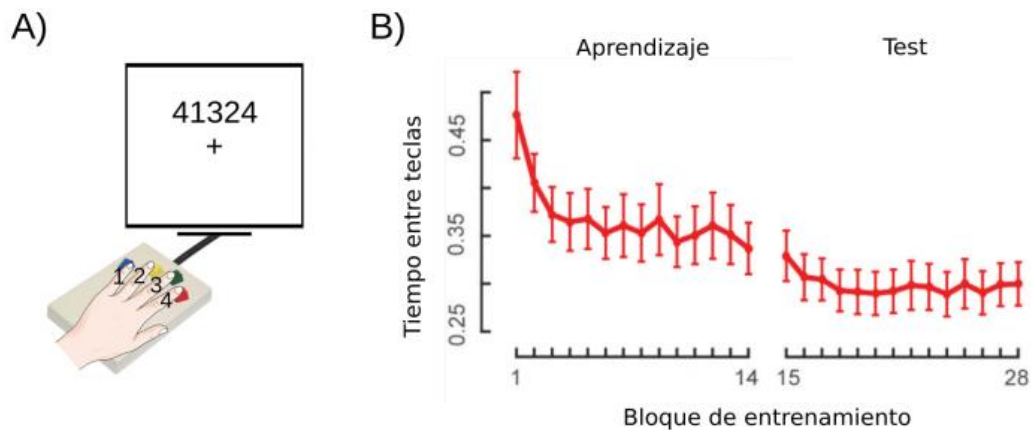
En el laboratorio existen distintos paradigmas experimentales para estudiar el ASM en humanos, que consisten en la ejecución de secuencias simples y cortas con los dedos de la mano sobre un teclado [19]. Estos paradigmas tienen varias versiones: i) la tarea de tiempo de reacción serial (*serial reaction time task*, *SRTT*) es totalmente implícita (los sujetos no saben que están ejecutando una secuencia) y requiere que los participantes presionen la tecla indicada en la pantalla lo más rápido posible, y ii) la tarea tradicional de ASM que en general es explícita y requiere que los voluntarios pulsen una serie de teclas siguiendo el

orden que se indica en una pantalla. Inicialmente, este último tipo de aprendizaje es explícito y luego se vuelve implícito con la práctica.

La forma validada más utilizada consiste en realizar una secuencia de movimientos de cinco elementos con los dedos de la mano no dominante según se indica numéricamente en una pantalla como 4-1-3-2-4, donde el 4 corresponde al dedo índice y 1 al dedo meñique (Figura 2A). Las instrucciones consisten en ejecutar la secuencia con la mayor rapidez y precisión posible. En este tipo de tareas de AHM se busca determinar la mejora en el desempeño con la práctica. La medida de desempeño suele ser el intervalo de tiempo comprendido entre teclas presionadas de manera consecutiva (ITT) para las secuencias ejecutadas correctamente. Como se observa en la Figura 2B, el ITT desciende a medida que avanzan los bloques de práctica. Evidencia experimental indica que este tipo de aprendizaje depende de una mejora gradual en la relación entre la velocidad y la precisión de los movimientos [18].

El ASM está caracterizado por mejoras luego de una noche de sueño, identificadas al día siguiente del entrenamiento inicial sin mediar práctica adicional [20]. Evidencia experimental indica que estas mejoras dependen de la consolidación durante el sueño e involucran el hipocampo [21], [22], [23], [24]. A este tipo de ganancia se lo conoce como *offline gains*.

Por otro lado, también existen mejoras durante la práctica de ASM. Sin embargo, dichas mejoras no ocurren durante los bloques de ejecución de las secuencias sino en los intervalos de descanso que existen entre estos [25], [26]. A estas ganancias se las conoce como *micro-offline gains* (MOG) y constituyen una de las principales diferencias con el proceso de aprendizaje de adaptación motora, en el que los periodos de descanso no muestran ganancias sino un decaimiento del rendimiento.



**Figura 2. Aprendizaje de una Habilidad Motora.** A) Paradigma Experimental. La tarea más utilizada en el laboratorio es el ASM tradicional, que requiere pulsar una serie de cuatro teclas con los dedos de la mano no dominante siguiendo una secuencia de movimientos de cinco elementos (4-1-3-2-4). El objetivo es ejecutar la secuencia con la mayor rapidez y precisión posible. B) Curva de aprendizaje. Se muestra el intervalo de tiempo entre teclas (ITT) durante la ejecución de secuencias correctas en la sesión de aprendizaje y la sesión de testeo (realizada 24 horas más tarde). Se muestra la media  $\pm$  SEM del grupo de participantes. Tomada de [183]



## 1.2.2. Adaptación Motora

La adaptación motora (AM) es un tipo de aprendizaje motor mediante el cual es posible mantener el nivel de desempeño de una acción ya adquirida ante cambios del ambiente externo (entorno) o interno (cuerpo), como cuando manejamos un auto al que no estamos acostumbrados, cambiamos la prescripción de los lentes o recuperamos la marcha ante un implante de cadera. La AM, por lo tanto, es fundamental para mantener la precisión frente a un entorno variable. Las situaciones en las que es necesario modificar los comandos motores para preservar un nivel de desempeño óptimo son tan frecuentes y necesarias para la supervivencia, que el sistema motor cuenta con un mecanismo dedicado para lograrlo.

Existen diversos paradigmas experimentales que se han utilizado para el estudio de este tipo de aprendizaje. Todos ellos involucran la aplicación de una perturbación durante la ejecución de un movimiento de alcance -con el brazo, los dedos o la mano- hacia un blanco visual, que cambia la relación entre el movimiento ejecutado y el feedback sensorial percibido. Entre ellos se destacan la utilización de gafas con prismas que desplazan -horizontal o verticalmente- el campo visual [27], la aplicación de un campo de fuerza sobre el efector (usualmente el brazo) que desplaza su posición lateralmente [28], y la aplicación de una rotación óptica que desplaza la dirección de movimiento de la mano representada por un cursor respecto de la dirección de movimiento real de la mano.

Se ha hipotetizado que la adaptación a una perturbación lleva a la formación de *modelos internos* [28]. Un *modelo interno* simula el comportamiento de un sistema natural, como puede ser el brazo en el caso de un movimiento de alcance perturbado. Los modelos internos son claves en el aprendizaje ya que predicen las consecuencias sensoriales del comando motor enviado a los músculos en base al estado actual del miembro (posición y velocidad) y a una copia del comando motor. Esta predicción puede ser utilizada en lugar de la información sensorial actual para corregir un movimiento durante su ejecución y así reducir las demoras asociadas al control por retroalimentación. Específicamente, durante el aprendizaje, el modelo interno estimaría las consecuencias sensoriales de una acción y realizaría una comparación con la retroalimentación sensorial real luego de la ejecución. La diferencia entre señales generaría una señal de error, denominada *error de predicción sensorial*, que sería utilizada para corregir la acción de acuerdo con el plan motor deseado [29]. De esta forma, ante una perturbación externa o interna, este mecanismo de predicción del error llevaría a la modificación de los comandos motores de forma de corregir las trayectorias del efector y restablecer un rendimiento motor adecuado [28]. Se denomina *adaptación motora* a dicho proceso de reducción del error.

Si bien se considera que el mecanismo de error de predicción sensorial, crítico para el aprendizaje de tipo AM, es implícito, evidencia acumulada durante la última década indica que un mecanismo de corrección del error explícito basado en el uso de estrategias conscientes podría participar también en etapas tempranas del aprendizaje [30], [31], [17].

### 1.2.2.1. Paradigma de Adaptación Visuomotora

En el Laboratorio de Fisiología de la Acción (LFA; UBA-CONICET), en el que se llevó a cabo el presente Proyecto Final de Carrera, se utiliza un paradigma de AM ampliamente validado [32], [33], [34] que consiste en mover un cursor desde un punto de inicio en el centro de una pantalla de computadora a uno de ocho objetivos visuales dispuestos concéntricamente utilizando un joystick que se controla con los dedos pulgar e índice de la mano derecha, mientras la visión de la mano se ocluye. En la Figura 3A se puede observar la forma en que se ubican los voluntarios.

Los participantes son instruidos para comenzar los movimientos lo más rápido posible al comenzar cada ensayo y deben realizar movimientos balísticos, es decir, sin correcciones intermedias (*online*) entre el comienzo y fin de la acción. Esto último se asegura experimentalmente aumentando la ganancia del joystick, de forma que un desplazamiento de 1 cm de la punta del joystick desplaza el cursor 1.4 cm en la pantalla. Durante los experimentos los voluntarios se enfrentan a diferentes tipos de ensayos, que se esquematizan en la Figura 3B. Inicialmente, durante la etapa de familiarización al paradigma experimental, realizan ensayos nulos o no perturbados durante un periodo de baseline, en los que no se aplica ninguna rotación visual sobre el movimiento del cursor, por lo cual su movimiento se corresponde directamente con el movimiento de la mano. Luego de la familiarización, y de forma abrupta, se impone sobre el cursor una rotación visual ( $\alpha$ ), de 30 a 45 grados en el sentido a las agujas del reloj (o contrario) que desplaza la trayectoria del cursor respecto de la de la mano (*ensayos perturbados*).

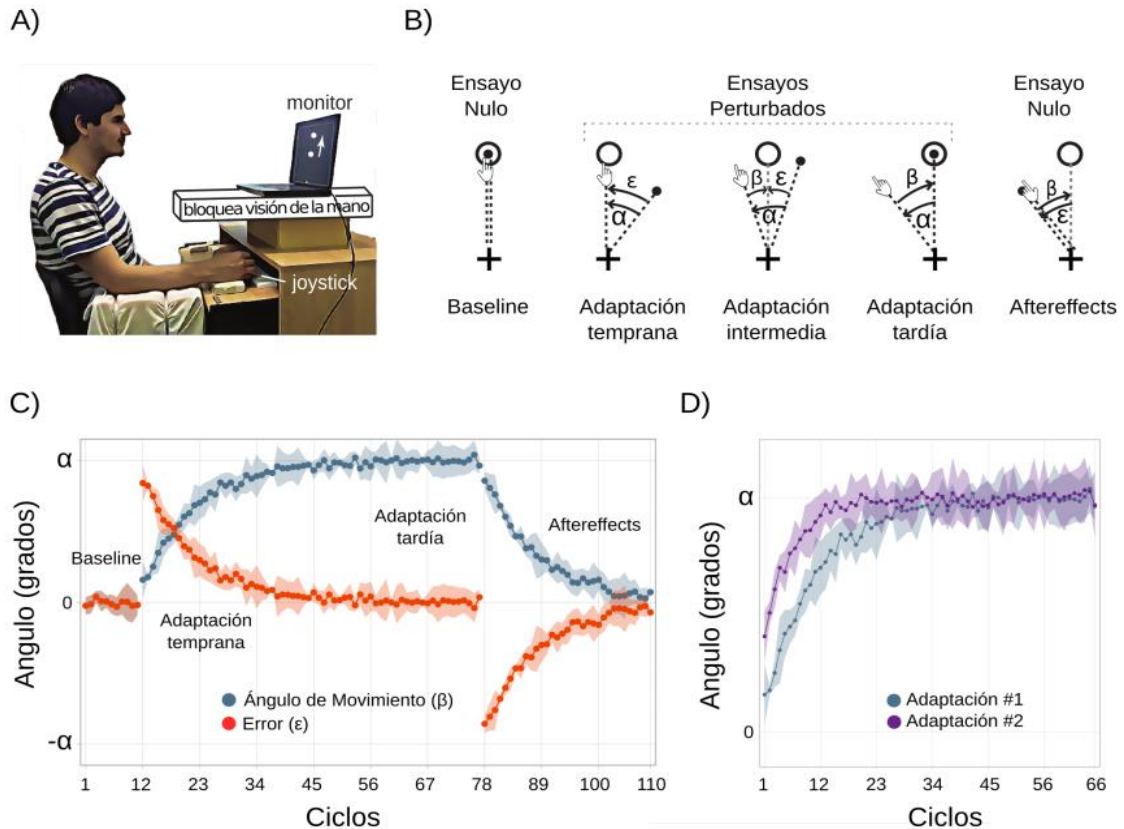
Para cada ensayo es posible determinar el ángulo de movimiento, comprendido entre la línea de movimiento del joystick y la línea que conecta el punto de partida con la posición del objetivo (ángulo  $\beta$ ). También es posible determinar el error motor ( $\epsilon$ ), como el ángulo comprendido entre la posición del cursor y la posición del objetivo. En la Figura 3C se puede observar que si se grafican dichos ángulos en función de los ciclos de entrenamiento, donde un ciclo corresponde a 8 ensayos (uno por cada uno de los 8 objetivos posibles), con ensayos nulos, el ángulo de movimiento ronda alrededor de cero como así también el error motor, es decir, el cursor se mueve hacia el objetivo con cierta variabilidad motora. Al introducir la perturbación (adaptación temprana) se observa que aumenta abruptamente el error motor, y a medida que avanzan los ensayos (adaptación intermedia) irá aumentando el ángulo de movimiento para disminuir el error. Finalmente, durante la adaptación tardía se observa que el ángulo de movimiento, y por ende el error, alcanzan un nivel asintótico estable.

Si luego de la adaptación se remueve la perturbación de forma abrupta y se vuelven a realizar ensayos nulos, se observa que aumenta nuevamente el error motor pero en sentido contrario, debido a que los voluntarios venían realizando movimientos con un ángulo desviado para compensar la perturbación. Durante este periodo de desadaptación, los voluntarios presentan inicialmente movimientos desviados que se denominan *aftereffects* (Figura 3B), y a medida que avanzan los ensayos vuelven a realizar movimientos dirigidos a los objetivos en un proceso que se denomina *lavado* o *washout*. Los *aftereffects* son involuntarios y se interpretan como evidencia de que el sistema nervioso aprendió a compensar la perturbación y se construyó una representación interna o traza de memoria del nuevo mapa visuomotor [35].

Es posible evaluar la *retención* de lo aprendido durante la adaptación, mediante una manipulación que disminuya o elimine la retroalimentación sensorial para que los participantes no perciban los errores que están cometiendo y no aprendan de ellos. Para ello, es común la utilización de *ensayos con fijación del error* (EFE), en los que se manipula la posición del cursor para proporcionar trayectorias rectas *falsas* hacia el objetivo, con baja variabilidad, que imitan las generadas durante ensayos correctos. Los EFE impiden que se aprenda acerca del error percibido y, por lo tanto, permiten estimar la retención de la memoria en función del estado interno del sistema motor [33], [36].

Es importante destacar que, si bien los EFE impiden que se aprenda del error, el modelo interno del sistema motor no permanece completamente estable. Desde el inicio de la adaptación existen dos fuerzas que impulsan cambios en el modelo interno: una es el anteriormente mencionado error de predicción sensorial, que actúa a favor de la compensación de la perturbación; la otra, por el contrario, actúa en

contra de la compensación de la perturbación y se debe a un decaimiento constante de la memoria de adaptación conocido como *forgetting* [37], [38], [17]. El *forgetting* está presente durante la sesión experimental, de ahí que en los intervalos entre ensayos no se vea una ganancia de rendimiento (como en ASM) sino un decaimiento, y también sigue manifestándose después del entrenamiento, por lo cual la retención al día siguiente no suele ser total.



**Figura 3. Adaptación motora.** A) Paradigma experimental. La tarea de AM consiste en mover un cursor desde un punto de inicio en el centro de una pantalla de computadora a uno de ocho objetivos visuales dispuestos concéntricamente utilizando un joystick que se controla con los dedos pulgar e índice de la mano derecha, mientras la visión de la mano se ocluye. Luego de la fase de familiarización se introduce una rotación angular sobre el movimiento del cursor y los voluntarios tienen que modificar sus movimientos (adaptarse) para poder alcanzar cada objetivo nuevamente. B) Tipos de ensayos. Ilustración de los distintos tipos de ensayos que se le presentan a los voluntarios en las distintas etapas de la adaptación. El círculo vacío representa al objetivo, el círculo lleno representa al cursor, la cruz central es el punto de partida de los movimientos y la mano representa la dirección de movimiento del joystick. Durante el periodo de baseline se presentan ensayos nulos, en los que no se aplica ninguna perturbación y los movimientos del cursor se corresponden con los de la mano. En los ensayos perturbados se impone sobre el cursor una rotación visual  $\alpha$  (en grados). En estos ensayos se puede calcular un ángulo de error motor  $\epsilon$ , comprendido entre la posición del cursor y la posición del objetivo; y el ángulo de movimiento de la mano  $\beta$ , comprendido entre la línea de movimiento del joystick y la línea que conecta el punto de partida con la posición del objetivo visual. En la etapa de adaptación temprana  $\epsilon$  es máximo y  $\beta$  cercano a cero, pero a medida que el voluntario se adapta, aumenta  $\beta$  disminuyendo así el error  $\epsilon$  (adaptación intermedia), hasta que ambos ángulos alcanzan una asíntota en la adaptación tardía. Finalmente, si la perturbación es retirada repentinamente los sujetos cometen errores en el sentido opuesto (aftereffects), que reflejan la formación de una memoria motora. C) Curvas de aprendizaje. Representación de la evolución de los ángulos  $\beta$  y  $\epsilon$  a medida que se avanza en los ciclos de ensayos, al transcurrir las distintas etapas del aprendizaje adaptativo. D) Savings. Representación del ángulo de movimiento en un escenario donde un voluntario es expuesto dos veces a la misma perturbación. En la segunda adaptación se observa un mayor ángulo inicial y una mayor tasa de cambio del ángulo de movimiento, fenómeno que se conoce como savings. Tomada de [183].

Por último, aunque la adaptación parezca un proceso rápido y reversible, cuando los participantes se enfrentan una segunda vez a la misma perturbación, luego de haberse desadaptado ante la presencia de ensayos nulos, se adaptan más rápido que la primera vez. Esto se representa en la Figura 3D. Este fenómeno se denomina *savings* y constituye la demostración de que existe una memoria de largo plazo asociada a la primera adaptación [17]. Sin embargo, si en lugar de exponerse dos veces a la misma perturbación, se lo expone primero a una rotación en sentido de las agujas del reloj (A), y luego a la rotación opuesta (B) de la misma magnitud se observa una dificultad para adaptarse a la rotación B [34]. Dicho fenómeno se denomina *interferencia anterógrada* [39], [17], ya que haber aprendido a compensar A interfiere con la capacidad de aprender a compensar B en el futuro (el aprendizaje de B es más lento). Por otra parte, se denomina *interferencia retrógrada* cuando al aprender a compensar A y B, el aprendizaje de B interfiere con la memoria de A. Esto se evidencia en la ausencia de *savings* al volver a exponerse a la rotación A.

### 1.3. Consolidación de memorias

Se denomina *consolidación* al conjunto de procesos biológicos mediante los cuales las trazas de memoria recientemente adquiridas, que inicialmente son lábiles y susceptibles a la interferencia, se estabilizan en el largo plazo [40]. En el contexto de las memorias declarativas, se ha propuesto que la consolidación ocurre inicialmente a nivel sináptico o celular y luego a nivel de sistemas. No está claro que esta distinción aplique a nivel de la consolidación de memorias no declarativas.

La consolidación sináptica se lleva a cabo dentro de los primeros minutos a horas posteriores al aprendizaje, e implica principalmente cambios morfológicos en circuitos neuronales localizados, como la reestructuración de las conexiones sinápticas existentes o la generación de otras nuevas en el hipocampo. En cambio, la consolidación de sistemas es el proceso por el que las memorias, inicialmente codificadas en el hipocampo, se estabilizan en otros circuitos cerebrales, como el neocórtex, para su almacenamiento a largo plazo. Estos procesos ocurren durante la vigilia y el sueño, en múltiples niveles de organización, función y escala temporal.

#### 1.3.1. Memorias de adaptación motora

Diversas estructuras encefálicas que forman parte de la red motora participan en la adquisición y consolidación de las memorias de tipo AM. Vasta evidencia sugiere que el cerebelo cumple un rol crucial en la adquisición [41], [42], [43]. Los pacientes con degeneración cerebelosa tienen dificultades severas tanto para la adaptación visuomotora [44], [45], [46], [47], como para la adaptación a un campo de fuerza [48], [49], [45], [50], [51], la adaptación de sacadas oculares [52], [53], la adaptación de la marcha [54] y del habla [55]. La utilización de técnicas de estimulación no invasiva (NIBS), como la estimulación eléctrica transcraneana (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) y la estimulación magnética (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) ha permitido profundizar sobre este fenómeno de forma aguda y reversible en voluntarios sanos. Por ejemplo, se ha observado que la estimulación anódica con tDCS (con el electrodo positivo ubicado sobre el cerebelo) mejora la velocidad de adaptación en los paradigmas de adaptación a un campo de fuerza [56], adaptación visuomotora [57] y de la marcha [54], aunque hay resultados contradictorios en el caso de la adaptación visuomotora [58]. A partir de estos resultados se ha hipotetizado que el cerebelo implementa los modelos internos que constituyen la base del mecanismo basado en el error de predicción sensorial durante el aprendizaje de AM [29]. Notablemente, la actividad

del cerebelo correlaciona con la presencia de errores que promueven la adaptación, como se observó en estudios de resonancia magnética funcional [59] [60].

Además del cerebelo, regiones corticales participan en la AM. Utilizando un protocolo de TMS de pulso simple sobre la corteza parietal posterior (PPC) contralateral a la mano entrenada justo antes de cada ensayo, Della-Maggiore y colaboradores [61] observaron una dificultad para alcanzar el nivel de adaptación de un grupo control ante un campo de fuerza, aunque no se vio afectada la fase temprana del aprendizaje. En consistencia con este hallazgo, estudios de imágenes de PET (*positron emission tomography*) han detectado un aumento en la actividad de la PPC durante la fase tardía de la adaptación visuomotora y no en la fase temprana [62], [63]. Por lo tanto, mientras que el cerebelo participa en etapas tempranas de la adquisición, la PPC participa en las etapas tardías, un rol probablemente relevante en la consolidación de las memorias de tipo AM. Debido a que la PPC participa en la transformación sensoriomotora necesarias para la planificación de movimientos dirigidos a metas [64], y a la luz de los resultados previos, se hipotetiza que dicha región podría ser relevante en la recalibración sensoriomotora que tiene lugar durante la adaptación a la perturbación.

Por otro lado, diversos estudios realizados utilizando NIBS sugieren que la corteza primaria motora (M1) tiene un rol importante en la retención de largo término, pero no en la adquisición de las memorias de AM. Por ejemplo, el aumento de la excitabilidad de M1 por medio de tDCS potencia la retención de la memoria en forma de aftereffects [65], [56], pero no incide sobre la velocidad de adaptación [57]. En el mismo sentido, si se disminuye la excitabilidad de M1 con un protocolo de TMS repetitivo justo antes de la adaptación a un campo de fuerza, no se afecta la velocidad de aprendizaje pero se reduce la retención de la memoria a las 24 horas [66]. Un estudio del LFA provee evidencia en favor del rol de M1 en el almacenamiento/persistencia de las memorias de tipo AM [67]. El entrenamiento prolongado en una tarea de adaptación visuomotora produjo un aumento en la concentración de sustancia gris en M1 contralateral a la mano entrenada que predijo el nivel de retención de la memoria al año siguiente.

En los últimos años, el LFA ha caracterizado el curso temporal de la consolidación de la memoria de adaptación motora utilizando dos abordajes distintos: un abordaje en el que se infirió la consolidación motora a partir del curso temporal de la conectividad de la red motora y su relación con la memoria de largo término utilizando la técnica de resonancia funcional en estado de reposo [68], y otro abordaje conductual de interferencia anterógrada en el que se infirió el curso temporal de consolidación de la memoria en base al tiempo de recuperación de la capacidad del aprendizaje y de la memoria de largo término [34]. Los resultados, combinados, sugieren que la adaptación visuomotora se consolida durante una ventana diurna de aproximadamente 6 horas, con la participación de una red neural que involucra la corteza motora, premotora y parietal posterior contralateral a la mano entrenada y el cerebelo en forma bilateral. Sin embargo, aún no hay evidencia suficiente que permita explicar los mecanismos neurales que subyacen a este comportamiento.

### 1.3.2. El tiempo entre ensayos – consolidación temprana

Como se mencionó anteriormente, diferentes estudios han relacionado a la corteza motora primaria (M1) con la fase temprana de la consolidación de memorias motoras. Por ejemplo, si se disminuye la excitabilidad de M1 con un protocolo TMS repetitivo justo antes de la adaptación a un campo de fuerza, no se afecta la velocidad de aprendizaje pero se reduce la retención de la memoria a las 24 horas [66]. Usando el mismo paradigma, se observó que si se aplica un pulso de TMS sobre M1 en el momento en el

que finaliza cada ensayo, la velocidad de adaptación no se ve afectada pero la memoria generada es más frágil [69]. Esto sugiere que, durante la corta ventana temporal posterior al movimiento, existe un procesamiento neural en M1 que juega un rol crucial en la formación de memorias motoras. A partir de esto se puede hipotetizar que existen marcadores neurales de la consolidación durante los intervalos entre ensayos de un paradigma de AM y que los mismos podrían verse modificados, por ejemplo, por la interferencia anterógrada.

Por otro lado, el periodo entre ensayos también ha mostrado ser importante en el aprendizaje de habilidades motoras. Como se mencionó anteriormente, en el paradigma de ASM, el aprendizaje temprano (i.e. previo a alcanzar la asíntota de aprendizaje) se da gracias a mejoras en el desempeño motor durante los intervalos de descanso, es decir, a los MOG [25], [26]. Estos mismos resultados fueron replicados en un experimento realizado en el LFA, en el que además se estudió la actividad cerebral mediante imágenes de resonancia magnética funcional durante la tarea. Como resultado de este estudio, se observó que tanto el hipocampo izquierdo como el precúneo derecho muestran un mayor nivel de actividad durante los intervalos de descanso que durante los periodos de realización de la tarea y, además, este aumento de actividad correlaciona con la magnitud de los MOG durante el aprendizaje temprano [70]. Se especula que, durante el ASM, el hipocampo podría reactivar información de las secuencias aprendidas, generando los MOG. Este fenómeno es más prominente durante los intervalos de descanso intercalados en el entrenamiento y sugiere que las memorias motoras podrían originarse mediante una interconexión temprana entre el hipocampo y la corteza, elucidando un posible mecanismo en común en la base de la formación de memorias declarativas y no declarativas.

## 1.4. Las oscilaciones Beta en el sistema motor

Desde las primeras descripciones de los ritmos sensoriomotores por Berger [71] y por Jasper y Penfield [72], el rol potencial de las oscilaciones Beta en el cerebro, caracterizadas por un rango de frecuencias de ~13 – 30 Hz, se ha estudiado ampliamente. En general, las modulaciones en la potencia de las oscilaciones cerebrales pueden estar relacionadas con el grado de sincronización de los potenciales de acción o espigas neuronales [73] y/o con el nivel general de actividad en poblaciones de neuronas [74]. Por otro lado, la frecuencia de las oscilaciones puede estar relacionada con la extensión de las redes neuronales [75], [76], [77] o el balance excitación-inhibición subyacente [78], [79], [80], [81], [82]. Oscilaciones de diferentes frecuencias podrían entonces reflejar poblaciones neuronales y/o estados de redes neuronales diferentes. Las oscilaciones Beta no son la excepción y pueden sincronizarse a través de grandes redes, expandiéndose sobre múltiples áreas corticales [83], [84], [85], [86] y subcorticales [87], [88].

La banda de frecuencias Beta ha sido relacionada con diferentes roles funcionales. Por un lado, debido a su prominencia en estados de reposo, inicialmente se la asoció con un estado de “ocio” del sistema motor [72], [89]. En línea con esto, algunos estudios proponen que las oscilaciones Beta reflejan un proceso activo que promueve la existencia y el mantenimiento del estado motor y cognitivo [90], [91]. Por otro lado, un aumento en la sincronización en el rango de la banda Beta también se ha relacionado con procesos “top-down” (procesos en los que se utilizan conocimientos generales previos para interpretar lo que se está percibiendo) [92], [93] y un aumento en la atención visuomotora [86], [94].

El movimiento, particularmente, se ha asociado con modulaciones de la actividad oscilatoria Beta en regiones sensoriomotoras del cerebro: la preparación y ejecución del movimiento se caracterizan por una disminución de la potencia Beta (desincronización relacionada a un evento, que en este caso es el

movimiento), seguida de un aumento prominente de la potencia en la misma banda frecuencial (sincronización relacionada a un evento). Durante las últimas décadas, se han propuesto diferentes estudios para intentar explicar el rol de estas modulaciones de la potencia Beta relacionadas al movimiento. En la actualidad, parece existir un consenso general en considerar a dichas modulaciones como el resultado de la interacción entre regiones sensoriales y motoras [95], [96]. En particular, la desincronización inicial de la actividad Beta reflejaría la activación de la red motora, con un aumento en la excitabilidad corticoespinal y una atenuación de los aferentes sensoriales [97]. Por otro lado, la posterior sincronización Beta indicaría la reactivación de la actividad somatosensorial con el objetivo de estimar y, eventualmente, actualizar el modelo motor interno [98]. A continuación se describen más detalladamente ambos fenómenos y luego se presentan las posturas que existen actualmente respecto a su relación con el aprendizaje motor.

#### 1.4.1. Desincronización Beta durante el movimiento

En tareas sensoriomotoras, la potencia de la actividad Beta disminuye durante la ejecución del movimiento y durante cambios en la contracción isométrica de los músculos. [99], [96], [100], [101], [102], [103], [104], [105], [106]. Este comportamiento fue reportado tanto para movimientos realizados con y sin respuesta a un evento o *trigger* [107], [108] así como también para diferentes efectores como los dedos [108], la muñeca [99], el hombro [109], el pie [110] y la lengua [100]. La disminución relativa de la potencia Beta permanece durante el tiempo en el que el efector está en movimiento [89] [111], [112] y durante cambios continuos en la contracción muscular [103] y vuelve a aumentar tan pronto como la contracción o la postura vuelven a ser estables [113], [114], [115].

El descenso de la potencia Beta debido al movimiento se observa normalmente de manera bilateral sobre las áreas sensoriomotoras [116], [117], [101] [111], [118], [89], [119], [120], [121], aunque en algunos casos existe una preponderancia contralateral [122], [123]. Existe un consenso sobre la organización somatotópica de este fenómeno [100], [124], [109]: la caída de potencia inducida por el movimiento del pie es más medial que la inducida por el movimiento del dedo índice. Sin embargo, no existe aún una localización cortical precisa muy clara.

Cambios en la actividad muscular son suficientes, pero no necesarios, para inducir una disminución de la potencia Beta. La misma puede ser producida, aunque con menor amplitud, mediante imaginación motora [125], [126], observación de movimientos [127], [128], movimientos pasivos [129] y mediante estimulación táctil [98], [130]. Finalmente, se ha confirmado que las oscilaciones Beta están funcionalmente relacionadas con el control motor, ya que las mismas se muestran alteradas cuando existe una discapacidad motora [131] o cuando se inducen cambios en el rendimiento motor mediante la estimulación de la corteza motora con corriente alterna [132], [133].

#### 1.4.2. Sincronización Beta posterior al movimiento

La sincronización Beta posterior al movimiento (*post movement Beta synchronization, PMBS*) consiste en un incremento transitorio y prominente de la potencia Beta que ocurre desde 300 a 1000 ms después de la finalización del movimiento. En general, esta sincronización de actividad Beta no tiene la misma distribución espacial que la desincronización Beta observada durante el movimiento [134]. En la región cortical, se han localizado generadores de este fenómeno en áreas motoras que incluyen M1 y el área motora suplementaria [135], [122], [128], [136] [124], [109]. Sin embargo, estudios realizados con

electrocorticografía (ECoG) parecen converger en la idea de que la PMBS no se origina en un foco cortical discreto sino a partir de una red cortical distribuida que incluye toda la región sensoriomotora y premotora [100], [137], [138].

Si bien la PMBS está relacionada a la ejecución de un movimiento, este fenómeno también puede ser inducido en la ausencia de movimiento, como con la aplicación de TMS en M1 [97], [139], [140], movimientos pasivos [141] o después de estimulaciones somatosensoriales [136], [130], [98]. Estas observaciones sugieren que las señales somatosensoriales aferentes podrían jugar un rol crítico en la generación de la PMBS. Por esta razón, una de las hipótesis que existen es que la PMBS podría representar una coordinación entre el input sensorial y el output motor que se mantiene a través de la llegada de señales aferentes somatosensoriales y que permite recalibrar o resetear el sistema motor para prepararse para movimientos subsiguientes [98].

### 1.4.3. La banda Beta en el aprendizaje motor

Como se mencionó anteriormente, existe actualmente un consenso general que indica que las modulaciones de la banda Beta relacionadas al movimiento estarían relacionadas con la interacción entre regiones sensoriales y motoras. Particularmente, la sincronización de la actividad Beta posterior al movimiento ha resultado de especial interés en el estudio del aprendizaje motor, ya que se lo ha vinculado con procesos de estimación y actualización de las representaciones motoras internas a través de la evaluación del feedback sensorial de los movimientos realizados. Sin embargo, el o los procesos que subyacen a este fenómeno todavía no son claros y existen diferentes posturas en relación a los mismos.

Por un lado, una serie de estudios realizados en la última década indican que la modulación de la potencia Beta posterior al movimiento estaría relacionada al procesamiento del error de ejecución y actualización ensayo a ensayo del modelo interno [142], [143], [144], [145], [146]. En un estudio de AM, Tan y colaboradores mostraron una correlación entre la modulación de la PMBS y los errores cinemáticos. Particularmente, observaron que la potencia Beta posterior al movimiento se veía atenuada en los movimientos en los que se inducía un error mediante una perturbación y que, además, dicha atenuación era más pronunciada cuando la incertidumbre sobre las estimaciones del modelo interno era mayor. A partir de estos resultados, sugirieron que la PMBS actuaría como un indicador del nivel de confianza en las estimaciones del modelo interno actual como parte de un proceso neural de integración sensoriomotora. El procesamiento de nueva información sensorial impulsaría la actualización del nivel de confianza en la estimación del modelo interno, lo cual determinaría la necesidad de revisar o mantener el plan motor existente. Una disminución de la PMBS, posterior a una consecución de errores sensoriales consistentes y de gran magnitud, indicaría mayor incertidumbre y menor confianza en las estimaciones del modelo interno actual, promoviendo mayor flexibilidad y revisión del plan motor para corregir los movimientos y adaptarse a la perturbación [142], [143].

Por otro lado, una línea de investigación diferente [147], [148], [149], [150] parece converger en la teoría de que la PMBS refleja el consumo energético ocasionado tanto por la acumulación de actividad neuronal durante la realización de prácticas motoras extensas, como por los procesos implicados en la inducción de plasticidad dependiente de uso (el fortalecimiento de conexiones neuronales existentes y la formación de nuevas conexiones en respuesta a actividad motora voluntaria), suscitada por el aprendizaje. Diferentes estudios han mostrado que la amplitud de la modulación Beta relacionada al movimiento aumenta con la práctica en tareas de alcance simples, aún en ausencia de aprendizaje. Este incremento



en la potencia Beta se mantiene luego de finalizar la práctica, tanto en periodos de descanso [148] como en la PMBS en la realización de tareas más simples [149]. En este último caso también se observó que el incremento de la PMBS era aún mayor cuando la tarea previa implicaba la adaptación a una perturbación. Dichos estudios reportan no haber encontrado relación entre los cambios en la modulación de la potencia Beta y las medidas comportamentales durante la práctica, pero sí entre el incremento de potencia en el periodo de descanso posterior a la práctica y la retención al día siguiente [148].

En línea con lo anterior, existen al menos dos conjuntos de hallazgos que apoyan la hipótesis que relaciona la PMBS con la potenciación a largo plazo (LTP). En primer lugar, estudios realizados en animales en los que se removió la corteza somatosensorial han mostrado que la retención de la memoria – y por lo tanto la inducción de LTP – no puede ocurrir sin la actividad repetitiva de los aferentes somatosensoriales [151], representados por la PMBS en la corteza [98]. En segundo lugar, se ha mostrado en estudios con humanos que, mediante la estimulación intermitente “theta-burst” (iTBS), un protocolo que induce el fenómeno de LTP con el aumento de la excitabilidad corticoespinal, puede aumentar la PMBS [152].

La hipótesis de que la modulación de la banda Beta posterior al movimiento refleja el costo energético de los procesos que inducen plasticidad dependiente de uso puede tener relación con una serie de descubrimientos publicados recientemente dentro del paradigma de ASM. En un estudio utilizando este paradigma [25], se observó que la actividad oscilatoria de la banda Beta en la región frontoparietal, durante los intervalos de descanso, predecía los MOG. Paralelamente, Jacobacci y colaboradores [70] mostraron una correlación positiva entre la magnitud de los MOG y el nivel de actividad en el hipocampo izquierdo y el precúneo derecho durante los intervalos de descanso y que, además, dichas regiones presentan cambios en su microestructura 30 minutos después de la práctica. Estos hallazgos sugieren que, durante el intervalo de descanso entre los bloques de práctica, existen procesos que fortalecen y estabilizan los circuitos neuronales activados durante el aprendizaje, favoreciendo la plasticidad dependiente de uso, y que dichos procesos podrían ser reflejados por cambios en la actividad oscilatoria de la banda Beta.

Teniendo en cuenta los estudios mencionados anteriormente, resulta evidente que, durante los intervalos de descanso entre movimientos (o bloques de movimientos), existen procesos neurales que se relacionan con el aprendizaje y que podrían también corresponderse con mecanismos asociados al inicio de la consolidación de las memorias motoras. De ser así, se podría hipotetizar que dichos procesos podrían verse afectados por la interferencia anterógrada en un paradigma de adaptación motora.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo General

Identificar posibles marcadores neurales del aprendizaje de adaptación motora en señales electroencefalográficas en humanos.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar la actividad neural asociada a la adaptación motora, durante los intervalos entre movimientos, en señales electroencefalográficas.

- Describir el curso temporal de dicha actividad neural a lo largo del aprendizaje.
- Evaluar el impacto de la interferencia anterógrada sobre dicha actividad neural.

### 3. Hipótesis

En base a estudios previos, esperamos que exista una modulación de la actividad oscilatoria de la banda Beta durante los intervalos entre movimientos que actúe como marcador neural del aprendizaje de adaptación motora.

## 4. Metodología

### 4.1. Participantes

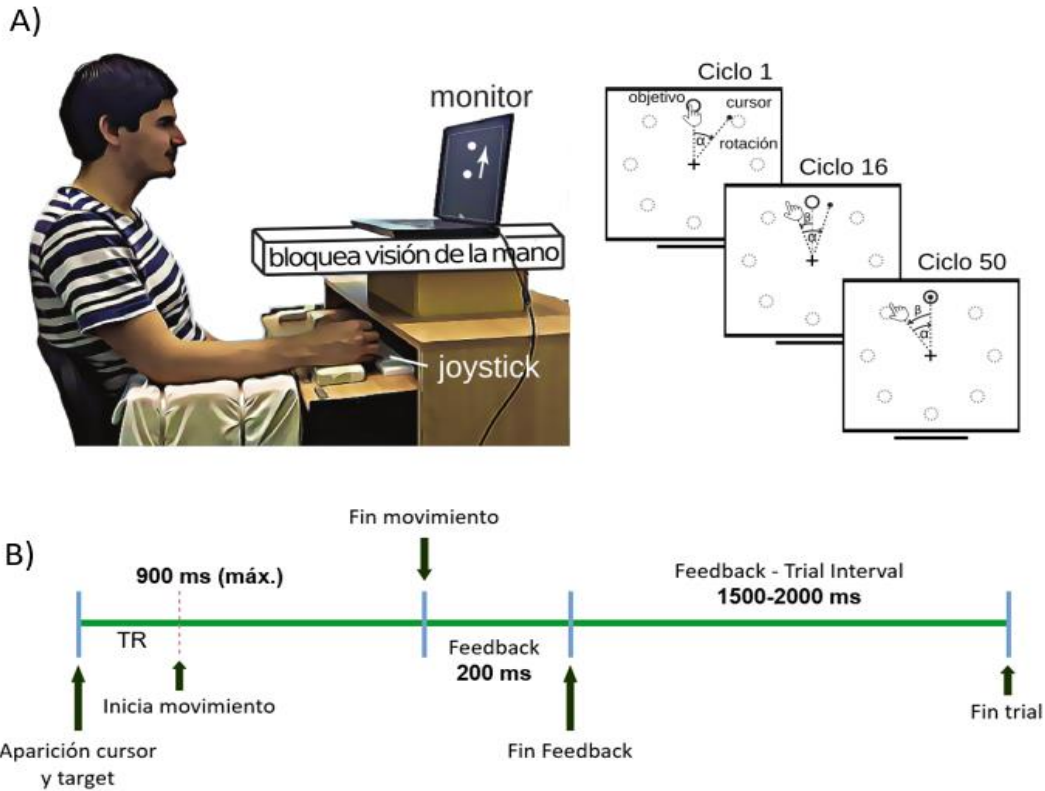
Para la realización de esta tesis se utilizaron datos previamente adquiridos como parte de un proyecto desarrollado en el LFA orientado a evaluar el potencial beneficio del sueño en un protocolo de interferencia de la adaptación. En dicho estudio participaron 28 adultos jóvenes, de entre 18 y 30 años de edad (16 mujeres;  $25.04 \pm 3.36$  años) reclutados en la Facultad de Medicina de la UBA. Todos los sujetos eran diestros y ninguno de ellos declaró trastornos neurológicos ni psiquiátricos. Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, que cumple con la Declaración de Helsinki en su última versión (Fortaleza 2013) y con la Ley Nacional de Protección de datos personales.

### 4.2. Paradigma experimental

Los sujetos realizaron una tarea de AM de alcance que consistió en mover un cursor utilizando un joystick desde un punto de inicio en el centro de una pantalla de computadora a uno de ocho objetivos visuales dispuestos concéntricamente a 45 grados de cada uno (Figura 4A). El joystick se controlaba con los dedos pulgar e índice de la mano derecha, mientras la visión de la mano se mantenía ocluida.

Se indicó a los participantes que realizaran un movimiento rápido y directo hacia cada objetivo visual (tipo disparo), presentados de uno en uno siguiendo un orden pseudoaleatorio (no secuencial). Al igual que en estudios anteriores [33], [34], la retroalimentación de la posición del cursor se proporcionó de forma continua desde el inicio del ensayo a lo largo del movimiento de alcance, y los sujetos fueron instruidos para comenzar el movimiento lo más rápido posible al inicio de cada ensayo. Cada ensayo se iniciaba al mostrar en pantalla el cursor y el objetivo al cual se debía apuntar, y el tiempo máximo de reacción permitido fue de 900 ms (Figura 4B). Para evitar correcciones que podrían dar lugar a submovimientos, la ganancia del joystick se fijó en 1.4, de modo que un desplazamiento de 1 cm de la punta del joystick desplazaba el cursor 1.4 cm en la pantalla. Según datos de estudios piloto realizados en el laboratorio, esta ganancia produce trayectorias balísticas con pocas o nulas correcciones online [33]. El movimiento del cursor finalizaba cuando el mismo alcanzaba el perímetro imaginario de la circunferencia sobre la cual se encontraba el objetivo visual, momento en el cual iniciaba un periodo de feedback visual de 200 ms que consistía en dejar congelado el cursor en el punto en el que el mismo había cruzado la circunferencia, para permitir a los voluntarios visualizar el punto final del cursor respecto a la ubicación del objetivo que debían alcanzar. Al finalizar el periodo de feedback, iniciaba un intervalo que podía variar entre 1500 y

2000 milisegundos con una distribución uniforme, en el que los voluntarios quedaban en posición de reposo, con los dedos sobre el joystick, para esperar el siguiente ensayo. Un ciclo consistió en ocho ensayos en los que los sujetos realizaron un movimiento de alcance hacia cada uno de los ocho objetivos, y cada bloque consistió en 11 ciclos.



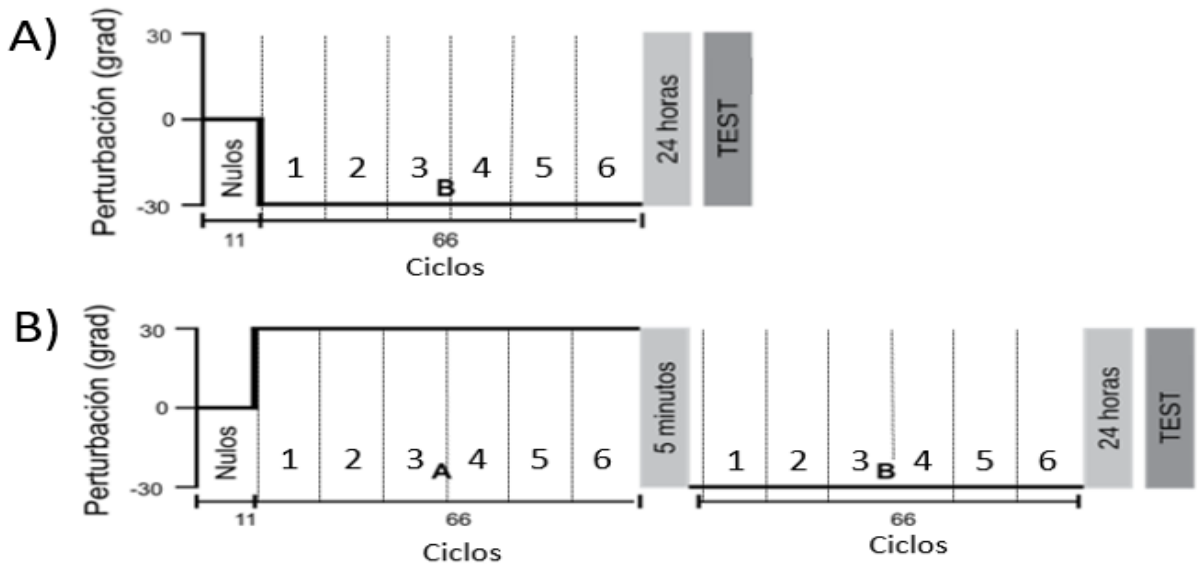
**Figura 4. Paradigma Experimental y Ensayo.** A) *Paradigma experimental.* Los sujetos se sentaron en una silla y realizaron movimientos de alcance hacia uno de los ocho objetivos visuales utilizando un joystick controlado con su mano derecha (panel izquierdo). Los objetivos se presentaban de uno en uno, siguiendo un orden pseudoaleatorio. El panel derecho es una ilustración que representa la pantalla; ilustra el efecto de aplicar la rotación visomotora ( $\alpha$ ) en sentido horario sobre la dirección de movimiento de la mano y el cursor en función del entrenamiento (ciclos). El ángulo  $\beta$  es el ángulo de movimiento de la mano, respecto a la línea que conecta el punto central con el objetivo. A medida que la adaptación progresa a lo largo de los ciclos de práctica, los sujetos aprenden a llevar el cursor al objetivo, y en consecuencia  $\alpha$  y  $\beta$  coinciden. B) *Estructura temporal de los ensayos.* Cada ensayo se iniciaba al mostrar en pantalla el cursor y el objetivo al cual se debía apuntar, y el tiempo máximo de reacción permitido fue de 900 ms. Para evitar correcciones que podrían dar lugar a submovimientos, la ganancia del joystick se fijó en 1.4, de modo que un desplazamiento de 1 cm de la punta del joystick desplazaba el cursor 1.4 cm en la pantalla. El movimiento del cursor finalizaba cuando el mismo alcanzaba el perímetro de la circunferencia sobre la cual se encontraba el objetivo visual, momento en el cual iniciaba un periodo de feedback visual de 200 ms que consistía en dejar congelado el cursor en el punto en el que el mismo había cruzado la circunferencia. Al finalizar el periodo de feedback, iniciaba un intervalo que podía variar entre 1500 y 2000 milisegundos con una distribución uniforme. Un ciclo consistió en ocho ensayos en los que los sujetos realizaron un movimiento de alcance hacia cada uno de los ocho objetivos, y cada bloque consistió en 11 ciclos. Adaptada de [183]

Los sujetos realizaron tres tipos diferentes de ensayos a lo largo del estudio (véase la Figura 3 en la Introducción). Durante los ensayos perturbados se impuso al cursor una rotación visual de 30 grados en el sentido contrario a las agujas del reloj (denominada perturbación A) o en el sentido de las agujas del reloj (denominada perturbación B) con respecto al movimiento de la mano (véase la Figura 4A, panel

derecho). Durante los ensayos nulos, es decir, los ensayos no perturbados en los que no se aplicó ninguna rotación visual, el movimiento del cursor se correspondió directamente con el movimiento de la mano. Por último, durante los ensayos con fijación del error (EFE), se manipuló la posición del cursor para proporcionar falsas trayectorias hacia el objetivo visual, que imitaban las generadas durante los ensayos correctos, proyectando el movimiento real de la mano a una línea recta con cierta variabilidad adicional (error angular entre cursor y objetivo =  $0 \pm 10$  grados; media  $\pm$  desviación estándar). Al impedir que se continúe aprendiendo del error, los EFE permiten estimar la retención de la memoria en función del estado interno del sistema motor [36], [33]. La tarea AM se implementó en MATLAB (The MathWorks, Inc) utilizando el Psychophysics Toolbox v3 [153], [154].

### 4.3. Diseño experimental

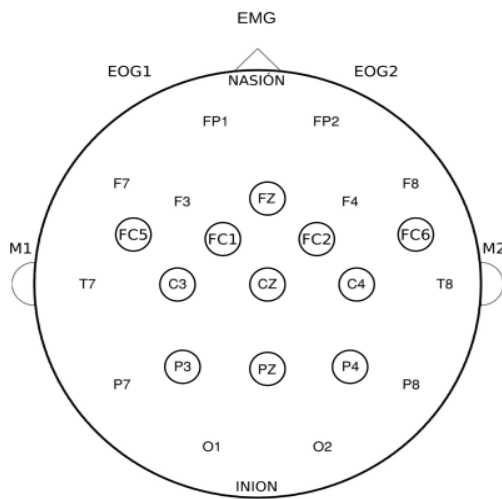
Para evaluar el efecto de la interferencia en las señales de EEG, con el objetivo de estudiar la actividad neural asociada al aprendizaje de adaptación motora, los participantes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: un grupo Interferido y un grupo No Interferido. En el día 1, los participantes del grupo No Interferido (n=14) realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido de las agujas del reloj (perturbación B). La tarea duró aproximadamente 35 minutos (Figura 5A). A las 24 horas, los participantes de dicho grupo realizaron un TEST para evaluar la retención de la memoria, el cual consistió en dos ciclos de EFE. Por su parte, los participantes del grupo Interferido (n=14), realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido antihorario (perturbación A) y, 5 minutos más tarde, realizaron seis bloques de ensayos perturbados con una rotación en sentido horario (perturbación B). Al igual que el grupo anterior, los participantes del grupo interferido realizaron dos ciclos de EFE a las 24 horas con el objetivo de medir la retención de la memoria (Figura 5B). Los participantes de ambos grupos realizaron sus respectivas sesiones de aprendizaje en la misma hora del día.



**Figura 5. Sesión Experimental.** A) *Grupo No Interferido.* Los participantes del grupo No Interferido (n=14) realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido de las agujas del reloj (perturbación B). La tarea duró aproximadamente 35 minutos. A las 24 horas, los participantes de dicho grupo realizaron un TEST para evaluar la retención de la memoria, el cual consistió en dos ciclos de EFE. B) *Grupo Interferido.* Los participantes del grupo Interferido (n=14) realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido antihorario (perturbación A) y, 5 minutos más tarde, realizaron seis bloques de ensayos perturbados con una rotación en sentido horario (perturbación B). Al igual que el grupo anterior, los participantes del grupo interferido realizaron dos ciclos de EFE a las 24 horas con el objetivo de medir la retención de la memoria. Los participantes de ambos grupos realizaron sus respectivas sesiones de aprendizaje en la misma hora del día.

#### 4.4. Adquisición EEG

Se colocaron once electrodos de EEG de superficie sobre las regiones prefrontal, motora y parietal (FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, P3 y P4) y sobre la línea media (Fz, Cz y Pz). Los electrodos se montaron siguiendo la disposición estándar 10-20 según se indica en la Figura 6 (Nomenclatura Combinatoria Modificada; [155]). Se utilizaron ambos mastoides como referencia. Además de los electrodos de EEG, se colocaron dos electrodos sobre la zona periorbital de ambos ojos y otros dos sobre el mentón para registrar la electrooculografía (EOG) y la electromiografía (EMG), respectivamente. Todas las señales se adquirieron a 200 Hz, utilizando los dispositivos de PSG Alice 5 (Philips Respironics, PA, EEUU) y BWmini (Neurovirtual, FL, EEUU).



**Figura 6. Localización de electrodos utilizados en la adquisición del EEG.** Se muestra una representación de la cabeza donde se indica la disposición estándar 10-20 de los electrodos de EEG, con la nomenclatura utilizada para cada uno. También se indican los electrodos de EOG, EMG de mentón y los electrodos de referencia ubicados en ambos mastoides (M1 y M2). Los electrodos resaltados con un círculo son los de EEG que fueron registrados en los distintos experimentos de la tesis. Tomada de [183].

## 4.5. Procesamiento de datos

Tanto para el procesamiento como para el posterior análisis de los datos, se utilizó el lenguaje de programación Python en su versión 3.9 a través de la plataforma Anaconda y el uso de Jupyter Notebooks. Se utilizó como base la librería MNE [156], así como también otras librerías de código abierto para procesamiento y análisis de datos.

### 4.5.1. Preprocesamiento

#### 4.5.1.1. Edición y Organización BIDS

Poder gestionar y compartir datos de EEG y sus correspondientes análisis y código de acuerdo a los principios de FAIR data [157] favorece la interoperabilidad, la reproducibilidad y facilita la evaluación de la respectiva investigación [158]. Además, hacer disponibles datos de EEG para ser reutilizados estimula la investigación basada en datos y en hipótesis. El potencial de reutilizar datos se ve obstaculizado cuando los datos se comparten en formatos organizados de manera idiosincrática.

BIDS o “Brain Imaging Data Structure” [159] es un formato estandarizado para la organización de datos en el campo de las neurociencias y puede aplicarse para datos provenientes del uso de diversas técnicas como MRI, PET, EEG, MEG y NIRS [160], [161], [162]. Organizar los datos de EEG en formato BIDS no solo ayuda a los colaboradores de una investigación a acceder a los mismos, sino también a que investigadores de otros laboratorios puedan reutilizarlos cuando sean compartidos públicamente. El uso de BIDS incluso resuelve el bien conocido problema de entender los datos colectados por uno mismo cuando ya han pasado varios años [163].

En la realización de este proyecto se organizaron los datos utilizando el formato BIDS con la extensión para datos de EEG [162]. Previo a esto, se eliminaron canales duplicados y anonimizaron los datos utilizando la librería pyEDFlib 0.1.22.

|  | <b>Pasabandas EEG</b> | <b>Pasabandas EOG</b> | <b>Pasabandas EMG</b> | <b>Notch EEG/EOG/EMG</b> |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| <b>Respuesta al impulso</b>              | FIR                   | FIR                   | FIR                   | FIR                      |
| <b>Método</b>                            | firwin                | firwin                | firwin                | firwin                   |
| <b>Ventana</b>                           | Hamming               | Hamming               | Hamming               | Hamming                  |
| <b>Respuesta en Fase</b>                 | Fase Cero             | Fase Cero             | Fase Cero             | Fase Cero                |
| <b>Causalidad</b>                        | No Causal             | No Causal             | No Causal             | No Causal                |
| <b>Ripple</b>                            | 0.0194                | 0.0194                | 0.0194                | 0.0194                   |
| <b>Atenuación en frecuencia de corte</b> | 6 DBS                 | 6 DBS                 | 6 DBS                 | 6 DBS                    |
| <b>Atenuación en banda de rechazo</b>    | 53 DBS                | 53 DBS                | 53 DBS                | 53 DBS                   |
| <b>Orden</b>                             | 6600                  | 6600                  | 6600                  | 1320                     |
| <b>Frecuencia de Corte 1</b>             | 0.95 Hz               | 0.45 Hz               | 19.95 Hz              | 46.25                    |
| <b>Banda de Transición 1</b>             | 0.10 Hz               | 0.10 Hz               | 0.10 Hz               | 0.50 Hz                  |
| <b>Frecuencia de Corte 2</b>             | 40.50 Hz              | 15.50 Hz              | 99.5 Hz               | 53.75 Hz                 |
| <b>Banda de Transición 2</b>             | 1.00 Hz               | 1.00 Hz               | 1.00 Hz               | 0.50 Hz                  |

*Tabla 2. Filtros digitales. Se muestran las características de los distintos filtros aplicados a las señales de EEG, EOG y EMG.*

#### 4.5.1.2. Referencia

Durante la adquisición de los datos, los canales correspondientes al hemisferio derecho del cerebro (FC2, FC6, C4 y P4) y el canal Pz fueron referenciados al mastoide izquierdo (A1), mientras que los canales correspondientes al hemisferio izquierdo (FC1, FC5, C3 y P3) y los canales Fz y Cz fueron referenciados al mastoide derecho (A2). Para unificar las referencias, se re-referenciaron aritméticamente todos los canales al promedio de los mastoides:  $(A1 + A2)/2$ .

#### 4.5.1.3. Filtros

La señal cruda de EEG posee una relación señal-ruido baja, ya que se ve afectada por el ruido de línea, interferencia electromagnética generada por otros equipos (generalmente de alta frecuencia), ruido generado por movimiento de los electrodos (generalmente de baja frecuencia) y ruidos fisiológicos, como los producidos por las señales de EOG, EMG y ECG.

Con el objetivo de aumentar la relación señal-ruido, el primer paso consistió en aplicar filtros digitales pasabandas entre 1 y 40 Hz, de tipo FIR (Finite Impulse Response) con fase cero y no-causales [164]. El mismo procedimiento se realizó para las señales de EMG y EOG, para dejar las mismas filtradas en caso de ser necesarias a futuro (las características de cada filtro se especifican en la Tabla 1). Debido a que el ruido de línea en particular suele ser de mayor amplitud, se aplicó un filtro Notch de 50Hz.

Los filtros resultan de gran utilidad para disminuir el ruido fuera del rango de las frecuencias de interés (movimientos lentos, ruido de línea y ruido de alta frecuencia) pero no tienen efecto en el ruido cuyo espectro coincide con la banda de frecuencias del EEG, como lo son los artefactos de EOG. Estos deben ser tratados con otros métodos más complejos y se ven más adelante en este trabajo.

#### 4.5.1.4. Epoching

El registro completo de la señal es continuo a lo largo de la sesión experimental y tiene una duración de entre 30 y 60 minutos aproximadamente para cada sujeto, dependiendo del grupo al que pertenezca. Para poder realizar un análisis sobre la región de interés, el intervalo entre ensayos, se dividió la señal en épocas. Una época es un intervalo, generalmente de unos pocos segundos de duración, cuyo tiempo cero coincide con un evento en particular de la señal, por ejemplo el inicio de un ensayo. La duración de cada época se define con algún criterio conveniente para el análisis y debe ser igual para todas las épocas.

Debido a que las épocas se definen a partir de un evento, es necesario contar con información sobre el momento en que sucede cada uno de ellos. En este experimento se definieron tres tipos de eventos:

1. *Aparición del Target*: correspondiente al inicio de cada ensayo
2. *Inicio del Movimiento*: correspondiente al inicio del movimiento
3. *Fin del Feedback*: correspondiente al fin del feedback

La información sobre la ocurrencia de estos eventos estaba contenida en la señal analógica  $E[n]$ , registrada en el momento de la adquisición del EEG. Para poder dividir la señal de EEG en épocas fue necesario que la información sobre los eventos estuviera organizada en una matriz, en la cual quedara especificado el tiempo de ocurrencia de cada evento y el tipo de evento correspondiente. Para poder obtener esta matriz, se desarrolló un algoritmo de detección de eventos a partir de la señal  $E[n]$ , el cual se detalla en el Anexo. Una vez obtenida la matriz de eventos, se procedió a dividir la señal en épocas de tres segundos cada una, desde -1.0 segundos a 2.0 segundos, tomando como referencia ( $t = 0$ ) el evento de Fin del Feedback. Esto nos permitió enfocarnos en nuestra región de interés (el intervalo entre ensayos), la cual comienza en el momento de finalización del feedback y se extiende al menos 1.5 segundos para todos los sujetos. La razón por la cual se tomó un margen más amplio de tiempo fue porque más adelante se llevó a cabo una transformación para obtener las representaciones tiempo-frecuencia de cada época, la cual genera artefactos en los extremos de la señal (efecto de borde). Se debe tener en cuenta que, a partir de este procesamiento, los instantes de tiempo analizados posteriormente fueron relativos al instante de Fin del Feedback.

#### 4.5.1.5. Eliminación épocas

La señal de EEG puede verse afectada por artefactos que no son resultado de una suma lineal de señales, como por ejemplo el desplazamiento o mal contacto de algún electrodo o algún movimiento brusco de la cabeza, entre otros. Este tipo de artefactos no pueden ser corregidos por métodos de procesamiento de señales sin afectar la señal de interés y, por lo tanto, resulta conveniente eliminar los fragmentos de la señal que hayan sido afectados por los mismos.

En primer lugar se eliminaron las épocas en las que el sujeto no había alcanzado a realizar el movimiento dentro del límite de tiempo de respuesta. Luego se aplicó un umbralizado a todas las épocas, eliminando aquellas en las que la amplitud de la señal superara los 250  $\mu\text{V}$  en valor absoluto [165]. Por último se realizó una inspección visual, época por época, para eliminar manualmente aquellas que tuvieran artefactos insalvables.



#### 4.5.1.6. ICA

Los artefactos oculares ocasionados por el parpadeo de los ojos son muy comunes en las señales de EEG registradas en vigilia. En particular, en el paradigma experimental que se usó en este proyecto, los parpadeos se dan principalmente durante el intervalo entre ensayos, que coincide con nuestra región de interés. Sin embargo, estos artefactos oculares no destruyen la señal de EEG generada por el cerebro, sino que se suman linealmente sobre la misma. Gracias a esto, se pueden utilizar diferentes métodos para atenuar exitosamente los artefactos oculares sin perder la información de la actividad cerebral. Un método que ha probado ser eficiente en esta tarea es el Análisis de Componentes Independientes (ICA) [166].

ICA es una técnica para estimar señales independientes a partir de un conjunto de señales producidas por una mezcla, en principio desconocida, de las señales fuente. El ejemplo más común de este problema es el de separación ciega de fuentes: se tocan tres instrumentos en una sala y hay tres micrófonos, cada uno captando una mezcla distinta del sonido de los tres instrumentos. El desafío que se intenta resolver con ICA es descomponer esas tres mezclas para obtener el sonido producido por cada uno de los instrumentos de manera aislada.

De manera análoga, dentro del análisis de EEG también se puede plantear un problema de separación ciega de fuentes, en el que los electrodos captan una mezcla de las señales eléctricas del cerebro, de parpadeos, latidos del corazón, actividad muscular, etc. ICA permite entonces separar esta mezcla, lo cual puede ser usado para limpiar los datos de EEG. Para ello es necesario realizar un análisis de las componentes que se obtienen al descomponer las señales “mezcla”, estudiando sus características con el objetivo de identificar aquellas que corresponden a artefactos particulares. Algunas de las características que se utilizan para clasificar componentes son su distribución espacial, su potencia espectral y su actividad a lo largo del tiempo, ya sea de manera continua o relacionada a un evento [167]. Una vez identificadas, las componentes relacionadas con artefactos se eliminan para luego reconstruir las “mezclas” a partir de las componentes restantes, aumentando así la relación señal-ruido de las señales adquiridas.

Desde un punto de vista más técnico, se puede decir que ICA es un método para recuperar  $N$  señales fuente independientes,  $s = \{s_1(t), s_2(t), \dots, s_N(t)\}$  a partir de  $N$  mezclas lineales,  $x = \{x_1(t), x_2(t), \dots, x_N(t)\}$ , modeladas como el resultado de multiplicar la matriz de señales fuente,  $\mathbf{s}$ , por una matriz cuadrada desconocida  $\mathbf{A}$  (i.e.  $x = \mathbf{A} * s$ ). Dado que no se conoce la naturaleza de las fuentes o del proceso de mezcla, el objetivo es recuperar una versión,  $\mathbf{u}$ , de las fuentes originales, idéntica a  $\mathbf{s}$ , a excepción de la escala y el orden de las fuentes. Para hacer esto, es necesario hallar la matriz cuadrada,  $\mathbf{W}$ , que invierta linealmente el proceso de mezcla, i.e.  $u = \mathbf{W} * x$ . La asunción usada para distinguir las señales fuente de las mezclas es que las fuentes,  $s_i$ , son estadísticamente independientes, mientras que sus mezclas,  $x_i$ , no lo son. En contraste con los métodos de descorrelación como PCA, los cuales solo aseguran que las salidas no estén correlacionadas ( $u_i, u_j > 0 \forall ij$ ), ICA impone un criterio mucho más fuerte, la independencia estadística, la cual ocurre cuando la función de densidad de probabilidad multivariada es igual al producto de las funciones de densidad de probabilidad marginales de cada componente [168].

Existen diferentes algoritmos que sirven para implementar la descomposición en componentes independientes. Entre los más frecuentemente usados se encuentran Infomax ICA, SOBI y FastICA. Si bien

la forma en la que cada algoritmo estima la independencia es diferente, todos tienen el mismo objetivo global [169] y, generalmente, producen resultados casi idénticos cuando se aplican a mezclas de fuentes ideales [170].

#### 4.5.1.6.1. Implementación

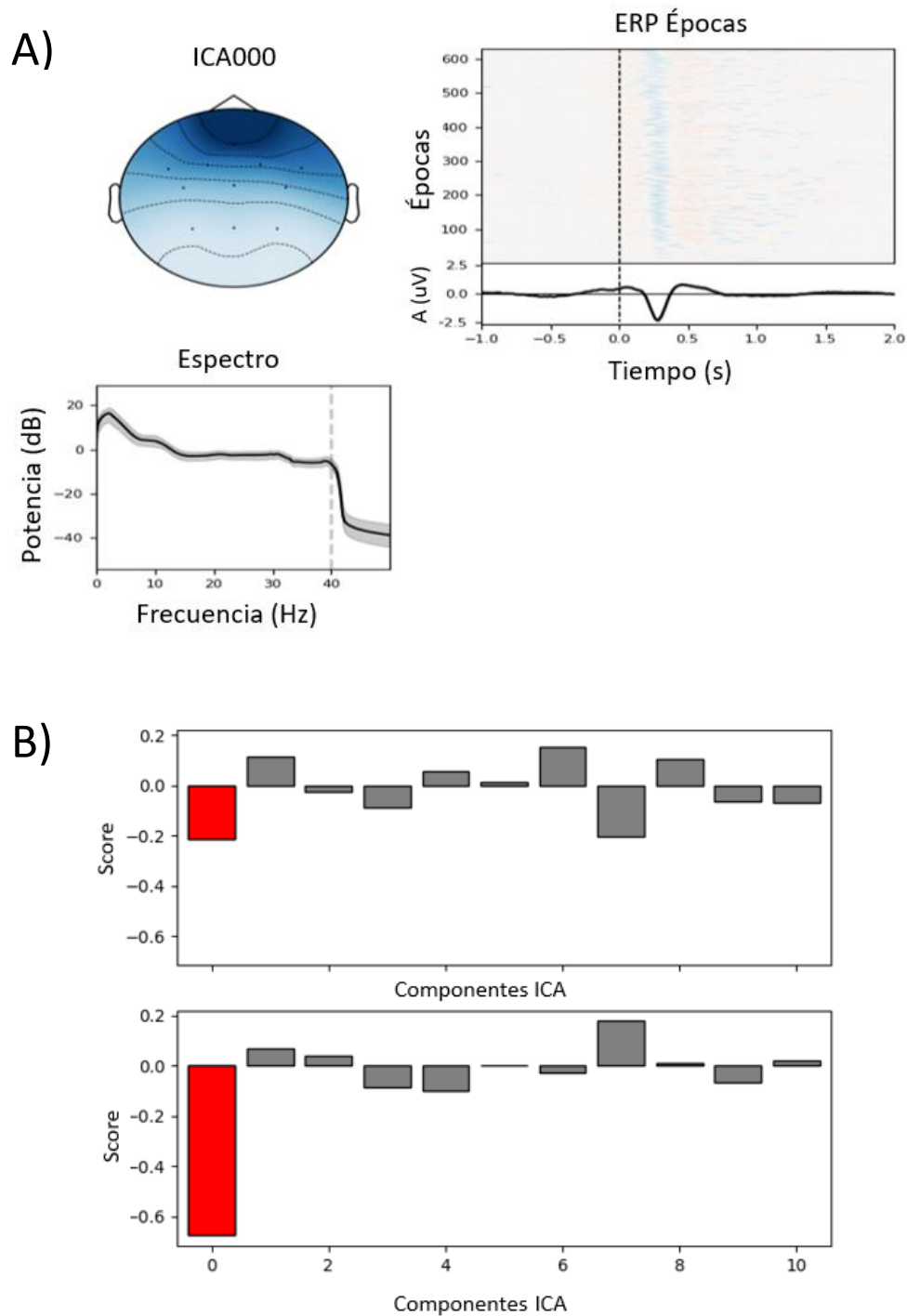
En este proyecto se realizó un análisis de componentes independientes para eliminar las componentes relacionadas a los artefactos oculares y, solo en los casos en los que fuese muy evidente, las componentes relacionadas a la actividad muscular. Para la implementación de este análisis se utilizó el paquete *ICA* de la librería *preprocessing* de MNE-Python, usando el método FastICA [171] y un total de once componentes (igual a la cantidad de canales sobre los cuales se realizó el análisis).

Para poder identificar las componentes a eliminar, se evaluó su topografía, espectro frecuencial y curso temporal<sup>1</sup> (Figura 7A). Las componentes que contienen artefactos oculares poseen una distribución espacial anterior, su curso temporal muestra baja actividad con pulsos ocasionales de gran amplitud y poseen un espectro frecuencial cuya potencia se concentra en frecuencias menores a 5Hz (se suele comparar con una curva del tipo  $1/f$ ) [167]. Para complementar el análisis visual, se calculó la correlación entre cada componente y las señales de EOG registradas (Figura 7B). En la Figura 7 se muestra un ejemplo de un caso analizado durante ésta investigación y en la Figura Anexo 7 se muestra el resultado de reconstruir la señal luego de eliminar la componente identificada como artefacto de EOG.

#### 4.5.1.7. Eliminación épocas

Se realizó una segunda inspección visual, época por época, para eliminar aquellas en las que el ICA no haya podido corregir los artefactos oculares.

<sup>1</sup> Para entrenar la identificación de componentes se realizó una práctica online gratuita provista por la Universidad de California San Diego, en la que se presentan casos reales de componentes independientes obtenidas a partir de señales de EEG y se deben etiquetar las mismas.



**Figura 7. ICA: Identificación de las componentes.** A) *Características de la componente independiente.* En el panel superior izquierdo se muestra la distribución espacial de la potencia de la componente analizada, en la que se observa una localización frontal de la misma. En el panel inferior izquierdo se muestra el espectro frecuencial de la componente analizada, en el que se observa una concentración de potencia en frecuencias menores a 5 Hz. En el panel superior derecho se muestra la componente a través de las épocas en forma de ERP y, por debajo, el promedio a través de las épocas. Se observa un comportamiento similar y constante a través de las épocas que, al promediar, indica la presencia de actividad sincronizada alrededor de los 250 ms posteriores al fin del feedback. B) *Correlación con EOG.* Cada componente se comparó con las dos señales de EOG (izquierdo arriba y derecho abajo), observando una mayor correlación en este caso con la componente 0, analizada en la gráfica de arriba (A).

## 4.5.2. Análisis Tiempo Frecuencia

Para poder estudiar la banda Beta y su posible modulación durante la adaptación, es necesario obtener información sobre la composición espectral de las señales de EEG. Una opción es realizar la transformada de Fourier de cada una de las épocas y así obtener la representación frecuencial de las mismas. Sin embargo, esto tiene dos limitaciones: los cambios de la estructura frecuencial en el tiempo son difíciles de visualizar (ya que dicha información está codificada en la fase de la transformada de Fourier) y las señales de EEG violan la asunción de estacionariedad del análisis de Fourier. Estas dos limitaciones motivan a aplicar una descomposición frecuencial diferente, una que permita describir y estudiar la dinámica cambiante de las señales de EEG.

Los análisis tiempo-frecuencia se basan en calcular la distribución espectral de la potencia de la señal sobre periodos cortos de tiempo, permitiendo mantener la información temporal de la señal. La principal asunción en este tipo de análisis es que la señal sea estacionaria en la ventana de tiempo sobre la cual se realiza el cálculo, lo cual es razonable teniendo en cuenta que las señales de EEG suelen ser estacionarias por cientos de milisegundos [172], [173]. Existe una gran cantidad de métodos para obtener representaciones tiempo-frecuencia (*time-frequency representations*, TFRs), muchos de los cuales producen resultados cualitativa y cuantitativamente similares [174], [175]. En el mundo de la investigación neurocientífica, el método más utilizado es la convolución con la denominada Morlet Wavelet Compleja (CMW).

La CMW es una señal senoidal compleja modulada por una envolvente Gaussiana (Figura 8A):

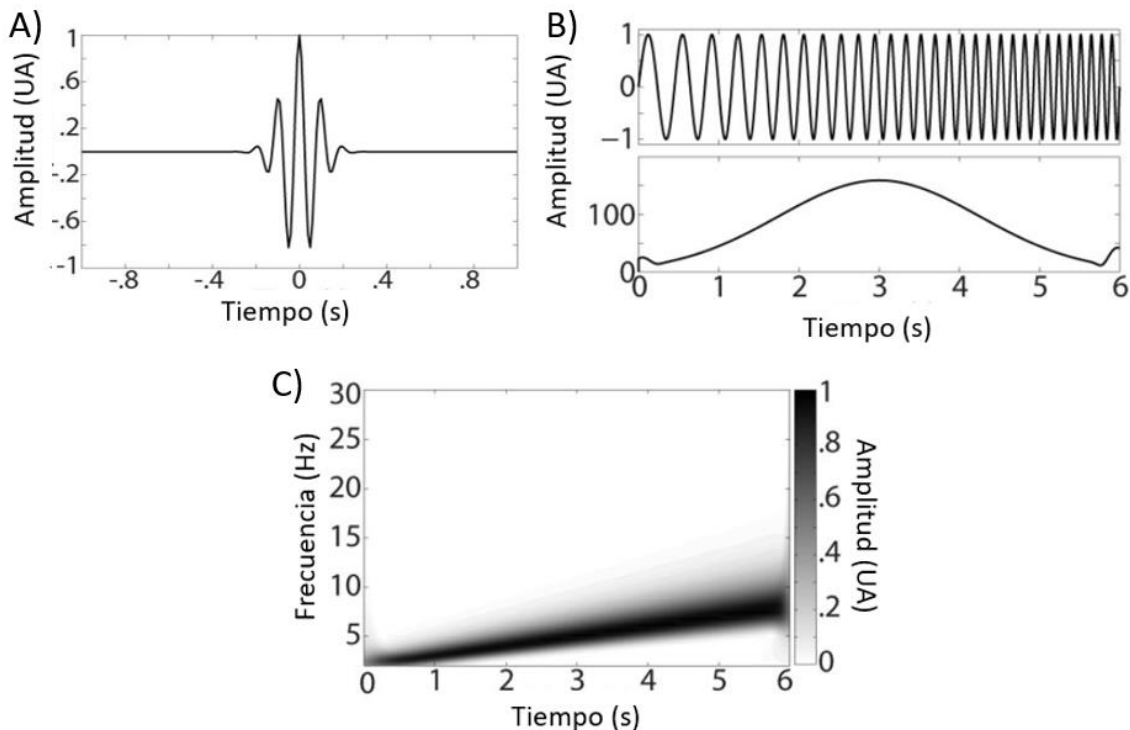
$$cmw(t, f_0) = A * e^{i2\pi f_0 t} * e^{\frac{-t^2}{2s^2}}$$
$$s = \frac{n}{2\pi f_0}$$
$$A = \frac{1}{(s\sqrt{\pi})^{1/2}}$$

La variable  $t$  es el tiempo (en segundos) y  $f_0$  es la frecuencia (en Hertz) de la wavelet, también llamada frecuencia central. El parámetro  $s$  representa el desvío estándar o ancho de la Gaussiana y  $n$  es el número de ciclos que llega a tener la wavelet.  $A$  es un factor de escala o normalización (dependiente de la frecuencia) que se utiliza para que la energía de la wavelet sea unitaria.

Al realizar la convolución de una señal  $X(t)$  con una CMW de una determinada frecuencia, se obtiene una representación de la modulación de dicha frecuencia en la señal  $X(t)$  a través del tiempo. Una forma simple e intuitiva para entender esto es usar como ejemplo una señal senoidal cuya frecuencia aumente linealmente en el tiempo, conocida como chirrido o “*chirp*” lineal (Figura 8B). En el ejemplo de la Figura 8 se utiliza como señal  $X(t)$  un chirrido con aumento lineal de frecuencia entre 2 y 8 Hz durante 6 segundos y una Morlet Wavelet de frecuencia central igual a 5 Hz. Al realizar la convolución entre la señal  $X(t)$  y la CMW, lo que se observa es que la amplitud de la señal transformada llega a su máximo a los 3 segundos aproximadamente, lo cual coincide con el momento en el que la señal  $X(t)$  llega a tener 5Hz, es decir, la frecuencia central de la CMW (Figura 8B). Notar que la amplitud de la señal transformada alcanza un valor de 150 cuando la señal  $X(t)$  tenía amplitud unitaria. Esto se debe a que la CMW usada en el ejemplo no fue normalizada.

En el ejemplo anterior se observó que, al realizar la convolución entre una señal  $X(t)$  y una CMW de frecuencia central igual a 5 Hz, se obtiene como resultado una representación en el tiempo de la modulación del contenido frecuencial de  $X(t)$  alrededor de dicha frecuencia. Para poder obtener una representación tiempo-frecuencia, es necesario repetir el proceso para distintas frecuencias centrales, dentro de un rango de frecuencias acorde al estudio que se quiera realizar. Para continuar con el ejemplo anterior, se utiliza la misma señal  $X(t)$  pero ahora se realiza la convolución con una familia de CMW cuyas frecuencias centrales van desde 2 a 30 Hz. El resultado es una representación tiempo frecuencia en la que se puede observar cómo varía el contenido frecuencial de la señal  $X(t)$  a lo largo del tiempo (Figura 8C).

Al seleccionar el rango de frecuencias de la CMW se debe tener en cuenta que la frecuencia no sea mayor a la frecuencia de Nyquist y que no sea menor a la duración de las épocas, es decir, que la duración de un ciclo de la wavelet no sea mayor a la duración de la época. A medida que aumenta la frecuencia, la wavelet se hace más corta en tiempo (ya que la Gaussiana se vuelve más angosta), aumentando la precisión en tiempo pero disminuyendo a la vez la precisión en el espectro de frecuencias. El otro parámetro que afecta al ancho de la Gaussiana es  $n$  y, por lo tanto, se puede manipular para controlar este “trade off” entre la precisión en tiempo y en frecuencia de la señal. El parámetro  $n$  representa el número de ciclos de la wavelet; para una frecuencia determinada, cuanto mayor es  $n$ , más ancha será la Gaussiana y, por consiguiente, aumentará la precisión en el espectro frecuencial. Debido a esto, es común y resulta efectivo usar un  $n$  variable, que aumente a medida que se aumenta la frecuencia de la senoidal.



**Figura 8. Transformada Wavelet.** A) Morlet Wavelet Compleja. Se muestra la parte real de una CMW. B) Convolución con la CMW. Arriba una señal “chirp” lineal de 2 a 8 Hz. Abajo, el resultado de convolucionar dicha señal con una CMW de frecuencia central igual a 5 Hz (sin normalizar). Notar que la amplitud de la señal transformada llega a su máximo a los 3 segundos aproximadamente, lo cual coincide con el momento en el que la señal  $X(t)$  llega a tener 5Hz. C) Convolución con una familia de CMW. Resultado de convolucionar una familia de CMW de frecuencia variable y una señal “chirp” lineal de 2 a 8 Hz. Adaptada de [175].

#### 4.5.2.1. Implementación

Para obtener la representación tiempo-frecuencia de las épocas obtenidas previamente, se realizó la convolución de cada una de las mismas con la CMW utilizando la función *tfr\_morlet* de la librería *time\_frequency* de MNE-Python. El rango de frecuencias utilizado fue de 1 a 40 Hz, con un paso de 0.5Hz y un número de ciclos variable entre 1 y 13, distribuidos uniformemente. Una vez obtenida la transformación, se recortaron las épocas desde -0.2 a 1.5 segundos (donde  $t = 0$  segundos corresponde al Fin del Feedback, de acuerdo al procesamiento realizado y explicado en la sección “Epoching”), con el objetivo de eliminar los efectos de borde ocasionados por la convolución y quedarse con la región de interés para el análisis posterior.

#### 4.5.2.2. Normalización respecto al Baseline

El espectro frecuencial de las señales de EEG tiende a mostrar un decrecimiento en la potencia a medida que aumenta la frecuencia, siguiendo una curva del tipo “ $1/f$ ”, siendo  $f$  la frecuencia. Debido a que existen diferentes componentes frecuenciales en las señales de EEG, y cada una tiene una escala de amplitud muy diferente de las otras, es necesario realizar una normalización de las representaciones tiempo-frecuencia con respecto a una línea de base para poder visualizar los resultados de interés.

Para cada época se utilizó como línea de base los 200 milisegundos iniciales, correspondientes al periodo de feedback visual en el diseño experimental. Vale aclarar que durante este periodo de tiempo existió un estímulo visual distinto al de la región de interés que se buscó estudiar, sin embargo, luego de evaluar diferentes posibilidades de líneas de base y normalizaciones, dicho intervalo resultó ser el más consistente a través de todos los sujetos. Para cada frecuencia se tomó el promedio de estos 200 milisegundos y se realizó una normalización en decibeles de cada época:

$$Xn_{icf}(t) = 10 \log \frac{X_{icf}(t)}{B_{icf}}$$

Donde

$X_{icf}(t)$  es la señal de la época  $i$ , en el canal  $c$ , para la frecuencia  $f$ .

$B_{icf}$  es el promedio de la línea de base de la época  $i$ , en el canal  $c$ , para la frecuencia  $f$ .

$Xn_{if}(t)$  es la señal normalizada de la época  $i$ , en el canal  $c$ , para la frecuencia  $f$ .

#### 4.5.2.3. Promedio

Una vez normalizadas las TFRs de cada época, se realizó un promedio por bloque de aprendizaje y canal para cada sujeto, resultando en un total de once TFRs (una por canal) por bloque para cada sujeto.

## 4.6. Análisis de datos

### 4.6.1. Comportamiento

#### 4.6.1.1. Curva de aprendizaje

En cada ensayo de la tarea de alcance se calculó el ángulo de movimiento, comprendido entre la posición del joystick y la línea que conectaba el punto de inicio y la posición del objetivo (ángulo  $\beta$  en la Figura 4A, panel derecho). Los ensayos en los que el ángulo de movimiento superó los 120 grados se excluyeron del análisis posterior [34]. Todos los datos ensayo a ensayo se convirtieron en series temporales ciclo a ciclo calculando la mediana del ángulo de movimiento correspondiente a los 8 objetivos visuales para cada ciclo y cada sujeto. La velocidad de aprendizaje de cada sujeto se obtuvo ajustando una función exponencial simple de la forma  $y[n] = a * e^{-b*n} + c$ , sobre la secuencia de ángulos de movimiento, en la que  $y[n]$  representa el ángulo de movimiento en el ciclo  $n$ ,  $a$  y  $c$  determinan el sesgo inicial y la asíntota de la exponencial, y el parámetro  $b$  representa la velocidad de aprendizaje.

#### 4.6.1.2. Retención

Para evaluar la retención de la memoria se realizaron ensayos con fijación de error (EFE) 24 horas después de haber realizado la sesión experimental (Figura 5). Como medida de retención se utilizó una relación porcentual entre el ángulo de movimiento alcanzado en los EFE y el ángulo de movimiento alcanzado en el último bloque del aprendizaje (asíntota). Esta relación se puede resumir con la siguiente ecuación:

$$R = \frac{100 * (M1 + M2)}{2A}$$

*Donde*

*R es el porcentaje de retención,*

*M1 es la mediana del ángulo de movimiento del primer ciclo de EFE,*

*M2 es la mediana del ángulo de movimiento del segundo ciclo de EFE y*

*A es la mediana del ángulo de movimiento del último bloque de la sesión experimental.*

#### 4.6.1.3. Análisis estadístico

Para analizar las métricas del comportamiento se utilizaron estadísticas paramétricas implementadas con R (versión 3.4.1; [176]) en "RStudio" [177]. Las diferencias estadísticas se evaluaron con un nivel de confianza del 95% (alfa = 0.05). En particular, se compararon las velocidades de aprendizaje y los niveles de asíntota alcanzados (mediana del ángulo de movimiento del último bloque) entre el grupo No Interferido y el grupo Interferido utilizando pruebas t de dos colas. El mismo tipo de prueba se realizó para comparar los niveles de retención entre ambos grupos. Para realizar estas pruebas estadísticas se asumió la independencia entre los grupos dada por el proceso aleatorio de selección de sujetos. También se verificó que las variables siguieran una distribución aproximada a la normal mediante pruebas de Shapiro-Wilk y que cumplieran con la homogeneidad de la varianza.

## 4.6.2. Señal de EEG

### 4.6.2.1. Efecto global de la AM

Con la intención de obtener una primera visión sobre el comportamiento de la señal de EEG durante el aprendizaje, se analizó inicialmente el grupo No Interferido. Como punto de partida y con el objetivo de validar la hipótesis de que la banda Beta se encuentra involucrada en el aprendizaje de adaptación motora, se realizó una comparación entre los ensayos no perturbados y los ensayos perturbados, a nivel de las representaciones tiempo-frecuencia.

Como parte de los ensayos no perturbados se utilizó únicamente la segunda mitad del bloque de Nulos, promediando los últimos cuarenta ensayos del mismo. Esto se debe a que, durante los primeros ensayos del bloque de Nulos, los sujetos pueden estar aprendiendo a realizar la tarea o a adaptarse al movimiento si es que poseían cierto desvío inicial, lo cual sería un confusor para la comparación que deseamos realizar. Por otro lado, como parte de los ensayos perturbados, se utilizó el promedio de los seis bloques de aprendizaje. En este primer enfoque, tanto para los ensayos perturbados como para los no perturbados, se utilizó el promedio de todos los canales, permitiendo tener una visión general de la actividad neural durante la sesión sin introducir sesgos sobre su localización.

Para realizar esta comparación se llevó a cabo una estadística basada en clústeres (explicada en la siguiente sección) utilizando el paquete *stats* de la librería MNE-Python y los resultados fueron graficados en representaciones tiempo-frecuencia con la librería *matplotlib* en Python.

### 4.6.2.2. La potencia Beta

El segundo paso fue estudiar más en detalle la banda de interés, para lo cual se siguió la estrategia utilizada en estudios previos [142], [143], [144], [145] en la que se reduce la dimensionalidad de los datos promediando la potencia de la señal en la sub-banda frecuencial y en el canal de mayor modulación dentro del periodo de tiempo analizado. La comparación inicial fue igual que en la etapa anterior, evaluando la diferencia entre el promedio de los ensayos perturbados (seis bloques de aprendizaje) y el promedio de los ensayos no perturbados (últimos cuarenta ensayos del bloque de Nulos). La diferencia en este caso es que nos centramos en la banda de interés y, al reducir la dimensionalidad, podemos obtener una mejor estimación del intervalo de tiempo en el cual se dé la diferencia en caso de existir. Al igual que en el análisis previo, se utilizó para la comparación una estadística basada en clústeres.

La reducción de dimensionalidad de los datos consistió en encontrar el canal y la sub-banda frecuencial con mayor modulación para cada sujeto. Al realizar un promedio a lo largo de las frecuencias de esa sub-banda, se obtuvo una señal bidimensional (tiempo – amplitud) para cada bloque. En particular, se buscó dentro de la banda de interés (la banda Beta), la sub-banda de frecuencias -de ancho 3Hz- y el canal que mostrara el mayor incremento de amplitud (Figura 9A); luego se realizó el promedio dentro de dicha sub-banda y en ese canal, para así obtener una curva representativa del perfil de potencia de la banda Beta para cada bloque (Figura 9B).

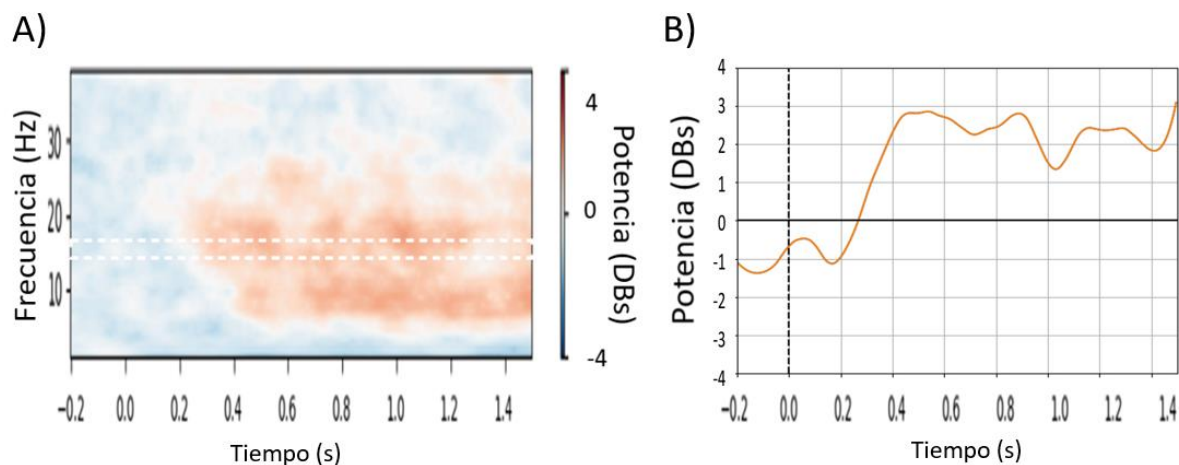
### 4.6.2.3. Dinámica de la potencia Beta en la sesión de aprendizaje

Los análisis anteriores nos permiten ver si existe una modulación de la banda Beta promovida por la AM. Sin embargo, no nos da información sobre cómo varía dicha modulación, si es que lo hace, a lo largo del



aprendizaje. Para poder evaluar si existen cambios en la potencia Beta a lo largo de la sesión experimental, el siguiente paso consistió en analizar la modulación de dicha banda para cada bloque por separado.

Para realizar esta evaluación se continuó con el análisis previo, haciendo uso del intervalo de tiempo del o de los clústeres encontrados y reduciendo la dimensionalidad una vez más. Para cada sujeto y para cada bloque, se promedió la señal temporal dentro del intervalo de tiempo hallado, obteniendo así siete puntos por sujeto: uno correspondiente al bloque de Nulos (sin perturbación) y uno correspondiente a cada bloque de ensayos con perturbación. Luego se le restó a cada bloque de ensayos perturbados el valor del bloque de Nulos, con el objetivo de obtener una medida normalizada de la modulación de cada uno de los seis bloques. Una vez obtenidos los valores normalizados para cada sujeto y para cada bloque, se representó en un gráfico la media y el intervalo de confianza para cada bloque utilizando el método *summarySE* de la librería *Rmisc* de R.



**Figura 9.** Reducción de Dimensionalidad. A) Se buscó dentro de la banda de interés (la banda Beta), la sub-banda de frecuencias -de ancho 3Hz- y el canal que mostrara el mayor incremento de amplitud. B) Se realizó el promedio dentro de dicha sub-banda y dicho canal, para así obtener una curva representativa del perfil de potencia de la banda Beta para cada bloque.

#### 4.6.2.4. Efecto de la Interferencia Anterógrada

Con el objetivo de evaluar si realmente existió una diferencia en la modulación de la banda de interés frente a la exposición a la interferencia anterógrada, se realizó el mismo análisis de permutación de clústeres sobre las curvas de potencia pero entre ambos grupos (Interferido y No Interferido). En primer lugar se realizó la comparación entre los ensayos no perturbados de ambos grupos (últimos cuarenta ensayos del bloque de Nulos) con el objetivo de validar que los datos no estuvieran sesgados. Posteriormente se realizó la prueba estadística entre el promedio de los seis bloques perturbados del grupo No Interferido y el promedio de los seis bloques perturbados (perturbación B) del grupo Interferido.

Para estudiar la dinámica de esta comparación se siguió la misma estrategia de antes, promediando el valor de la señal dentro del o de los clústeres encontrados para representarlos en un gráfico con la media y el intervalo de confianza para cada grupo.

#### 4.6.2.5. Análisis estadístico

##### 4.6.2.5.1. Elección de la prueba estadística

Cada TFR posee tres dimensiones: tiempo, frecuencia y amplitud. Sumado a esto, se cuenta también con la dimensión de los canales (once canales por sujeto) y de los bloques (seis o siete bloques por sesión dependiendo del grupo). Una complicación típica al trabajar con datos de alta dimensionalidad es que el análisis estadístico se vuelve muy complejo y trae aparejado el problema de comparaciones múltiples. Cuando no se lidia explícitamente con la gran cantidad de pruebas estadísticas, la probabilidad de falsos positivos aumenta drásticamente [163]. Esta probabilidad, conocida como la tasa de error familiar (*family wise error rate*, FWER), es la probabilidad de realizar uno o más descubrimientos falsos o errores de tipo 1 al realizar pruebas de hipótesis múltiples. Para llevarlo al caso concreto de los análisis planteados anteriormente, se debería realizar una prueba estadística para cada punto en el tiempo (y en la frecuencia en el caso de las TFRs), lo cual aumentaría considerablemente la probabilidad de obtener falsos positivos debido a la gran cantidad de comparaciones. Además de esto, al realizar pruebas estadísticas punto a punto se pierde la dependencia que podría existir entre puntos adyacentes o cercanos, tanto en tiempo como en frecuencia.

Una solución que permite controlar el problema de comparaciones múltiples, preservando la dimensionalidad, es usar la prueba de permutaciones basada en clústeres [178]. Este método, que ha ganado popularidad en análisis de fMRI, MEG y EEG, no solo corrige el problema de comparaciones múltiples sino que también reduce el potencial de falsos negativos, maximizando el poder para detectar efectos verdaderos y aumentar la reproducibilidad [163].

##### 4.6.2.5.2. Prueba de permutaciones basada en clústeres

La prueba de permutaciones basada en clústeres consiste en encontrar series de puntos adyacentes (clústeres) que muestren una diferencia al compararse entre dos o más condiciones y evaluar si dicha diferencia es significativa. La hipótesis nula de la prueba ( $H_0$ ) es que las muestras de las distintas condiciones provienen de una misma distribución y, por lo tanto, los clústeres encontrados al comparar estas condiciones surgen por azar. La idea general es que, si se intercambian muestras al azar entre las condiciones, no deberían verse cambios en los clústeres encontrados. El método puede resumirse en los siguientes pasos:

1. Obtener un estadístico punto a punto que sea indicador de la diferencia entre grupos o condiciones. El estadístico a utilizar es elegido por el investigador de acuerdo a las características de las muestras. Para dos condiciones dependientes se podría usar, por ejemplo, el estadístico T para muestras pareadas.
2. Elegir un umbral para el estadístico utilizado, a partir del cual se seleccionan los puntos (adyacentes entre sí) que forman un clúster.
3. Cuantificar los clústeres obtenidos, por ejemplo sumando los valores del estadístico para cada punto dentro del clúster. El valor obtenido en este caso se conoce como masa del clúster.

Con los pasos previos se obtiene una medida de que tan grandes son los clústeres encontrados al comparar entre las condiciones. Lo siguiente es estimar que tan grandes serían los clústeres si no existieran diferencias entre las condiciones, para lo cual se realizan permutaciones al azar de las muestras entre las condiciones.

Para cada permutación realizada, se repiten los tres pasos descritos anteriormente (usando siempre el mismo estadístico y umbral) y se construye la distribución de permutación, que representa cómo sería la distribución de masas de clústeres si no hubiese diferencias entre las condiciones. Luego se compara la masa de los clústeres observados en las muestras originales con la distribución de permutación obtenida, calculando la proporción de clústeres de la distribución de permutación que tienen una masa mayor a la del clúster observado. Si dicha proporción es menor a 5% ( $p\text{-valor} < 0.05$ ), la hipótesis nula de intercambiabilidad de datos entre condiciones es poco probable y se rechaza, por lo que el resultado es significativo. Consecuentemente, se concluye que existe una diferencia entre los datos de las condiciones evaluadas.

Cabe destacar que el método de permutaciones basado en clústeres no solo es aplicable a series temporales, sino también a datos con mayor dimensionalidad como pueden ser las representaciones tiempo-frecuencia o incluso representaciones tiempo-frecuencia en diferentes puntos espaciales. El procedimiento en estos casos es el mismo, con la salvedad de que ahora los clústeres deben definirse con algún criterio de adyacencia entre puntos que sea conveniente para el análisis a realizar. Por ejemplo, para el caso de las representaciones tiempo-frecuencia, es común definir como adyacente a los puntos vecinos en ambas dimensiones. Es decir, dado un punto  $A = X[t, f]$ , considerando que A no se encuentre en ninguno de los extremos de la representación tiempo-frecuencia, sus puntos adyacentes serían:  $X[t, f+df]$ ,  $X[t-dt, f]$ ,  $X[t, f]$  (un punto es adyacente a sí mismo),  $X[t+dt, f]$  y  $X[t, f-df]$ , donde  $dt$  y  $df$  representan el mínimo desplazamiento en la dimensión del tiempo y en la de la frecuencia, respectivamente. Lo mismo se puede representar en forma de matriz con el siguiente esquema:

|                 |               |                 |
|-----------------|---------------|-----------------|
| $X[t-dt, f+df]$ | $X[t, f+df]$  | $X[t+dt, f+df]$ |
| $X[t-dt, f]$    | $A = X[t, f]$ | $X[t+dt, f]$    |
| $X[t-dt, f-df]$ | $X[t, f]$     | $X[t+dt, f-df]$ |

**Esquema 1. Matriz de adyacencia.** Ejemplo de una matriz de adyacencia para definir la formación de clústeres en representaciones tiempo-frecuencia.

#### 4.6.2.5.3. Implementación

Se implementó la prueba de permutaciones basada en clústeres tanto para la comparación de las TFRs como para la comparación de las curvas de potencia Beta, ambas explicadas previamente. Para dicha implementación se utilizó la función *permutation\_clúster\_test* del paquete estadístico de MNE-Python [156]. Para las comparaciones de cada grupo consigo mismo (ensayos perturbados versus no perturbados) se utilizó el estadístico t para medidas repetidas, mediante el uso de la función *permutation\_clúster\_1samp\_test* del mismo paquete estadístico. El umbral para el estadístico fue de 2.53, correspondiente a un p-valor de 0.025 para el estadístico utilizado con la cantidad de muestras evaluadas ( $n=14$  para ambos grupos) y fue evaluado a dos colas (a ambos lados de la distribución del estadístico). Siguiendo la recomendación de Meyer y colaboradores [163] (no usar menos de 1000 permutaciones), el número de permutaciones utilizadas fue 8190. Para la significancia de los clústeres encontrados se utilizó un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0.05$ ). Para la comparación entre grupos (No Interferido versus

Interferido) se utilizaron los mismos parámetros con la excepción de que el estadístico utilizado fue el t para medidas independientes, calculado con la función `ttest_ind_no_p` de MNE-Python.

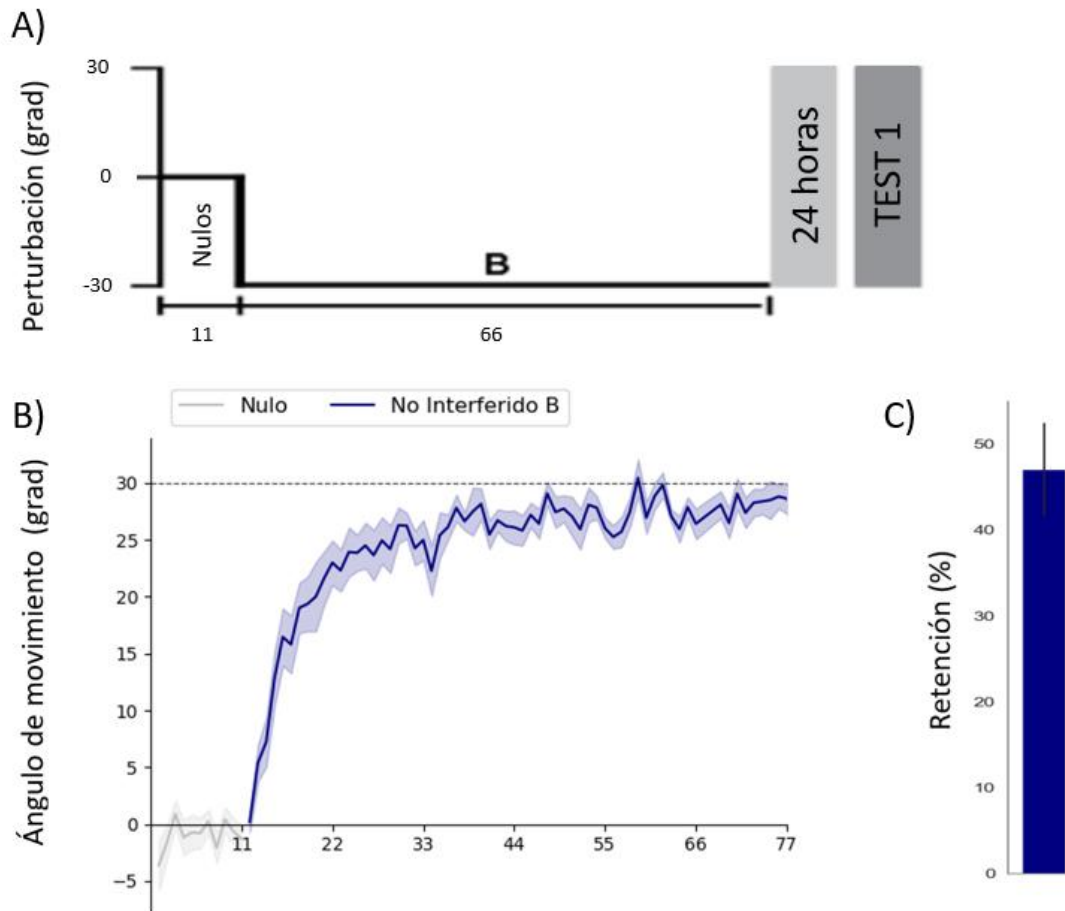
## 5. Resultados

### 5.1. Grupo No Interferido

Iniciamos analizando el grupo No Interferido para comprender el comportamiento general de la señal de EEG y la banda Beta durante el aprendizaje de AM.

#### 5.1.1. Resultados comportamentales

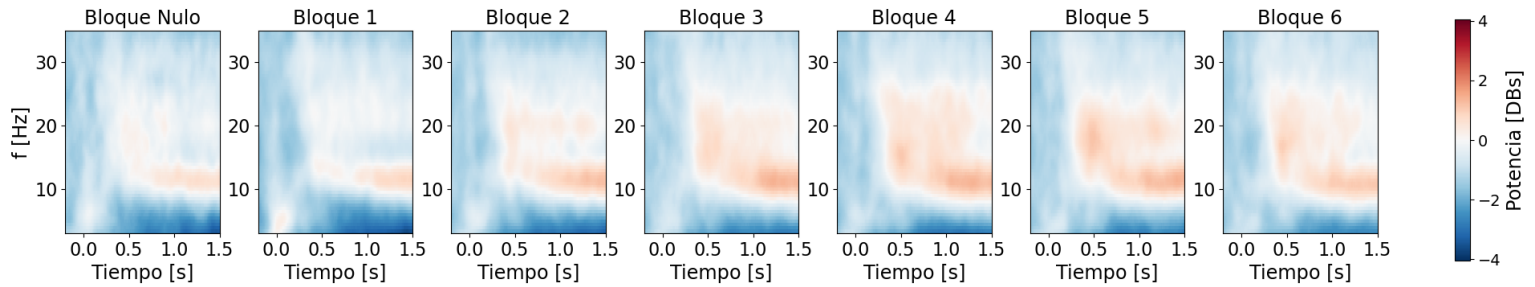
Todos los voluntarios del grupo No Interferido aprendieron a compensar la rotación visual durante la sesión de AM (Figura 10B) y, en promedio, retuvieron el  $47.01 \pm 5.62$  % (media  $\pm$  EE) al día siguiente (Figura 10C).



**Figura 10. Desempeño Motor: Grupo No Interferido.** A) *Sesión Experimental.* En el día 1, los participantes del grupo No Interferido ( $n=14$ ) realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido de las agujas del reloj (perturbación B). La tarea duró aproximadamente 35 minutos. A las 24 horas, los participantes de dicho grupo realizaron un TEST para evaluar la retención de la memoria, el cual consistió en dos ciclos de EFE. B) *Aprendizaje.* Todos los voluntarios del grupo No Interferido aprendieron a compensar la rotación visual durante la sesión de AM. C) *Retención.* En promedio, retuvieron el  $47.01 \pm 5.62$  % (media  $\pm$  EE) al día siguiente.

### 5.1.2. La potencia de la banda Beta aumenta durante la adaptación motora

Para examinar si la banda Beta participa en el proceso de adaptación, se evaluó el comportamiento de la potencia del EEG durante la sesión a partir de representaciones tiempo-frecuencia en el grupo No Interferido. En la Figura 11 se pueden observar las gráficas obtenidas al promediar, para cada bloque, las representaciones tiempo-frecuencia de todos los sujetos y todos los canales registrados. Los valores observados corresponden a la normalización logarítmica realizada con respecto al baseline elegido, es decir, a los 200 milisegundos posteriores a la finalización del movimiento dentro de cada ensayo, durante los cuales se presentaba un feedback visual. En el instante siguiente a la finalización de dicho periodo de baseline, en el tiempo  $t = 0$  segundos, comienza la región de interés del presente estudio, la cual se extiende por 1.5 segundos durante los cuales los sujetos debían permanecer en reposo, con los dedos sobre el joystick, esperando el siguiente ensayo.

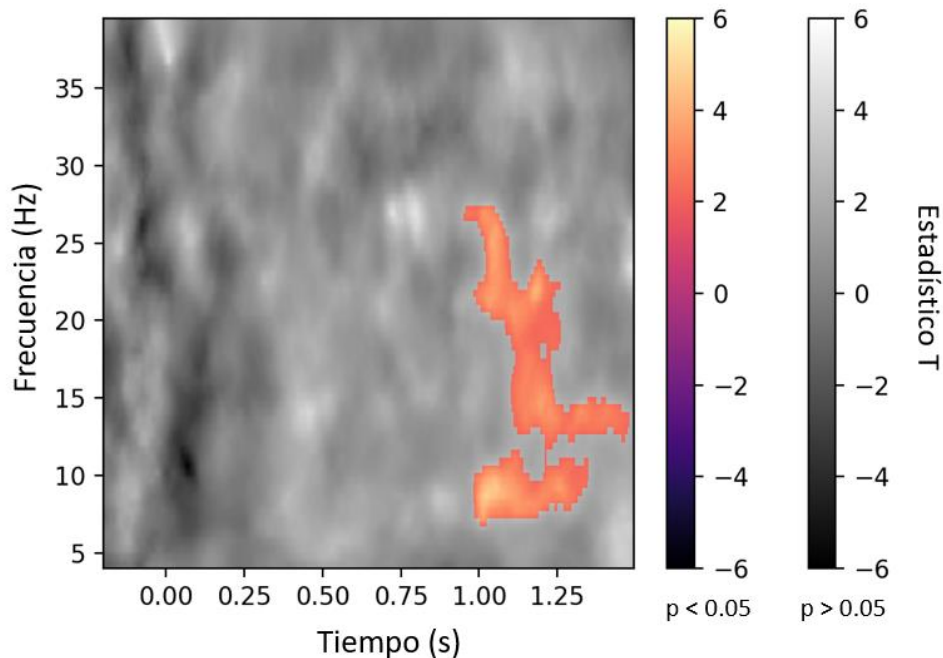


**Figura 11. Representaciones tiempo-frecuencia: grupo No Interferido.** Se muestran las gráficas obtenidas al promediar, para cada bloque, las representaciones tiempo-frecuencia de todos los sujetos y todos los canales registrados. Los valores observados corresponden a la normalización logarítmica realizada con respecto al baseline elegido, es decir, a los 200 milisegundos posteriores a la finalización del movimiento dentro de cada ensayo.

Para evaluar si existió un cambio en la modulación de la banda Beta en la sesión de aprendizaje de la tarea, se comparó el bloque Nulo con el promedio de los seis bloques de aprendizaje mediante una estadística basada en clústeres, utilizando el estadístico t para medidas repetidas. Esta prueba nos permitió determinar si hubo algún cambio global en la potencia relativa de la señal en algún periodo de tiempo e intervalo de frecuencia. El resultado de esta comparación se graficó en la Figura 12, en la cual se puede observar:

- a. En escala de grises, el valor del estadístico obtenido en cada punto.
- b. En escala de rojos y amarillos, el valor del estadístico de cada punto que además forman parte de un clúster cuyo p-valor fue menor a 0.05.

La grafica de la Figura 12 arroja un resultado interesante. Por un lado confirma que existe una modulación dentro del rango de frecuencias de la banda Beta lo cual se condice con estudios previos de AM [142], [143], [144], [145], [146], [149]. Sin embargo, también se puede observar que existe una modulación dentro del rango de frecuencias de la banda Theta. Si bien los antecedentes que vinculan la banda Theta con la AM no son extensos, existen estudios recientes que indican su participación en el aprendizaje motor [179], [180], [146]), por lo que sería interesante ampliar la investigación al estudio de la potencia Theta en una siguiente instancia. En el presente trabajo nos enfocamos principalmente en la banda Beta.



**Figura 12. Modulación global en el TFR.** Para evaluar si existió un cambio en la actividad del EEG correspondiente a la banda Beta en la sesión de aprendizaje de la tarea de AM, se comparó el bloque Nulo con el promedio de los seis bloques de aprendizaje mediante una estadística basada en clústeres. Se observa: En escala de grises, el valor del estadístico obtenido en cada punto. En escala de rojos y amarillos, el valor del estadístico de cada punto que además forman parte de un clúster cuyo p-valor fue menor a 0.05. La estadística indica que existe una modulación dentro del rango de frecuencias de la banda Beta (13 a 40 Hz) y, además, se puede observar que existe una modulación dentro del rango de frecuencias de la banda Theta (4 a 8 Hz).

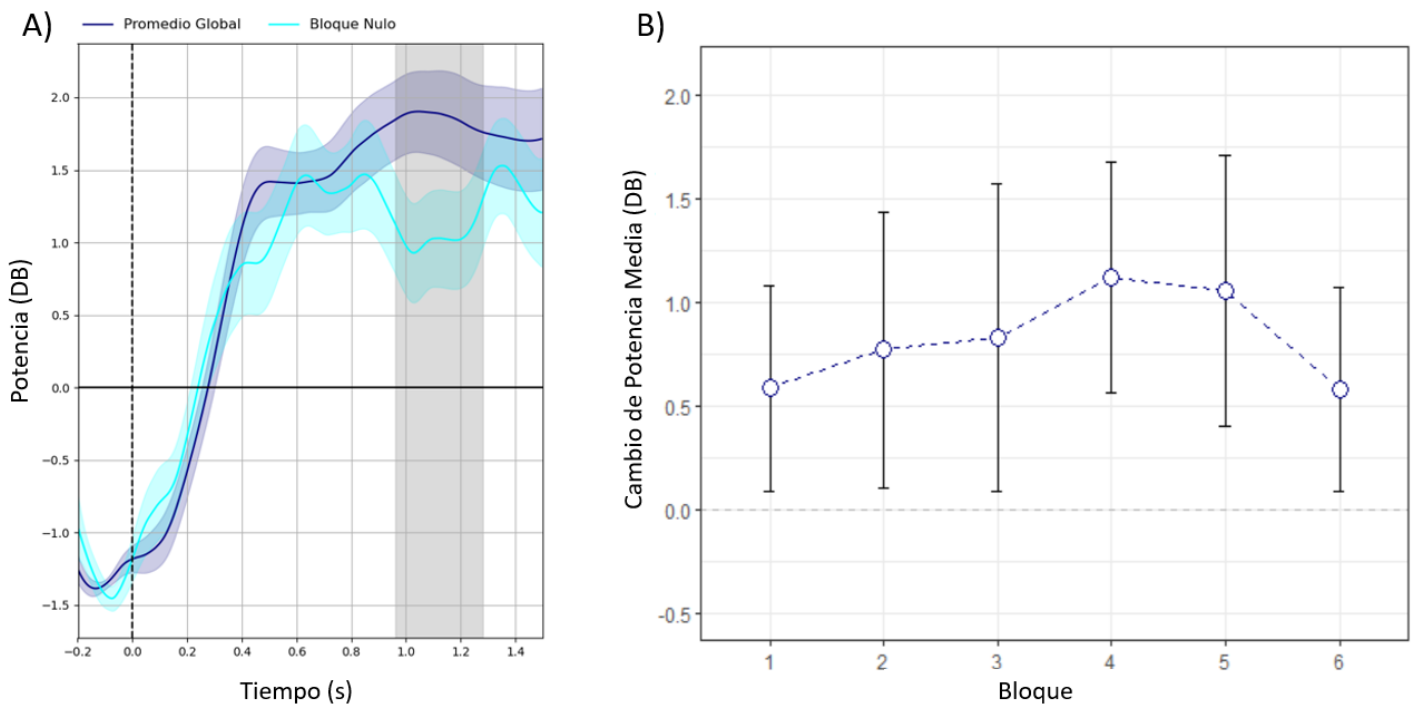
### 5.1.3. Intervalo temporal de la modulación Beta

En una segunda instancia de este mismo análisis, se siguió la estrategia de reducción de dimensionalidad explicada anteriormente, seleccionando el canal y la sub-banda de frecuencia con mayor modulación para cada sujeto, lo cual nos permitió focalizar nuestro análisis en la banda Beta y tener una mejor estimación del intervalo temporal en el cual ocurre la modulación de la potencia. Nuevamente se utilizó un análisis estadístico basado en clústeres, en el que se comparó el promedio de los últimos cuarenta ensayos del bloque Nulo con el promedio de los seis bloques de aprendizaje.

El análisis estadístico realizado mostró un efecto significativo entre las condiciones ( $p < 0.05$ ) que, como revela la Figura 13A, indica un aumento en la modulación de la banda Beta durante el aprendizaje (con la perturbación activa comparado a cuando realizan la tarea sin perturbación). Este efecto correspondió a un clúster encontrado aproximadamente entre los 960 y 1280 milisegundos posteriores a la finalización del feedback visual de los movimientos.

### 5.1.4. Curso temporal de la modulación Beta en la sesión de aprendizaje

Con el objetivo de estudiar el curso temporal de la modulación de la banda Beta a lo largo del aprendizaje, se promedió la potencia dentro del clúster encontrado en cada bloque de aprendizaje y cada sujeto y se normalizó dicho valor calculando la diferencia con respecto al valor obtenido al realizar el mismo promedio en el bloque Nulo. El resultado se graficó en la Figura 13B, en la cual se puede observar que el intervalo de confianza de 95% para la medias de la diferencia entre cada bloque de aprendizaje y el bloque Nulo no contienen al 0. Se debe recordar que el intervalo de confianza presentado corresponde a un rango de valores verosímiles para la media de la diferencia entre los valores calculados para ambas condiciones [181], en este caso, los bloques de aprendizaje y el bloque Nulo, por lo que el hecho de que el intervalo de confianza no contenga al 0 permite inferir que existe una diferencia entre las mismas. Además, se puede visualizar en la misma grafica un tamaño de efecto mayor para los bloques 4 y 5.



**Figura 13. Modulación de la banda Beta: Grupo No Interferido.** A) Efecto global de la adaptación: Se muestra, para el grupo No Interferido, la comparación entre la modulación Beta en el bloque Nulo y la misma promediada a través de los seis bloques de adaptación a la perturbación B. El análisis estadístico realizado mostró un efecto significativo entre las condiciones ( $p < 0.05$ ) que indica un aumento en la modulación de la banda Beta durante el aprendizaje. Este efecto correspondió a un clúster encontrado entre los 960 y 1280 milisegundos posteriores a la finalización del feedback aproximadamente. B) Curso temporal de la modulación Beta Se muestra, para el grupo No Interferido, la media y el intervalo de confianza del promedio de la modulación Beta, normalizada respecto al bloque Nulo, dentro del intervalo del clúster encontrado al comparar el promedio global con el promedio del bloque Nulo. Se puede observar una separación del cero a partir del segundo bloque de aprendizaje. Se puede observar que los intervalos de confianza de 95% para la media de la diferencia entre cada bloque y el bloque Nulo no contienen al 0, pudiendo visualizarse un tamaño de efecto aún mayor para los bloques 4 y 5.



En resumen, se observó en el grupo No Interferido una modulación positiva en la potencia de la banda de frecuencias Beta, ocurriendo aproximadamente entre los 960 y 1280 milisegundos posteriores a la finalización del feedback visual de los movimientos, durante la adaptación a la perturbación en relación a la condición no perturbada. Dicha modulación resultó ser mayor en la segunda mitad del aprendizaje (con excepción del bloque 6), coincidiendo con el momento en el que la curva del desempeño motor alcanzó la asíntota (Figura 10). Por último, no se encontró ninguna correlación significativa entre la modulación de la potencia de la banda Beta y las variables comportamentales (error, velocidad de aprendizaje o retención al día siguiente).

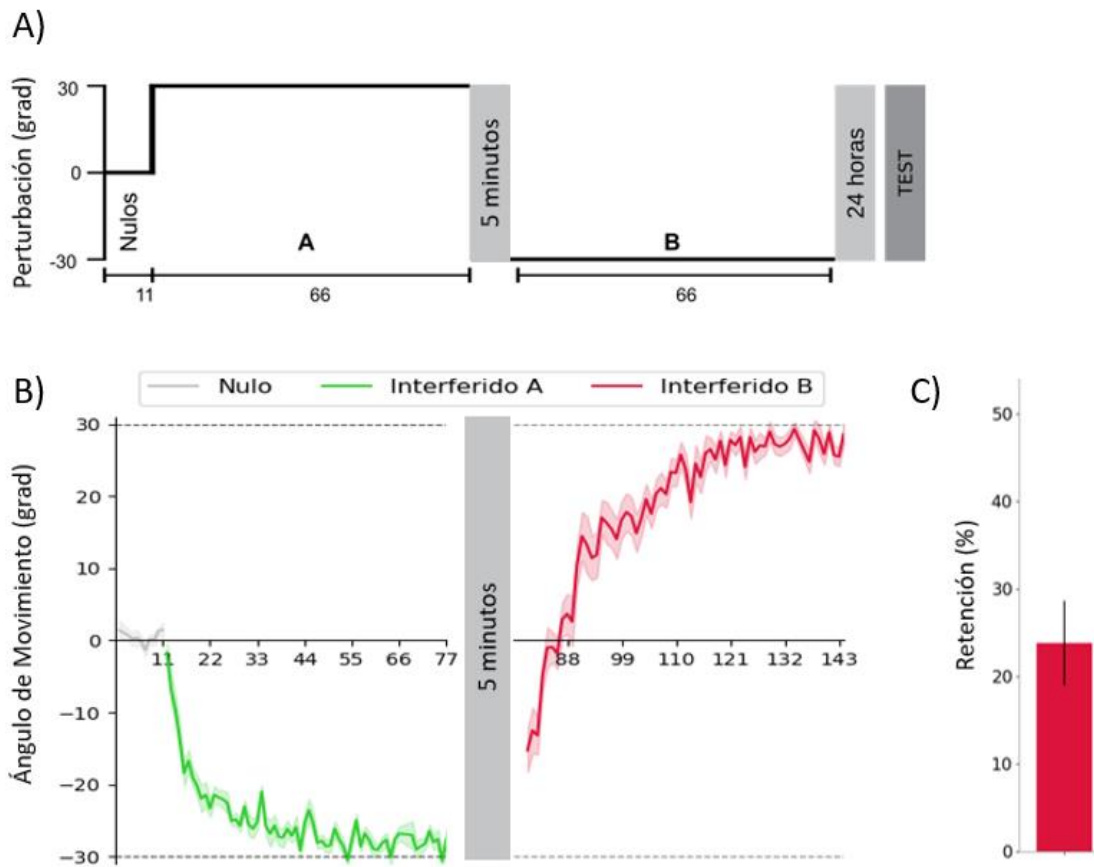
## 5.2. Grupo Interferido

### 5.2.1. Resultados comportamentales

Todos los voluntarios del grupo Interferido aprendieron a compensar las rotaciones visuales (A y B) durante la sesión de AM (Figura 14B) y, en promedio, retuvieron el  $23.80 \pm 5.01$  % (media  $\pm$  EE) de la compensación a la perturbación B al día siguiente (Figura 14C).

Si bien el enfoque de estudio en este grupo fue la adaptación a la perturbación B (por ser la que sufrió de interferencia anterógrada), los datos del comportamiento de la adaptación a la perturbación A fueron de utilidad para realizar una comparación de control con respecto al grupo No Interferido. En esta comparación se contrastaron las curvas de aprendizaje y se observó que ambos grupos aprendieron a un ritmo similar y lograron un desempeño similar en la asíntota al final del aprendizaje (prueba t de dos muestras sobre la velocidad de aprendizaje:  $t(26)=0.29244$ ,  $p=0.7723$ ; desempeño asintótico:  $t(26) = -0.89076$ ,  $p=0.3812$ ). Por lo tanto, bajo condiciones libres de interferencia anterógrada, no hubo evidencia suficiente para demostrar que ambos grupos se hayan comportado distinto.

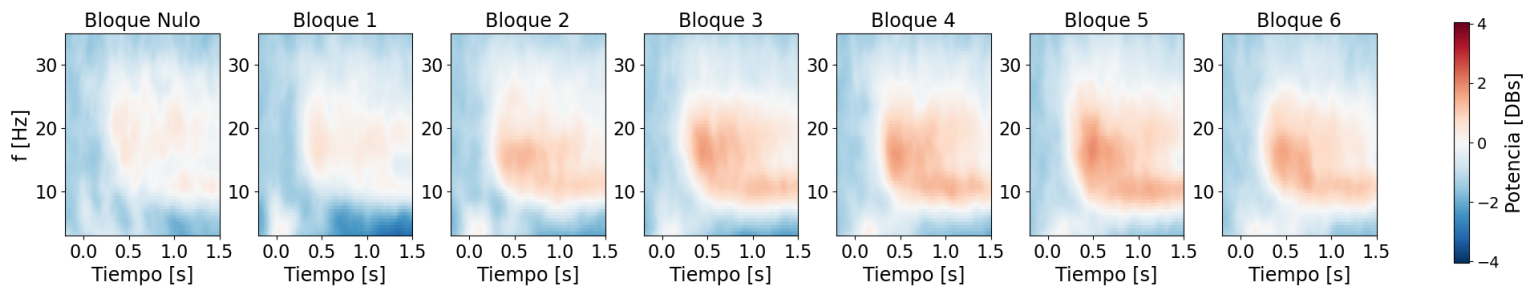
Por otro lado, al comparar las curvas de aprendizaje de la perturbación B entre el grupo Interferido y el grupo No Interferido, se observó el efecto de la interferencia, siendo las velocidades de aprendizaje distintas entre los dos grupos y menor para el grupo Interferido (prueba t de dos muestras sobre la velocidad de aprendizaje:  $t(26)=3.2778$ ,  $p=0.002969$ ). En cuanto al desempeño asintótico, no se encontraron diferencias entre los dos grupos ( $t(26)=0.43441$ ,  $p=0.6676$ ). Por otro lado, en relación a la retención de la memoria, evaluada 24 horas después de la sesión de aprendizaje, el grupo Interferido retuvo menos que el grupo No Interferido ( $t(26)=3.0821$ ,  $p=0.004817$ ).



**Figura 14. Desempeño Motor: Grupo Interferido.** A) *Sesión Experimental.* Los participantes del grupo Interferido (n=14), realizaron un bloque de ensayos nulos seguido de seis bloques de ensayos perturbados con una rotación visual de 30 grados en sentido antihorario (perturbación A) y, 5 minutos más tarde, realizaron seis bloques de ensayos perturbados con una rotación en sentido horario (perturbación B). Los participantes realizaron dos ciclos de EFE a las 24 horas con el objetivo de medir la retención de la memoria. B) *Aprendizaje.* Todos los voluntarios del grupo Interferido aprendieron a compensar las rotaciones visuales (A y B) durante la sesión de AM. C) *Retención.* En promedio, retuvieron el  $23.80 \pm 5.01$  % (media  $\pm$  EE) de la compensación a la perturbación B al día siguiente

### 5.2.2. La banda Beta también se ve modulada en condición de Interferencia Anterógrada

En este caso se repitió el análisis realizado para el grupo No Interferido con el objetivo de evaluar si la Interferencia Anterógrada, la cual genera un impacto negativo en la consolidación de la memoria de AM, tiene también un efecto en la modulación de la banda Beta observada en la sección anterior. Las representaciones tiempo-frecuencia obtenidas de promediar todos los canales para cada sujeto muestran un comportamiento similar al observado previamente en el grupo No Interferido (Figura 15).

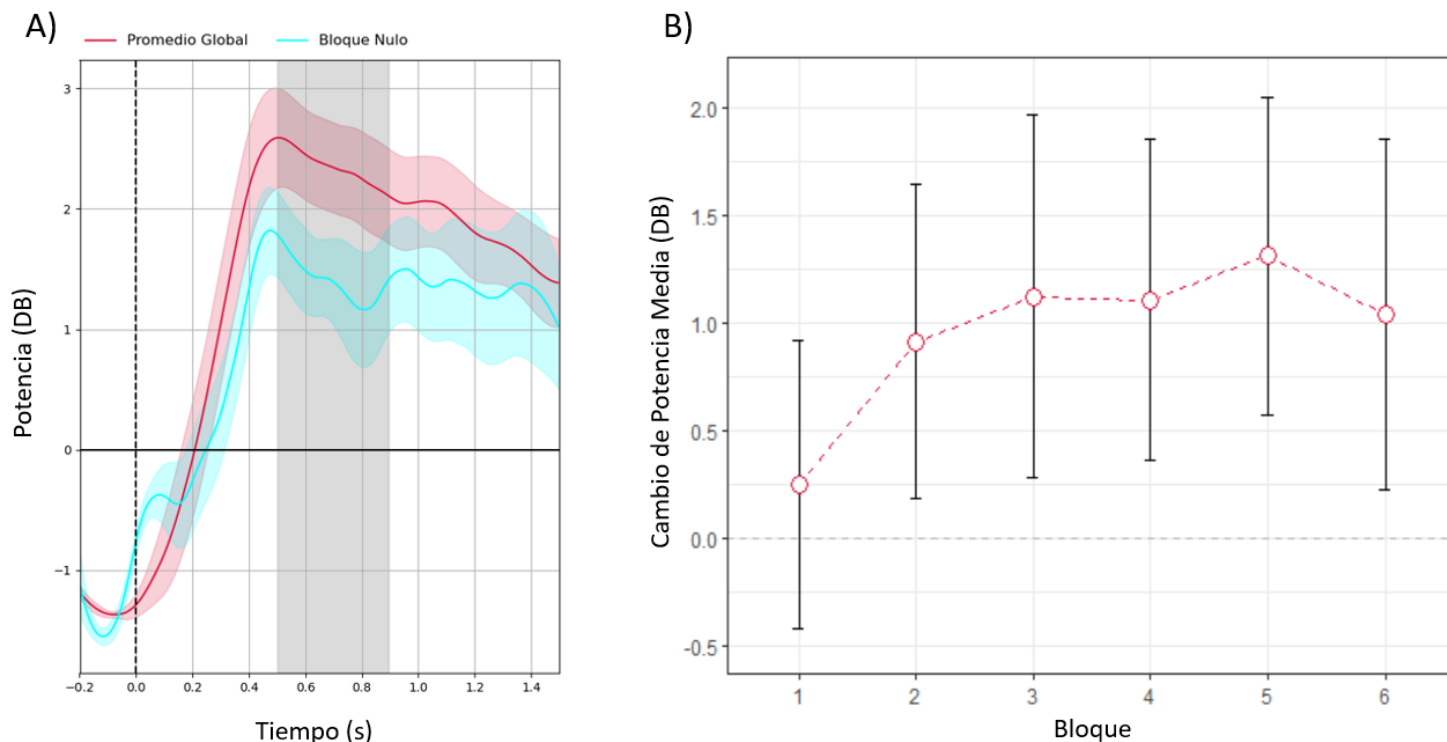


**Figura 15. Representaciones tiempo-frecuencia: grupo Interferido.** Se muestran las gráficas obtenidas al promediar, para cada bloque, las representaciones tiempo-frecuencia de todos los sujetos y todos los canales registrados. Los valores observados corresponden a la normalización logarítmica realizada con respecto al baseline elegido, es decir, a los 200 milisegundos posteriores a la finalización del movimiento dentro de cada ensayo.

Para evaluar si la potencia de la banda Beta también se vio modulada con respecto al bloque Nulo, se realizó la misma estrategia de reducción de dimensionalidad y análisis estadístico basado en permutación de clústeres. Para este análisis se comparó el promedio de los últimos cuarenta ensayos del bloque Nulo con el promedio de los seis bloques de aprendizaje de la perturbación B. El análisis estadístico realizado mostró un efecto significativo entre las condiciones ( $p < 0.05$ ) que, como revela la Figura 16A, indica un aumento en la modulación de la banda Beta durante el aprendizaje de la segunda perturbación. Este efecto correspondió a un clúster encontrado entre los 500 y 900 milisegundos posteriores a la finalización del feedback aproximadamente.

### 5.2.3. Curso temporal de la modulación Beta en condición de Interferencia Anterógrada

De la misma manera que se estudió el curso temporal de la modulación Beta a lo largo de la sesión de aprendizaje para el grupo No Interferido, se evaluó también el curso temporal de la modulación de la banda Beta observada bajo la condición de interferencia anterógrada. Para ello se promedió la potencia dentro del clúster encontrado en la sección anterior y se normalizó cada bloque de aprendizaje con respecto al bloque Nulo. Se puede observar en este caso (Figura 16B) que los intervalos de confianza de las medias de la diferencia con respecto al bloque Nulo excluyen al cero a partir del segundo bloque de aprendizaje y se mantienen así hasta el final de la sesión.

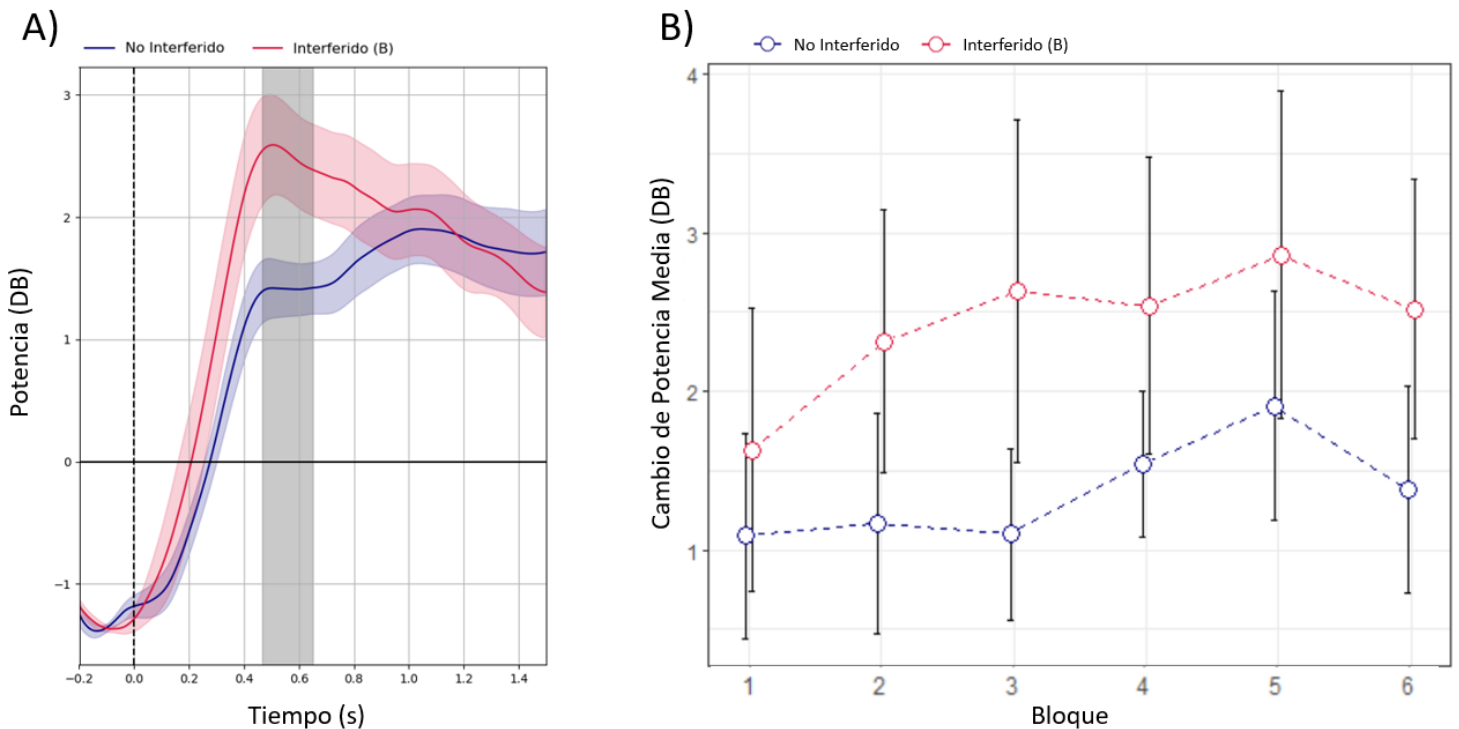


**Figura 16. Modulación de la banda Beta: Grupo Interferido.** A) Efecto global de la adaptación. Se muestra, para el grupo Interferido, la comparación entre la modulación Beta en el bloque Nulo y la misma promediada a través de los seis bloques de adaptación a la perturbación B. El análisis estadístico realizado mostró un efecto significativo entre las condiciones ( $p < 0.05$ ) que indica un aumento en la modulación de la banda Beta durante el aprendizaje. Este efecto correspondió a un clúster encontrado entre los 500 y 900 milisegundos posteriores a la finalización del feedback aproximadamente. B) Curso temporal de la modulación Beta. Se muestra, para el grupo Interferido en la adaptación a la perturbación B, la media y el intervalo de confianza del promedio de la modulación Beta, normalizada respecto al bloque Nulo, dentro del intervalo del clúster encontrado al comparar el promedio global con el promedio del bloque Nulo. Se puede observar una separación del cero a partir del segundo bloque de aprendizaje.

#### 5.2.4. El tamaño del efecto en la modulación Beta parece ser mayor en la condición de interferencia

Con el objetivo de evaluar si realmente existió una diferencia en la modulación de la banda Beta frente a la exposición a la interferencia anterógrada, se realizó el mismo análisis de permutación de clústeres pero entre ambos grupos (Interferido y No Interferido). En primer lugar se realizó la comparación entre los ensayos no perturbados (promedio de los últimos cuarenta ensayos del bloque de Nulos) de ambos grupos. En dicha comparación no se encontró ningún clúster para el umbral utilizado. Se prosiguió a comparar los ensayos perturbados (promedio de los seis bloques con la perturbación B) de ambos grupos, donde se encontró un clúster entre los 500 y 650 milisegundos, aproximadamente, en el que visualmente se observa un aumento de mayor amplitud de la potencia Beta en el grupo Interferido con respecto al grupo No Interferido (Figura 17A). La prueba de permutaciones indicó que dicho clúster resultó ser marginalmente significativo para los datos observados ( $p = 0.067$ ).

A continuación, se realizó el análisis del curso temporal de la potencia Beta promediada en el intervalo del clúster, cuyo resultado se muestra en la Figura 17B. Para entender dicho resultado, resulta importante recordar algunas reglas que facilitan su interpretación. En una comparación entre dos medias independientes, se puede determinar el p-valor de la prueba estadística t de la misma evaluando el grado de superposición de los intervalos de confianza del 95%. Por ejemplo, el p-valor es menor a 0.05 cuando la superposición de los intervalos de confianza es menor que la mitad del promedio de los márgenes de error de cada media, es decir, cuando la proporción de superposición es menor a 0.5 [181]. Volviendo a la Figura 17, se puede afirmar que, si bien no se evidencia una diferencia clara entre ambos grupos, se observa que el grupo Interferido tiende a tener una modulación más pronunciada que el grupo No Interferido, principalmente en los bloques 2 y 3.



**Figura 17. Modulación global de la banda Beta: Interferido vs. No Interferido.** A) Efecto global de la adaptación. Se muestra la comparación de la modulación Beta promediada a través de los seis bloques de adaptación a la perturbación B, entre el grupo No Interferido y el grupo Interferido. La estadística basada en permutación de clúster indicó la presencia de un clúster entre los 500 y 650 milisegundos, aproximadamente, en el que visualmente se observa un aumento de mayor amplitud de la potencia Beta en el grupo Interferido con respecto al grupo No Interferido. La prueba de permutaciones, sin embargo, indicó que dicho clúster no resultó ser estadísticamente significativo para los datos observados ( $p = 0.067$ ). B) Curso temporal de la modulación Beta. Se muestra, para el grupo No Interferido y para el grupo Interferido en la adaptación a la perturbación B, la media y el intervalo de confianza del 95% del promedio de la modulación Beta dentro del intervalo del clúster encontrado al comparar ambos grupos. Si bien no se evidencia una diferencia marcada entre ambos grupos, se observa que el grupo Interferido tiende a tener una modulación más pronunciada que el grupo No Interferido, principalmente en los bloques 2 y 3.

En resumen, al analizar el grupo Interferido, se observó, al igual que en el grupo No Interferido, una modulación positiva en la potencia de la banda de frecuencias Beta, ocurriendo en este caso entre los 500 y 900 milisegundos posteriores a la finalización del feedback de los movimientos aproximadamente, durante la adaptación a la perturbación B en relación a la condición no perturbada. A diferencia del grupo No Interferido, dicha modulación se encontró a partir del segundo bloque de aprendizaje y se mantuvo

constante en el resto de los bloques. En este grupo tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre la modulación de la potencia de la banda Beta y las variables comportamentales (error, velocidad de aprendizaje o retención al día siguiente). La comparación entre ambos grupos evidenció un clúster entre los 500 y 650 milisegundos posteriores a la finalización del feedback visual aproximadamente, en el cual la potencia de la banda Beta del grupo Interferido resultaba ser mayor que en el grupo No Interferido. Dicho clúster resultó ser marginalmente significativo ( $p = 0.067$ ).

### 5.3. Localización de la modulación

Tanto para el grupo No Interferido como para el grupo Interferido se realizó el mismo método de reducción de dimensionalidad, en el cual se eligió la sub-banda frecuencial y el electrodo de mayor modulación para cada sujeto. Este método, además de simplificar el análisis estadístico como se mostró anteriormente, también permitió evaluar la distribución espacial de las modulaciones observadas, ya que para cada sujeto se obtuvo el canal con mayor incremento en potencia. Al analizar dicha distribución, la cual puede verse en la Tabla Anexo 1, tanto para el grupo No Interferido como para el Interferido, se encontró que no hubo predominancia de ningún hemisferio en cuanto al canal con mayor modulación en la banda Beta. Si bien se puede decir que existió una tendencia a encontrar una mayor modulación en la región parietal, la misma no fue lo suficientemente contundente como para obtener una interpretación concluyente sobre la localización de la actividad Beta estudiada. En relación a este punto, existe una limitación a la hora de interpretar los resultados que surge de la falta de homogeneidad en el mapeo del cerebro a causa de la cantidad de electrodos utilizados y su ubicación, que se concentra principalmente en regiones sensoriomotoras.

## 6. Discusión

En este estudio examinamos la evolución de la actividad oscilatoria Beta en el EEG durante la adaptación motora, analizando también el efecto que la interferencia anterógrada tiene sobre la misma. En particular, nos enfocamos en el intervalo de tiempo entre un movimiento y el siguiente, momento en el que se ha visto que existe un aumento relativo de la potencia Beta, fenómeno cuyo rol aún permanece en discusión y ha sido foco de estudio en diversas investigaciones a lo largo de las últimas décadas.

En primer lugar, se analizó el comportamiento espectral de la señal de EEG durante la adaptación a una perturbación, observando un incremento en la modulación de la potencia Beta con respecto a la condición no perturbada (bloque Nulo), aproximadamente un segundo después de la finalización del feedback. Este incremento fue visible desde el primer bloque de aprendizaje y se mantuvo a lo largo de la sesión experimental, con una tendencia a crecer a medida que se avanzaba en la adaptación.

En segundo lugar, se realizó el mismo análisis en un grupo de sujetos que fueron expuestos a una condición de interferencia anterógrada, con el objetivo de estudiar las consecuencias que este fenómeno provoca en el procesamiento neural relacionado a la adaptación motora. En concordancia con los antecedentes estudiados, los resultados comportamentales mostraron que, en promedio, la velocidad de aprendizaje fue significativamente menor en los sujetos que fueron expuestos a la condición de interferencia, evidenciando un efecto negativo en el proceso de aprendizaje. Además, tal como se esperaba, la retención de la memoria de adaptación al día siguiente resultó ser menor para los sujetos expuestos a la condición de interferencia.

Al analizar los datos del grupo Interferido, en particular durante la adaptación a la perturbación B (tarea sobre la cual tiene efecto la interferencia anterógrada) se observó el mismo comportamiento visto anteriormente en el grupo No Interferido, evidenciando un aumento en la modulación de la potencia Beta posterior al movimiento en relación al bloque de ensayos sin perturbación. Particularmente, el aumento de la potencia en esta condición se observó antes en el tiempo: alrededor de los 500-900 milisegundos posteriores al feedback, versus 960-1280 milisegundos, aproximadamente, para el grupo No Interferido. En cuanto al curso temporal del incremento en la potencia Beta, se vio que el mismo se vuelve evidente a partir del segundo bloque de adaptación y se mantiene así hasta el final del aprendizaje.

Al comparar las curvas de potencia obtenidas para el grupo No Interferido y el grupo Interferido, se observó que la amplitud de la modulación Beta analizada previamente es mayor en el grupo Interferido. Este efecto fue respaldado por la presencia de un clúster encontrado entre los 500 y 650 milisegundos (aproximadamente) posteriores al feedback, que resultó ser marginalmente significativo ( $p = 0.067$ ). Esta diferencia fue visible, principalmente, en el bloque 3 de la sesión de aprendizaje.

Nuestros resultados coinciden con estudios previos de adaptación motora [142], [143], [144], [145], [146], [149], en los que se observa un aumento relativo de la potencia Beta posterior a la finalización del movimiento, el cual se conoce como sincronización Beta posterior al movimiento (PMBS). Además, al igual que se muestra en investigaciones más recientes [149], esta modulación de la potencia Beta resulta ser de mayor amplitud durante la adaptación a una perturbación que durante la realización de una tarea que no implica aprendizaje. También vimos, en concordancia con los antecedentes mencionados, que dicho aumento en la amplitud de la modulación Beta posterior al movimiento se hace más evidente a medida que se avanza en la sesión de aprendizaje. Por sobre esto, como un hallazgo novedoso, encontramos que esta sincronización de la actividad Beta es aún mayor durante la adaptación a una perturbación en condiciones de interferencia anterógrada. En conjunto, nuestros resultados indican que el aprendizaje de adaptación motora se corresponde con una modulación de la actividad oscilatoria de la banda Beta durante los intervalos entre movimientos y que, además, dicha modulación se ve alterada por la interferencia anterógrada.

Profundizando en el análisis de los resultados observados, una posible interpretación podría alinearse con la hipótesis de que la sincronización de la actividad Beta posterior al movimiento refleja el costo energético de la actividad neural vinculada a la formación y estabilización de conexiones neuronales relacionadas a los movimientos practicados previamente [147], [148], [149], [150]. El proceso de adaptación bajo la condición de interferencia anterógrada puede considerarse más complejo que en ausencia de interferencia, dado que los sujetos se enfrentan a un cambio abrupto del entorno, deben compensar un error inicial cercano al doble de magnitud y podría existir cierto desgaste acumulado por la sesión de aprendizaje previa; una mayor dificultad para adaptarse también se ve reflejada en una menor velocidad de aprendizaje. En esta línea, es posible que esta mayor complejidad implique un mayor costo energético necesario para lograr estabilizar el nuevo modelo interno resultante de la adaptación a la nueva perturbación. Curiosamente, la mayor diferencia en la PMBS entre el grupo Interferido y el grupo No Interferido se ve en el bloque 3, periodo durante el cual la curva de aprendizaje comienza a estabilizarse, lo que invita a pensar que, alrededor de ese momento, comienzan a activarse procesos que inducen al fortalecimiento de la nueva representación del modelo interno. Estos procesos podrían estar asociados con etapas tempranas de potenciación a largo plazo, como se discute en el siguiente párrafo.

Estudios previos en los que se aumentó la excitabilidad cortical mediante estimulación con TMS mostraron que la amplitud de la modulación Beta podría expresar cambios neurales asociados a la inducción de procesos de potenciación de largo plazo. Estos resultados sugieren que el aumento que observamos en la PMBS, tanto en el grupo No Interferido como en el grupo Interferido, podrían ser una expresión de fenómenos relacionados a la plasticidad neuronal, promovidos por el aprendizaje, como se menciona en los antecedentes [148], [149]. Esta interpretación no solo se condice con estudios previos de adaptación motora [149], [150], sino que también se puede vincular con los hallazgos recientes dentro del paradigma de ASM, en los que se ven mejoras en el rendimiento durante los periodos de descanso entre bloques de ejecución que se vinculan con cambios en la actividad oscilatoria Beta [25] y modificaciones plásticas en microestructuras previamente activadas durante la práctica motora [70]. Estos resultados sugieren que, durante los intervalos entre movimientos de la sesión de aprendizaje, comienzan a darse procesos relacionados a fases tempranas de LTP, cuyo costo energético se vería reflejado en la modulación de la potencia de la banda Beta. Esta modulación, sin embargo, no se correlaciona significativamente con la retención al día siguiente, lo cual se puede explicar por el hecho de que el LTP temprano es de corta duración (minutos a horas) [182]. Por el contrario, fases más tardías del LTP, las cuales producen cambios neuronales más estables y de mayor duración, inician unas pocas horas después [182], coincidente con nuestros hallazgos previos que indican que la consolidación de la memoria motora se lleva a cabo en un periodo de hasta seis horas posteriores al aprendizaje [68], [34]. En esta línea, sería interesante ampliar la investigación al estudio de la actividad oscilatoria del EEG en el periodo posterior al aprendizaje.

Por otro lado, podría hipotetizarse que el aumento de la PMBS durante la adaptación en condición de interferencia podría deberse simplemente al uso extensivo de los procesos neurales asociados a la ejecución de la tarea motora, teniendo en cuenta que los sujetos del grupo Interferido realizaron seis bloques de adaptación a una perturbación A previo a realizar los seis bloques de adaptación la perturbación opuesta B; sumado al bloque de ensayos sin perturbación, suman un total de trece bloques de práctica, en contraste con los siete, en total, realizados por los sujetos del grupo No Interferido. De esta manera, es posible que el incremento de amplitud observado en la PMBS refleje un aumento en el consumo energético suscitado por la acumulación de actividad neuronal generada por la realización de una práctica motora extensa. Habiendo dicho esto, la amplitud de la PMBS en el primer bloque de adaptación a la perturbación B en condición de interferencia -ocurrido luego de cinco minutos de haber finalizado los seis bloques de adaptación a la perturbación A- fue similar a la observada en el bloque Nulo, ocurrido previo a la adaptación a la perturbación A. Si bien se ha visto que la amplitud de la PMBS tiende a regresar su estado basal, el periodo de reposo necesario reportado para que suceda esto es de 90 minutos [149]. Esto sugiere que, como se menciona en estudios previos [149], [150], aun cuando la acumulación de actividad neuronal asociada a la ejecución de las tareas podría tener un efecto en la modulación de la PMBS, los procesos vinculados al aprendizaje también potenciarían este fenómeno, como se explicó en los párrafos anteriores.

Por último, resulta importante destacar que la banda Beta no fue la única que mostró una modulación durante la adaptación, sino que también se observó un cambio en la potencia de la banda Theta. Si bien la mayor parte de la bibliografía que estudia el control motor se enfoca en la banda Beta, existen estudios recientes que indican un posible rol de la banda Theta en el proceso de aprendizaje motor [180], [179], [146]. En particular, un estudio [146] relacionó una modulación positiva en la potencia de la banda Theta con el proceso de aprendizaje durante una tarea de adaptación visuomotora, sugiriendo un rol de dicha banda en el almacenamiento del nuevo modelo interno. Si bien el estudio de las oscilaciones Theta y su



relación con la adaptación motora quedaron por fuera del alcance de este proyecto, se propone continuar con este enfoque en investigaciones futuras.

## 7. Limitaciones

El presente estudio posee algunas limitaciones. En primer lugar, los sujetos de ambas condiciones fueron expuestos a un número diferente de ensayos, ya que el grupo No Interferido realizó un total de siete bloques de ensayos, mientras que el grupo Interferido completó un total de trece bloques de ensayos. Sería interesante evaluar cómo serían los resultados si el grupo No Interferido realizara siete bloques de ensayos sin perturbación previo a la adaptación. Este enfoque permitiría estudiar si la modulación de la PMBS se ve modificada por la práctica motora prolongada y si esta práctica motora prolongada tiene un efecto en la modulación de la PMBS durante el aprendizaje posterior.

Por otro lado, existió cierta dificultad a la hora de elegir el baseline para la normalización de las representaciones tiempo-frecuencia. No se identificó ningún intervalo de tiempo muy claro que pudiera ser utilizado para tal fin y, además, no se encontró en los antecedentes un método estandarizado para la normalización de este tipo de datos. Las variantes normalización que se observan en la bibliografía incluyen: cambio porcentual de la potencia con respecto al promedio global de todos los ensayos de la sesión experimental, tomando la potencia como la amplitud al cuadrado [143] o realizando una previa transformación logarítmica [142], [144], [145]; cambio porcentual con respecto al promedio de los 500 ms previos a la clave que da inicio al ensayo [146]. Por último, para realizar los análisis sobre la PMBS, en algunos estudios se obtiene el promedio de la potencia en una ventana de 200 ms centrada en el pico de potencia [142], [143], en otros se obtiene el canal y la banda de frecuencia de ancho 10 Hz con mayor cambio en la potencia Beta posterior al movimiento [144] o la banda de ancho 5 Hz y la componente independiente con mayor varianza en la potencia Beta posterior al movimiento [145] o la banda de ancho 4 Hz y la componente independiente con mayor incremento en la potencia Beta posterior al movimiento. Por estos motivos, no es posible determinar fehacientemente que las modulaciones de la banda Beta observadas en esta investigación correspondan al mismo fenómeno o proceso neural que en las observadas en los estudios citados previamente.

Por último, la señal de EEG registrada para algunos sujetos resultó tener una baja relación señal-ruido, lo cual derivó en la eliminación de una gran cantidad de épocas y, por lo tanto, un resultado final con mayor variabilidad.

## 8. Conclusión

En conclusión, se encontró que el aprendizaje de adaptación motora se corresponde con una modulación de la actividad oscilatoria de la banda Beta durante los intervalos entre movimientos. Específicamente, observamos un aumento de la potencia de la banda Beta posterior al movimiento durante la sesión de aprendizaje. Además, este incremento de potencia es más pronunciado cuando la adaptación se ve afectada por la interferencia anterógrada. El efecto observado podría reflejar un aumento en el costo energético necesario para estabilizar el nuevo modelo interno resultante de la adaptación a la nueva perturbación. Sin embargo, nuevos estudios son necesarios para confirmar esta hipótesis.

## 9. Referencias

- [1] FIFA, «FIFA,» 21 12 2022. [En línea]. Available: <https://www.fifa.com/tournaments/mens/worldcup/qatar2022/news/one-month-on-5-billion-engaged-with-the-fifa-world-cup-qatar-2022-tm>.
- [2] J. W. Krakauer, «Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation,» *Curr Opin Neurol*, 2006.
- [3] S. E. Alger y J. D. Payne, «Sleep and Memory,» de *Stevens' Handbook of Experimental*, Wiley, 2018.
- [4] S. Tonegawa, M. D. Morrissey y T. Kitamura, «The role of engram cells in the systems,» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 19, nº 8, pp. 485-498, 2018.
- [5] L. R. Squire y S. M. Zola, «Structure and function of declarative and non-declarative memory,» *PNAS*, 1996.
- [6] W. B. Scoville y B. Milner, «Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions,» *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1957.
- [7] E. Tulving, «Elements of episodic memory,» *The behavioral and brain science.*, vol. 7, nº 2, pp. 257-267, 1986.
- [8] S. Corkin, «Lasting Consequences of Bilateral Medial Temporal Lobectomy: Clinical Course and Experimental Findings in H.M.,» *Seminars in Neurology*, vol. 4, pp. 249-259, 1984.
- [9] J. P. Aggelton y M. W. Brown, «Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior,» *Behav. Brain Sci*, vol. 22, pp. 425-489, 1999.
- [10] H. Eichenbaum y N. J. Cohen, *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain.*, New York: Oxford University Press, 2001.
- [11] L. R. Squire, C. E. L. Stark y R. E. Clark, «The medial temporal lobe,» *Annu Rev. Neurosci*, vol. 27, pp. 279-306, 2004.
- [12] H. Eichenbaum, «Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory,» *Neuron*, vol. 44, nº 1, p. 109–120, 2004.
- [13] R. J. Nudo, G. W. Milliken, W. M. Jenkins y M. M. Merzenich, «Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys,» *J. Neurosci*, vol. 16, pp. 785-807, 1996.

- [14] J. Doyon, D. Gaudreau, R. Laforce Jr, M. Castonguay, P. J. Bédard, F. Bédard y J. P. Bouchard, «Role of the Striatum, Cerebellum, and Frontal Lobes in the Learning of a Visuomotor Sequence,» *Brain and Cognition*, vol. 34, nº 2, pp. 218-245, 1997.
- [15] A. Karni, G. Meyer, C. Rey-Hipolito, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner y L. G. Ungerleider, «The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, nº 3, pp. 861-868, 1998.
- [16] L. G. Ungerleider, J. Doyon y A. Karni, «Imaging brain plasticity during motor skill learning,» *Neurobiol. Learn. Mem.*, vol. 78, pp. 553-564, 2002.
- [17] J. W. Krakauer, A. M. Hadjiosif, J. Xu, A. L. Wong y A. M. Haith, «Motor Learning,» *Comprehensive Physiology*, vol. 9, nº 2, pp. 613-663, 2019.
- [18] J. W. Krakauer y P. Mazzoni, «Human sensorimotor learning: Adaptation, skill, and beyond.,» *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 21, pp. 636-644, 2011.
- [19] A. Karni, G. Meyer, P. Jezzard, M. M. Adams, R. Turner y L. G. Ungerleider, «Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning,» *Nature*, vol. 377, pp. 155-158, 1995.
- [20] E. M. Robertson, A. Pascual-Leone y R. C. Miall, «Current concepts in procedural consolidation,» *Nat Rev Neurosci*, vol. 5, pp. 576-582, 2004.
- [21] S. Diekelmann y J. Born, «The memory function of sleep,» *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, nº 2, pp. 114-126, 2010.
- [22] G. Albouy, B. R. King, P. Maquet y J. Doyon, «Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation.,» *Hippocampus*, vol. 23, nº 11, pp. 985-1004, 2013.
- [23] B. Rasch y J. Born, «About sleep's role in memory,» *Physiol Rev*, vol. 93, nº 2, p. 681–766, 2013.
- [24] J. Doyon, E. Gabbitov, S. Vahdat, O. Lungu y A. Boutin, «Current issues related to motor sequence learning in humans,» *Current Opinion in Behavioral Sciences.*, vol. 20, pp. 89-97, 2018.
- [25] M. Bonstrup, I. Iturrate, R. Thompson, G. Cruciani, N. Censor y L. G. Cohen, «A Rapid Form of Offline Consolidation in Skill Learning,» *Current Biology*, nº 29, p. 1346–1351, 2019.
- [26] M. Bönstrup, I. Iturrate, M. N. Hebart, N. Censor y L. G. Cohen, «Mechanisms of offline motor learning at a microscale of seconds in large-scale crowdsourced data,» *NPJ Sci Learn*, pp. 5-7, 2020.
- [27] H. Von Helmholtz, *Handbuch der Physiologischen Optik*, Leipzig, Germany: Voss, 1867.

- [28] R. Shadmehr y F. A. Mussa-Ivaldi, «Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task,» *J Neurosci*, vol. 14, pp. 3208-3224, 1994.
- [29] Y. W. Tseng, J. Diedrichsen, J. W. Krakauer, R. Shadmehr y A. J. Bastian, «Sensory Prediction Errors Drive Cerebellum-Dependent Adaptation of Reaching,» *J. Neurophysiol*, vol. 98, pp. 54-62, 2007.
- [30] D. M. Huberdeau, J. W. Krakauer y A. M. Haith, «Dual-process decomposition in human sensorimotor adaptation,» *Curr Opin Neurobiol*, vol. 33, pp. 71-77, 2015.
- [31] S. D. McDougle, K. M. Bond y J. A. Taylor, «Explicit and implicit processes constitute the fast and slow processes of sensorimotor learning,» *J Neurosci*, vol. 35, pp. 9568-9579, 2015.
- [32] J. W. Krakauer, Z. M. Pine, M. F. Ghilardi y C. Ghez, «Learning of Visuomotor Transformations for Vectorial Planning of Reaching Trajectories,» *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, nº 23, pp. 8916-8924, 2000.
- [33] J. I. Villalta, S. M. Landi, A. Flo y V. Della-Maggiore, «Extinction interferes with the retrieval of visuomotor memories through a mechanism involving the sensorimotor cortex,» *Cerebral Cortex*, vol. 25, nº 6, pp. 1535-1543, 2015.
- [34] G. Lerner, A. Scott, P. Caffaro, J. I. Villalta, F. Jacobacci, R. Shadmehr y V. Della-Maggiore, «The origins of anterograde interference in visuomotor adaptation,» *Cerebral Cortex*, vol. 7, nº 30, pp. 4000-4010, 2020.
- [35] J. Kluzik, J. Diedrichsen, R. Shadmehr y A. J. Bastian, «Reach Adaptation: What determines whether we learn an internal model of the tool or adapt the model of our arm?,» *Journal of Neurophysiology*, nº 100, pp. 1455-1464, 2008.
- [36] S. E. Criscimagna-Hemminger y R. Shadmehr, «Consolidation patterns of human motor memory,» *Journal of Neuroscience*, vol. 28, nº 39, pp. 9610-9618, 2008.
- [37] M. A. Smith, A. Ghazizadeh y R. Shadmehr, «Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning,» *PLoS Biology*, vol. 4, nº 6, p. e179, 2006.
- [38] V. S. Huang y R. Shadmehr, «Persistence of motor memories reflects statistics of the learning event,» *J Neurophysiol*, vol. 102, pp. 931-940, 2009.
- [39] J. W. Krakauer, «Motor Learning and Consolidation: The Case of Visuomotor Rotation,» *Learning*, vol. 629, nº 585, pp. 405-421, 2009.
- [40] Y. Dudai, A. Karni y J. Born, «The Consolidation and Transformation of Memory,» *Neuron*, vol. 88, nº 1, pp. 20-32, 2015.
- [41] R. Shadmehr, M. A. Smith y J. W. Krakauer, «Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control,» *Annu Rev Neurosci*, vol. 33, pp. 89-108, 2010.

- [42] K. E. Cullen y J. X. Brooks, «Neural correlates of sensory prediction errors in monkeys: Evidence for internal models of voluntary self-motion in the cerebellum.,» *Cerebellum*, vol. 14, pp. 31-34, 2015.
- [43] A. A. Sokolov, R. C. Miall y R. B. Ivry, «The cerebellum: Adaptive prediction for movement and cognition.,» *Trends Cogn Sci*, vol. 21, pp. 313-332, 2017.
- [44] T. A. Martin, J. G. Keating, H. P. Goodkin, A. J. Bastian y W. T. Thach, «Throwing while looking through prisms: I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation.,» *Brain*, vol. 119, pp. 1183-1198, 1996.
- [45] K. Rabe, O. Livne, E. R. Gizewski, V. Aurich, A. Beck, D. Timmann y O. Donchin, «Adaptation to visuomotor rotation and force field perturbation is Correlated to different brain Areas in patients with cerebellar degeneration.,» *J Neurophysiology*, vol. 101, pp. 1961-1971, 2009.
- [46] J. E. Schlerf, J. Xu, N. M. Klemfuss, T. L. Griffiths y R. B. Ivry, «Individuals with cerebellar degeneration show similar adaptation deficits with large and small visuomotor errors.,» *J Neurophysiol*, vol. 109, pp. 1164-1173, 2013.
- [47] J. R. Morehead, J. A. Taylor, D. E. Parvin y R. B. Ivry, «Characteristics of implicit sensorimotor Adaptation revealed by task-irrelevant clamped feedback.,» *J Cogn Neurosci*, vol. 29, pp. 1061-1074, 2017.
- [48] M. Maschke, C. M. Gomez, T. J. Ebner y J. Konczak, «Hereditary cerebellar Ataxia progressively impairs force adaptation during goal-directed arm movements.,» *J Neurophysiology*, vol. 91, pp. 230-238, 2004.
- [49] M. A. Smith y R. Shadmehr, «Intact ability to learn internal models of arm dynamics in Huntington's disease but not cerebellar degeneration.,» *J Neurophysiol*, vol. 93, pp. 2809-2821, 2005.
- [50] S. E. Criscimagna-Hemminger, A. J. Bastian y R. Shadmehr, «Size of error affects cerebellar contributions to motor learning.,» *Journal of Neurophysiology*, vol. 103, nº 4, p. 2275–2284, 2010.
- [51] T. L. Gibo, S. E. Criscimagna-Hemminger, A. M. Okamura y A. J. Bastian, «Cerebellar motor learning: Are environment dynamics more important than error size?,» *J Neurophysiol*, vol. 110, pp. 322-333, 2013.
- [52] H. Golla, K. Tziridis, T. Haarmeier, N. Catz, S. Barash y T. Thier, «Reduced saccadic resilience and impaired saccadic adaptation due to cerebellar disease.,» *Eur J Neurosci*, vol. 27, pp. 132-144, 2008.
- [53] M. Xu-Wilson, H. Chen-Harris, D. S. Zee y R. Shadmehr, «Cerebellar contributions to adaptive control of saccades in humans.,» *J Neurosci*, vol. 29, pp. 12930-12939, 2009.

- [54] S. M. Morton y A. J. Bastian, «Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking.,» *J Neurosci*, vol. 26, pp. 9107-9116, 2006.
- [55] B. Parrell, Z. Agnew, S. Nagarajan, J. Houde y R. B. Ivry, «Impaired feedforward control and enhanced feedback control of speech in patients with cerebellar degeneration.,» *J Neurosci*, vol. 37, pp. 9249-9258, 2017.
- [56] D. J. Herzfeld, D. Pastor, A. M. Haith, Y. Rossetti, R. Shadmehr y J. O'shea, «Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories.,» *Neuroimage*, vol. 98, pp. 147-158, 2014.
- [57] J. M. Galea, A. Vazquez, N. Pasricha, J. J. Orban De Xivry y P. Celnik, «Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: The motor cortex retains what the cerebellum learns.,» *Cereb. Cortex*, vol. 21, p. 1761–1770, 2011.
- [58] R. Jalali, R. C. Miall y J. M. Galea, «No consistent effect of cerebellar transcranial direct current stimulation on visuomotor adaptation.,» *J Neurophysiol*, vol. 118, pp. 655-665, 2017.
- [59] S. J. Blakemore, C. D. Frith y D. M. Wolpert, «The cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action.,» *NeuroReport*, vol. 12, nº 19, pp. 1879-1884, 2001.
- [60] J. Schlerf y R. B. Ivry, «Encoding of sensory prediction errors in the human cerebellum.,» *J Neurosci*, vol. 32, pp. 4913-4922, 2012.
- [61] V. Della-Maggiore, N. Malfait, D. J. Ostry y T. Paus, «Stimulation of the posterior parietal cortex interferes with arm trajectory adjustments during the learning of new dynamics.,» *J. Neurosci*, vol. 24, p. 9971–9976, 2004.
- [62] J. W. Krakauer, M. F. Ghilardi y C. Ghez, «Independent learning of internal models for kinematic and dynamic control of reaching.,» *Nat Neurosci.*, vol. 2, nº 11, p. 1026–1031, 1999.
- [63] V. Della-Maggiore y A. R. McIntosh, «Time course of changes in brain activity and functional connectivity associated with long-term adaptation to a rotational transformation.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 93, p. 2254–2262, 2005.
- [64] R. Andersen, L. H. Snyder, D. C. Bradley y J. Xing, «Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements.,» *Annual review of neuroscience*, vol. 20, p. 303–330, 1997.
- [65] T. Hunter, P. Sacco, M. A. Nitsche y D. L. Turner, «Modulation of internal model formation during force field-induced motor learning by anodal transcranial direct current stimulation of primary motor cortex.,» *J Physiol*, vol. 587, pp. 2949-2961, 2009.
- [66] A. G. Richardson, S. A. Overduin, A. Valero-Cabre, C. Padoa-Schioppa, A. Pascual-Leone, E. Bizzi y D. Z. Press, «Disruption of Primary Motor Cortex before Learning Impairs Memory of Movement Dynamics.,» *Journal of Neuroscience*, vol. 26, nº 48, p. 12466–12470, 2006.

- [67] S. M. Landi, F. Baguear y V. Della-Maggiore, «One Week of Motor Adaptation Induces Structural Changes in Primary Motor Cortex That Predict {Long-Term} Memory One Year Later,» *J. Neurosci*, vol. 31, p. 11808–11813, 2011.
- [68] V. Della-Maggiore, J. I. Villalta, N. Kovacevic y A. R. McIntosh, «Functional evidence for memory stabilization in sensorimotor adaptation: a 24-h resting-state fMRI study.,» *Cereb Cortex*, vol. 27, nº 3, p. 1748–1757, 2017.
- [69] A. Hadipour-Niktarash, C. K. Lee, J. E. Desmond y R. Shadmehr, «Impairment of Retention But Not Acquisition of a Visuomotor Skill Through Time-Dependent Disruption of Primary Motor Cortex,» *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, nº 49, p. 13413–13419, 2007.
- [70] F. Jacobacci, J. L. Armony, A. Yeffal, G. Lerner, E. Amaro, J. Jovicich, Doyon J y V. Della-Maggiore, «Rapid hippocampal plasticity supports motor sequence learning.,» *Proc Natl Acad Sci.*, vol. 117, nº 38, p. 23898–23903, 2020.
- [71] H. Berger, «Über das elektrenkephalogramm des menschen.,» *Eur. Arch. Psychiatry*, vol. 87, p. 527–570, 1929.
- [72] H. Jasper y W. Penfield, «Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus.,» *Arch. Psychiatry Zeitschr. Neurol.*, vol. 83, p. 163–174., 1949.
- [73] M. Denker, S. Roux, H. Lindén, M. Diesmann, A. Riehle y S. Grün, «The local field potential reflects surplus spike synchrony.,» *Cereb. Cortex*, vol. 21, p. 2681–2695, 2011.
- [74] I. Nauhaus, L. Busse, Carandini y D. L. Ringach, «Stimulus contrast modulates functional connectivity in visual cortex.,» *Nat. Neurosci.*, vol. 12, p. 70–76, 2009.
- [75] N. Kopell, G. B. Ermentrout, M. A. Whittington y R. D. Traub, «Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties.,» *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, p. 1867–1872, 2000.
- [76] R. Miller, «Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges.,» *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 64, p. 18–23, 2007.
- [77] A. von Stein y J. Sarnthein, «Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization.,» *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 38, p. 301–313, 2000.
- [78] N. Brunel y X. J. Wang, «What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitationinhibition balance.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 90, p. 415–430, 2003.
- [79] G. Buzsáki, *Rhythms of the Brain.*, New York (NY): Oxford University Press, 2006.

- [80] O. Jensen, P. Goel, N. Kopell, M. Pohja, R. Hari y B. Ermentrout, «On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling.,» *Neuroimage*, vol. 26, p. 347–355, 2005.
- [81] S. Ray y J. H. Maunsell, «Differences in gamma frequencies across visual cortex restrict their possible use in computation.,» *Neuron*, vol. 67, p. 885–896, 2010.
- [82] M. A. Whittington, R. D. Traub, N. Kopell, B. Ermentrout y E. H. Buhl, «Inhibitionbased rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics.,» *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 38, p. 315–336, 2000.
- [83] A. Brovelli,, M. Ding, A. Ledberg, Y. Chen, R. Nakamura y S. L. Bressler, «Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality.,» *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, p. 9849–9854, 2004.
- [84] V. N. Murthy y E. E. Fetz, «Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of behaving monkeys.,» *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, p. 5670–5674, 1992.
- [85] V. N. Murthy y E. E. Fetz, «Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 76, p. 3949–3967, 1996.
- [86] P. R. Roelfsema, A. K. Engel, P. König y W. Singer, «Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas.,» *Nature*, vol. 385, p. 157–161, 1997.
- [87] R. Courtemanche y Y. Lamarre, «Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: synchronization with cerebral cortex during active and passive expectancy.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 93, p. 2039–2052, 2005.
- [88] R. Courtemanche, N. Fujii y A. M. Graybiel, «Synchronous, focally modulated betaband oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys.,» *J. Neurosci.*, vol. 23, p. 11741–11752, 2003.
- [89] G. Pfurtscheller, A. Stančák Jr. y C. Neuper, «Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? Electroencephalogr.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 98, p. 281–293, 1996.
- [90] T. Gilbertson, E. Lalo, L. Doyle, V. Di Lazzaro, B. Cioni y P. Brown, «Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13–35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system.,» *J. Neurosci.*, vol. 25, p. 7771–7779, 2005.
- [91] A. L. Engel y P. Fries, «Beta-band oscillations — signalling the status quo?,» *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 20, p. 156–165, 2010.
- [92] T. J. Buschman y E. K. Miller, «Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices.,» *Science*, vol. 315, p. 1860–1862, 2007.
- [93] M. Siegel, T. H. Donner y A. K. Engel, «Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions.,» *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 13, p. 121–134, 2012.



- [94] J. Classen, C. Gerloff, M. Honda y M. Hallett, «Intergrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 79, p. 1567–1573., 1998.
- [95] H. Shimazu, R. Kaji, N. Murase, N. Kohara, A. Ikeda y H. Shibasaki, «Pre-movement gating of short-latency somatosensory evoked potentials.,» *NeuroReport*, vol. 10, p. 2457–2460, 1999.
- [96] F. Cassim, W. Szurhaj, H. Sediri, D. Devos, J. Bourriez, I. Poirot, P. Derambure, L. Defebvre y J. Guieu, «Brief and sustained movements: differences in event-related (de) synchronization (ERD/ERS) patterns.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, p. 2032–2039, 2000.
- [97] R. Chen, Z. Yassen, L. G. Cohen y M. Hallett, «Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements.,» *Ann Neurol.*, vol. 44, nº 3, pp. 317-325, 1998.
- [98] W. Gaetz y C. Douglas, «Localization of sensorimotor cortical rhythms induced by tactile stimulation using spatially filtered MEG.,» *Neuroimage*, vol. 30, nº 3, pp. 899-908, 2006.
- [99] M. Alegre, L. Imirizaldu, M. Valencia, J. Iriarte, J. Arcocha y J. Artieda, «Alpha and beta changes in cortical oscillatory activity in a go/no go randomly-delayed response choice reaction time paradigm.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, p. 16–25., 2006.
- [100] N. E. Crone, D. L. Miglioretti, B. Gordon, J. M. Sieracki, M. T. Wilson, S. Uematsu y R. P. Lesser, «Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization.,» *Brain*, vol. 121, p. 2271–2299, 1998.
- [101] L. M. Doyle, K. Yarrow y P. Brown, «Lateralization of event-related beta desynchronization in the EEG during pre-cued reaction time tasks.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, p. 1879–1888, 2005.
- [102] B. E. Kilavik, A. Ponce-Alvarez, R. Trachel, J. Confais, S. Takerkart y A. Riehle, «Context-Related Frequency Modulations of Macaque Motor Cortical LFP Beta Oscillations.,» *Cereb. Cortex*, vol. 22, nº 9, p. 2148–2159, 2012.
- [103] W. Omlor, L. Patino, I. Mendez-Balbuena, J. Schulte-Mönting y R. Kristeva, «Corticospinal beta-range coherence is highly dependent on the pre-stationary motor state.,» *J. Neurosci.*, vol. 31, p. 8037–8045, 2011.
- [104] A. Stančák, A. Riml y G. Pfurtscheller, «The effect of external load on movement-related changes of the sensorimotor EEG rhythms.,» *Electroencephalogr. Clin.*, vol. 102, p. 495–504, 1997.
- [105] C. Tzagarakis, N. F. Ince, A. C. Leuthold y G. Pellizzer, «Beta-band activity during motor planning reflects response uncertainty.,» *J. Neurosci.*, vol. 30, p. 11270–11277, 2010.
- [106] B. C. van Wijk, A. Daffertshofer, N. Roach y P. Praamstra, «A role of beta oscillatory synchrony in biasing response competition.,» *Cereb. Cortex*, vol. 19, p. 1294–1302, 2009.

- [107] M. Alegre, I. G. Gurtubay, A. Labarga, J. Labarga, A. Malanda y J. Artieda, «Alpha and beta oscillatory changes during stimulus-induced movement paradigms: effect of stimulus predictability.,» *Neuroreport*, vol. 14, p. 381–385, 2003.
- [108] W. Gaetz, M. Macdonald, D. Cheyne y O. C. Snead, «Neuromagnetic imaging of movement-related cortical oscillations in children and adults: age predicts postmovement beta rebound.,» *Neuroimage*, vol. 51, p. 792–807, 2010.
- [109] A. Stančák, B. Feige, C. H. Lücking y R. Kristeva-Feige, «Oscillatory cortical activity and movement-related potentials in proximal and distal movements.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, p. 636–650, 2000.
- [110] G. Pfurtscheller y F. H. Lopes da Silva, «Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, p. 1842–1857, 1999.
- [111] N. Erbil y P. Ungan, «Changes in the alpha and beta amplitudes of the central EEG during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements.,» *Brain Res.*, vol. 1169, p. 44–56, 2007.
- [112] L. Wheaton, E. Fridman, S. Bohlhalter, S. Vorbach y M. Hallett, «Left parietal activation related to planning, executing and suppressing praxis hand movements.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, p. 980–986, 2009.
- [113] S. N. Baker, J. M. Kilner, E. M. Pinches y R. N. Lemon, «The role of synchrony and oscillation in the motor output.,» *Exp. Brain Res.*, vol. 128, p. 109–117, 1999.
- [114] R. L. Spinks, A. Kraskov, T. Brochier, M. A. Umiltà y R. N. Lemon, «Selectivity for grasp in local field potential and single neuron activity recorded simultaneously from M1 and F5 in the awake macaque monkey.,» *J. Neurosci.*, vol. 28, p. 10961–10971, 2008.
- [115] M. van Elk, H. T. van Schie, R. van den Heuvel y H. Bekkering, «Semantics in the motor system: motor-cortical Beta oscillations reflect semantic knowledge of end-postures for object use.,» *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 4, p. 8, 2010.
- [116] M. Alegre, A. Labarga, I. G. Gurtubay, J. Iriarte, A. Malanda y J. Artieda, «Movement-related changes in cortical oscillatory activity in ballistic, sustained and negative movements.,» *Exp. Brain Res.*, vol. 148, p. 17–25, 2003.
- [117] O. Bai, Z. Mari, S. Vorbach y M. Hallett, «Asymmetric spatiotemporal patterns of event-related desynchronization preceding voluntary sequential finger movements: a high-resolution EEG study.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, p. 1213–1221, 2005.
- [118] L. Leocani, C. Toro, P. Manganotti, P. Zhuang y M. Hallett, «Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. Electroencephalogr.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 104, p. 199–206, 1997.

- [119] C. Rau, C. Plewnia, F. Hummel y C. Gerloff, «Event-related desynchronization and excitability of the ipsilateral motor cortex during simple self-paced finger movements.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 114, p. 1819–1826, 2003.
- [120] R. Salmelin y R. Hari, «Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement.,» *Neuroscience*, vol. 60, p. 537–550, 1994.
- [121] A. Stančák y G. Pfurtscheller, «Event-related desynchronisation of central betarhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and nondominant hand.,» *Cogn. Brain Res.*, vol. 4, p. 171–183, 1996.
- [122] M. T. Jurkiewicz, W. C. Gaetz, A. C. Bostan y D. Cheyne, «Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings.,» *Neuroimage*, vol. 32, p. 1281–1289, 2006.
- [123] R. Salmelin, N. Forss, J. Knuutila y R. Hari, «Bilateral activation of the human somatomotor cortex by distal hand movements.,» *Electroencephalogr. Clin.*, vol. 95, p. 444–452, 1995.
- [124] R. Salmelin, M. Hämäläinen, M. Kajola y R. Hari, «Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain.,» *Neuroimage*, vol. 2, p. 237–243, 1995.
- [125] D. J. McFarland, L. A. Miner, T. M. Vaughan y J. R. Wolpaw, «Mu and beta topographies during motor imagery and actual movements.,» *Brain Topogr.*, vol. 12, p. 177–186, 2000.
- [126] K. Nakagawa, Y. Aokage, T. Fukuri, Y. Kawahara, A. Hashizume, K. Kurisu y L. Yuge, «Neuromagnetic beta oscillation changes during motor imagery and motor execution of skilled movements.,» *Neuroreport*, vol. 22, p. 217–222, 2011.
- [127] C. Babiloni, F. Babiloni, F. Carducci, F. Cincotti, G. Coccozza, C. Del percio, D. V. Moretti y P. M. Rossini, «Human cortical electroencephalography (EEG) rhythms during the observation of simple aimless movement: a high-resolution EEG study.,» *Neuroimage*, vol. 17, p. 559–572, 2002.
- [128] T. Koelewijn, H. T. van Schie, H. Bekkering, R. Oostenveld y O. Jensen, «Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action.,» *Neuroimage*, vol. 40, p. 767–775, 2008.
- [129] C. Keinrath, S. Wriessnegger, G. R. Müller-Putz y G. Pfurtscheller, «Post-movement beta synchronization after kinesthetic illusion, active and passive movements.,» *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 62, p. 321–327, 2006.
- [130] D. Cheyne, W. Gaetz, L. Garnero, J. P. Lachaux, A. Ducorps, D. Schwartz y F. J. Varela, «Neuromagnetic imaging of cortical oscillations accompanying tactile stimulation.,» *Cogn. Brain Res.*, vol. 17, p. 599–611, 2003.

- [131] L. Leocani y G. Comi, «Movement-related desynchronization in neuropsychiatric disorders.,» *Prog. Brain Res.*, vol. 159, p. 351–366, 2006.
- [132] A. Pogosyan, L. D. Gaynor, A. Eusebio y P. Brown, «Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans.,» *Curr. Biol.*, vol. 19, p. 1637–1641, 2009.
- [133] R. A. Joundi, N. Jenkinson, J. S. Brittain, T. Z. Aziz y P. Brown, «Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance.,» *Curr. Biol.*, vol. 22, p. 403–407, 2012.
- [134] W. Gaetz, J. C. Edgar, D. J. Wang y T. P. Roberts, «Relating MEG measured motor cortical oscillations to resting  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) concentration.,» *Neuroimage*, vol. 55, p. 616–621, 2011.
- [135] A. Brovelli, P. P. Battaglini, J. R. Naranjo y R. Budai, «Medium-range oscillatory network and the 20-Hz sensorimotor induced potential.,» *Neuroimage* 16, 130–141., vol. 16, p. 130–141, 2002.
- [136] C. Neuper y G. Pfurtscheller, «Post-movement synchronization of beta rhythms in the EEG over the cortical foot area in man.,» *Neurosci. Lett.*, vol. 216, p. 17–20, 1996.
- [137] S. Ohara, A. Ikeda, T. Kunieda, S. Yazawa, K. Baba, T. Nagamine, Taki, N. Hashimoto, T. Mihara y H. Shibasaki, «Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper.,» *Brain*, vol. 123, p. 1203–1215, 2000.
- [138] G. Pfurtscheller, B. Graimann, J. E. Huggins, S. P. Levine y L. A. Schuh, «Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement.,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 114, p. 1226–1236, 2003.
- [139] K. Aono, S. Miyashita, Y. Fujiwara, M. Kodama, K. Hanayama y Y. Masakado, «Aono, K., Miyashita, S., Fujiwara, Y., Kodama, M., Hanayama, K., Masakado, Y., et al. (2013). Relationship between event-related desynchronization and cortical excitability in healthy subjects and stroke patients.,» *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, vol. 38, p. 123–128, 2013.
- [140] M. Takemi, Y. Masakado, M. Liu y J. Ushiba, «Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex.,» *J. Neurophysiol.*, vol. 110, p. 1158–1166, 2013.
- [141] F. Cassim, C. Monaca, W. Szurhaj, J. L. Bourriez, L. Defebvre y P. Derambure, «Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex?,» *Neuroreport*, vol. 12, p. 3859–3863, 2001.
- [142] H. Tan, N. Jenkinson y P. Brown, «Dynamic Neural Correlates of Motor Error Monitoring and Adaptation during Trial-to-Trial Learning.,» *The Journal of Neuroscience*, vol. 34, nº 16, p. 5678–5688, 2014.

- [143] H. Tan, C. Wade y P. Brown, «Post-Movement Beta Activity in Sensorimotor Cortex Indexes Confidence in the Estimations from Internal Models,» *Journal of Neuroscience*, vol. 36, nº 5, pp. 1516-1528, 2016.
- [144] F. Torrecillos, J. Alayrangues, B. Kilavik y N. Malfait, «Distinct Modulations in Sensorimotor Postmovement and Foreperiod  $\beta$ -Band Activities Related to Error Saliency Processing and Sensorimotor Adaptation,» *The Journal of Neuroscience*, vol. 35, nº 37, p. 12753–12765, 2015.
- [145] J. Alayrangues, F. Torrecillos, A. Jahani y N. Malfait, «Error-related modulations of the sensorimotor post-movement and foreperiod beta-band activities arise from distinct neural substrates and do not reflect efferent signal processing,» *NeuroImage*, vol. 184, pp. 10-24, 2019.
- [146] L. Struber, M. Baumont, P. A. Barraud, V. Nougier y F. Cignetti, «Brain oscillatory correlates of visuomotor adaptive learning,» *NeuroImage*, vol. 245, p. 118645, 2021.
- [147] C. Moisello, D. Blanco, J. Lin, P. Panday, A. P. Kelly, A. Quartarone, A. Di Rocco, C. Cirelli, G. Tononi y F. Ghilardi, «Practice changes beta power at rest and its modulation during movement in healthy subjects but not in patients with Parkinson's disease,» *Brain Behav.*, vol. 5, nº 10, p. e00374, 2015.
- [148] A. B. Nelson, , C. Moisello, J. Lin, P. Panday, S. Ricci, A. Canessa, A. Di Rocco, A. Quartarone, G. Frazzitta, I. Isaias, G. Tononi, C. Cirelli y F. Ghilardi, «Beta Oscillatory Changes and Retention of Motor Skills during Practice in Healthy Subjects and in Patients with Parkinson's Disease,» *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, pp. 1662-5161, 2017.
- [149] E. Tatti, F. Ferraioli, J. Peter, T. Alalade, A. B. Nelson, S. Ricci, A. Quartarone y M. F. Ghilardi, «Frontal increase of beta modulation during the practice of a motor task is enhanced by visuomotor learning,» *Sci Rep*, vol. 11, p. 17441, 2021.
- [150] M. F. Ghilardi, E. Tatti y A. Quartarone, «Beta power and movement-related beta modulation as hallmarks of energy for plasticity induction: Implications for Parkinson's disease,» *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 88, pp. 136-139, 2021.
- [151] C. Pavlides, E. Miyashita y H. Asanuma, «Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey,» *J. Neurophysiol.*, vol. 70, nº 2, pp. 733-741, 1993.
- [152] Y. F. Hsu, K. K. Liao, P. L. Lee, Y. A. Tsai, C. L. Yeh, K. Lin, Y. Z. Huang, Y. Y. Lin y I. H. Lee, «Intermittent theta burst stimulation over primary motor cortex enhances movement-related beta synchronisation,» *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, nº 11, pp. 2260-2267, 2011.
- [153] D. H. Brainard, «The psychophysics toolbox,» *Spat Vis.*, vol. 10, nº 4, p. 433–436, 1997.
- [154] M. Kleiner, D. Brainard, D. Pelli, A. Ingling, R. Murray y C. Broussard, «What's new in psychtoolbox-3,» *Perception*, vol. 36, nº 14, p. 1–16, 2007.

- [155] R. Oostenveld y P. Praamstra, «The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements,» *Clin Neurophysiol*, vol. 112, nº 4, pp. 713-9, 2001.
- [156] A. Gramfort, M. Luessi, E. Larson, D. A. Engemann, D. Strohmeier, C. Brodbeck, R. Goj, M. Jas, T. Brooks, L. Parkkonen y M. S. Hämäläinen, «MEG and EEG data analysis with MNE-Python.,» *Frontiers in Neuroscience*, vol. 7, nº 267, p. 1–13, 2013.
- [157] M. Wilkinson, M. Dumontier, I. Aalbersberg y M. Mons, «The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship.,» *Sci Data*, vol. 3, p. 160018, 2016.
- [158] R. D. Peng, «Reproducible Research in Computational Science.,» *Science*, vol. 334, pp. 1226-1227, 2011.
- [159] K. Gorgolewski, T. Auer, V. Calhoun y R. A. Poldrack, «The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments,» *Sci Data*, vol. 3, p. 160044, 2016.
- [160] G. M. Knudsen , M. Ganz , S. Appelhoff y R. B. Innis, «Guidelines for the content and format of PET brain data in publications and archives: A consensus paper.,» *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.*, vol. 40, nº 8, pp. 1576-1585, 2020.
- [161] G. Niso, K. Gorgolewski, E. Bock y S. Baillet, «MEG-BIDS, the brain imaging data structure extended to magnetoencephalography.,» *Sci Data*, vol. 5, p. 180110, 2018.
- [162] C. R. Pernet, S. Appelhoff, K. J. Gorgolewski y R. Oostenveld, «EEG-BIDS, an extension to the brain imaging data structure for electroencephalography.,» *Sci Data*, vol. 6, p. 103, 2019.
- [163] M. Meyer, D. Lamers, E. Kayhan, S. Hunnius y R. Oostenveld, «Enhancing reproducibility in developmental EEG research: BIDS, cluster-based permutation tests, and effect sizes,» *Developmental Cognitive Neuroscience*, vol. 52, p. 101036, 2021.
- [164] M. Jas, E. Larson, D. Engemann, J. Leppäkangas, S. Taulu, M. Hämäläinen y A. Gramfort, «A Reproducible MEG/EEG Group Study With the MNE Software: Recommendations, Quality Assessments, and Good Practices,» *Front. Neurosci*, vol. 12, 2018.
- [165] M. Miyakoshi, «Makoto's preprocessing pipeline,» SCCN, [En línea]. Available: [https://sccn.ucsd.edu/wiki/Makoto%27s\\_preprocessing\\_pipeline](https://sccn.ucsd.edu/wiki/Makoto%27s_preprocessing_pipeline).
- [166] M. X. Cohen, *Analyzing neural time series data : theory and practice*, Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2014.
- [167] L. Pion-Tonachini, «ICLabel Tutorial: EEG Independent Component Labeling,» Swartz Center for Computational Neuroscience, [En línea]. Available: <https://labeling.ucsd.edu/tutorial>.
- [168] T. P. Jung, S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne y T. J. Sejnowski, «Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects.,» *Clin Neurophysiol.*, vol. 111, nº 10, pp. 1745-58, 2000.

- [169] T. W. Lee , M. Girolami , A. J. Bell y T. J. Sejnowski , «A Unifying Information-theoretic Framework for Independent Component Analysis.,» *Comput Math Appl.*, vol. 31, p. 1–21, 2000.
- [170] A. Delorme, T. Sejnowski y S. Makeig, «Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis,» *Neuroimage*, vol. 34, nº 4, pp. 1443-9, 2007.
- [171] A. Hyvarinen, «Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis,» *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 10, nº 3, pp. 626-634, 1999.
- [172] G. Florian y G. Pfurtscheller, «Dynamic spectral analysis of event-related EEG data.,» *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, vol. 95, nº 5, p. 393–396, 1995.
- [173] J. Jeong , J. C. Gore y B. S. Peterson, «Detecting determinism in short time series, with an application to the analysis of a stationary EEG recording.,» *Biol Cybern.*, vol. 86, nº 5, pp. 335-42, 2002.
- [174] A. Bruns, «Fourier-, Hilbert- and wavelet-based signal analysis: are they really different approaches?,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 137, nº 2, pp. 321-332, 2004.
- [175] M. X. Cohen, *Fundamentals of Time-Frequency Analyses in Matlab and Octave*, 2014.
- [176] R Foundation for Statistical Computing, «R: A language and environment for statistical,» Vienna, Austria, 2017.
- [177] RStudio, PBC, «RStudio: Integrated Development Environment for R,» Boston, MA, 2020.
- [178] E. Maris y R. Oostenveld, «Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 164, nº 1, pp. 177-190, 2007.
- [179] J. van der Crujisen, M. Manoochehri, Z. D. D Jonker, E. R. Andrinopoulou , M. A. Frens , G. M. Ribbers , A. C. Schouten y R. W. Selles , «Theta but not beta power is positively associated with better explicit motor task learning,» *Neuroimage*, vol. 15, nº 240, p. 118373, 2021.
- [180] R. Hosaka, H. Watanabe, T. Nakajima y H. Mushiake, «Theta Dynamics Contribute to Retrieving Motor Plans after Interruptions in the Primate Premotor Area,» *Cerebral Cortex Communications*, vol. 2, nº 4, p. tgab059, 2021.
- [181] G. Cumming y S. Finch, «Inference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data,» *Am Psychol*, vol. 60, nº 2, pp. 170-80, 2005.
- [182] E. P. Huang, «Synaptic plasticity: going through phases with LTP.,» *Curr. Biol.*, vol. 8, p. 350–352, 1998.
- [183] A. B. Solano, V. Della Maggiore y J. Mazzeo, «MARCADORES NEURALES INVOLUCRADOS EN LA CONSOLIDACIÓN DEPENDIENTE DEL SUEÑO DE LAS MEMORIAS MOTORAS,» Buenos Aires, 2022.

- [184] S. E. Pekny , S. E. Criscimagna-Hemminger y R. Shadmehr, «Protection and expression of human motor memories.,» *J Neurosci*, vol. 31, pp. 13829-13839, 2011.
- [185] M. Controzzi, C. Cipriani y M. C. Carrozza, «Design of Artificial Hands: A Review,» de *The human hand as an inspiration for robot hand development*, 2014, pp. 219-246.
- [186] R. Clement, K. E. Bugler y C. Oliver, «Bionic prosthetic hands: A review of present technology and future aspirations,» *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh*, pp. 336-340, 2011.
- [187] M. Brandon Peters, «Very Well Health,» 8 Mayo 2020. [En línea]. Available: <https://www.verywellhealth.com/sleep-cycle-iphone-app-3973921>.
- [188] M. Alberto Esquenazi y M. Daniel Moon, «PM&Rknowledge,» [En línea]. Available: <https://now.aapmr.org/upper-limb-prosthetics/#:~:text=Prosthetic%20socket,constructed%20of%20a%20flexible%20plastic..>
- [189] E. A. Aguilar-Kuk, I. Magaña-García y G. Huerta-Espinosa, «Características clínico-epidemiológicas de las amputaciones traumáticas en el hospital de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez" durante el periodo enero del 2012 a diciembre del 2013,» *Salud en Tabasco*, pp. 84-93, 2014.
- [190] A. Hofmann, «Rehacare,» 2018. [En línea]. Available: [https://www.rehacare.com/en/Archive/Topics\\_of\\_the\\_Month/Topics\\_of\\_the\\_Month\\_2018/June\\_2018\\_Prostheses\\_Auxiliary\\_means\\_with\\_hand\\_and\\_foot/Prosthetic\\_hands\\_from\\_VINCENT\\_Systems\\_A\\_lightweight\\_featuring\\_high-tech\\_quality\\_and\\_a\\_sense\\_of\\_touch](https://www.rehacare.com/en/Archive/Topics_of_the_Month/Topics_of_the_Month_2018/June_2018_Prostheses_Auxiliary_means_with_hand_and_foot/Prosthetic_hands_from_VINCENT_Systems_A_lightweight_featuring_high-tech_quality_and_a_sense_of_touch).
- [191] P. Jordan Gaines Lewis, «Psychology Today,» 8 Octubre 2013. [En línea]. Available: <https://www.psychologytoday.com/intl/blog/brain-babble/201310/sleep-cycle-app-precise-or-placebo>.
- [192] P. Maduri y H. Akhondi., «NCBI-Upper Limb Amputation,» Julio 2020. [En línea]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540962/>.
- [193] L. E. Osborn, M. M. Iskarous y N. V. Thakor, «Sensing and Control for Prosthetic Hands in Clinical and Research Applications,» 2020, pp. 445-468.
- [194] J. Salman, S.Hani, N. Marcellis-Warin y S. F. Isaa, «Effectiveness of an electronic hand hygiene monitoring system on healthcare workers' compliance to guidelines,» *Journal of Infection and Public Health*, pp. 117-126, 2015.
- [195] N. Wang, K. Lao y X. Zhang, «Design and Myoelectric Control of an Anthropomorphic Prosthetic Hand,» *Journal of Bionic Engineering*, pp. 47-59, 2017.

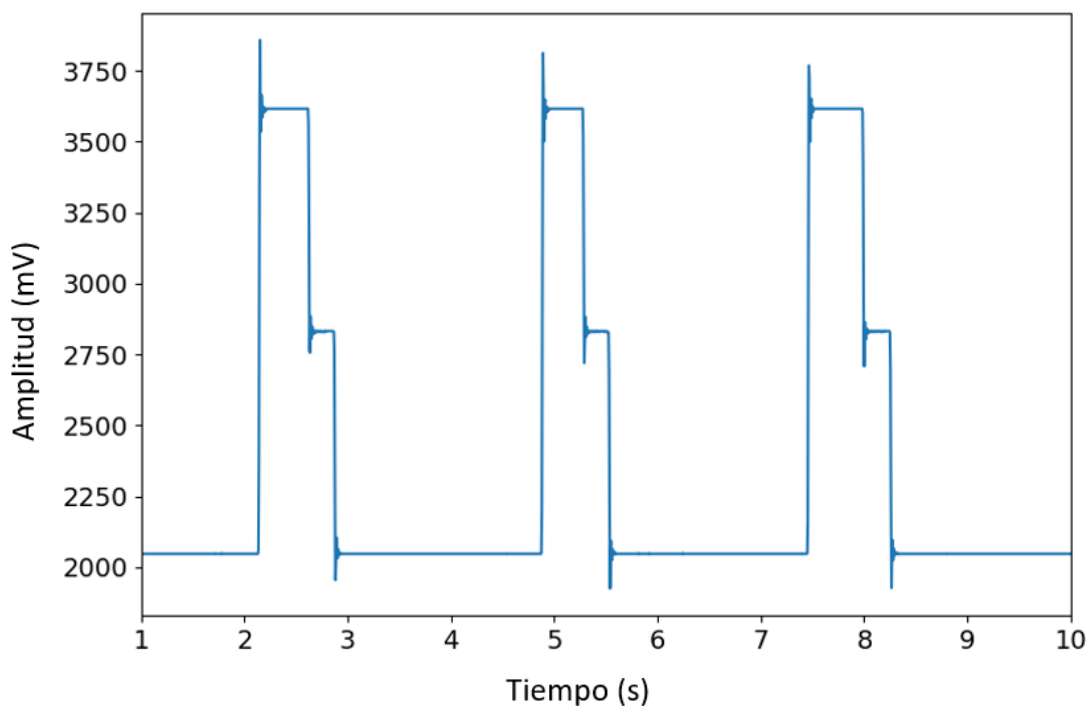


- [196] M. J. Walker, E. Goddard, B. Stephens-Fripp y G. Alici, «Towards Including End-Users in the Design of Prosthetic Hands: Ethical Analysis of a Survey of Australians with Upper-Limb Difference,» *Science and Engineering Ethics*, p. 981–1007, 2020.
- [197] C. .. Taylor y R. J. Schwarz, «The antatomy and mechanics of the human hand,» *Artificial limbs*, pp. 22-35, 1955.

## 10. Anexo

### 10.1. Algoritmo para la detección de eventos

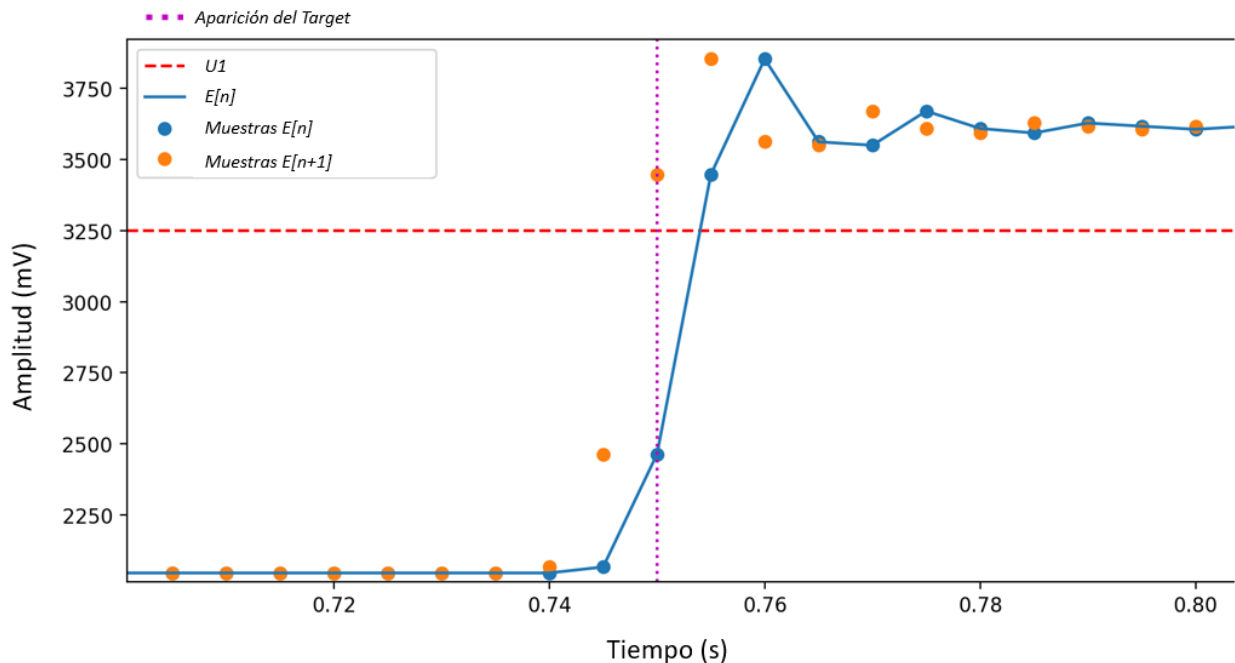
La señal  $E[n]$  (Figura Anexo 1), donde  $n$  corresponde al número de muestra (frecuencia de muestreo = 200Hz), se puede pensar como una señal digital de tres niveles: 0, 1 y 2. El estado basal es el 0 y cada cambio de nivel representa un evento diferente. El paso del nivel 0 al 2 (flanco de subida de la señal  $E[n]$ ) indica la ocurrencia de la Aparición del Target. El paso del nivel 2 al 1 (primer flanco de bajada de la señal  $E[n]$ ), indica la ocurrencia del Inicio del Movimiento. Por último, el paso del nivel 1 al 0 (segundo flanco de bajada de la señal  $E[n]$ ) indica la ocurrencia del Fin del Feedback. Un paso del nivel 2 al 0, sin pasar por el nivel 1, significa que el tiempo de respuesta en ese ensayo fue mayor al máximo (900 ms) y, por lo tanto, el ensayo debería ser anulado. El algoritmo de detección de eventos se basó en utilizar la señal  $E[n]$  y definir una nueva señal igual a  $E[n]$  pero con un corrimiento temporal de una muestra hacia adelante, es decir  $E[n+1]$ .



**Figura Anexo 1.** La señal  $E[n]$ , donde  $n$  corresponde al número de muestra (frecuencia de muestreo = 200Hz), se puede pensar como una señal digital de tres niveles: 0, 1 y 2. El estado basal es el 0 y cada cambio de nivel representa un evento diferente. El paso del nivel 0 al 2 (flanco de subida de la señal  $E[n]$ ) indica la ocurrencia de la Aparición del Target. El paso del nivel 2 al 1 (primer flanco de bajada de la señal  $E[n]$ ), indica la ocurrencia del Inicio del Movimiento. Por último, el paso del nivel 1 al 0 (segundo flanco de bajada de la señal  $E[n]$ ) indica la ocurrencia del Fin del Feedback. Un paso del nivel 2 al 0, sin pasar por el nivel 1, significa que el tiempo de respuesta en ese ensayo fue mayor al máximo (900 ms) y, por lo tanto, el ensayo debería ser anulado.

### 10.1.1. Detección de la Aparición del Target

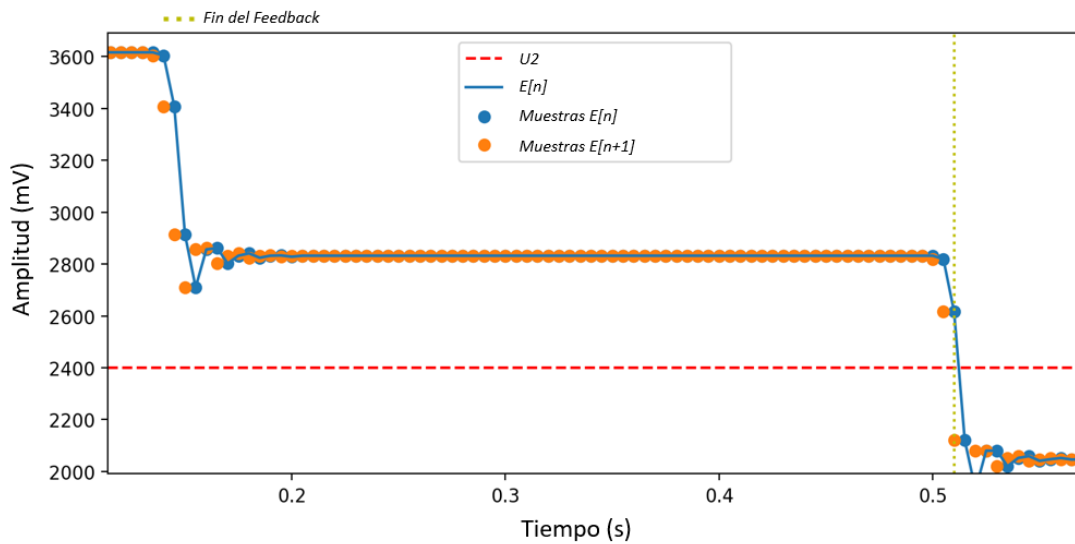
La *Aparición del Target* se corresponde con el flanco de subida de la señal  $E[n]$ . Para detectar este flanco se eligió un umbral  $U1$  y se determinó que, cuando la señal  $E[n+1]$  estuviera por arriba de  $U1$  al mismo tiempo que la señal  $E[n]$  se encontrara por debajo, ese momento definiría el flanco de subida. Pensado de otra forma, se busca el momento en el que la señal  $E[n]$  pasa de estar por debajo del  $U1$  a estar por arriba de  $U1$  (Figura Anexo 2). Dadas las características de la curva, se elige  $U1 = 3250$  mV.



**Figura Anexo 2. Detección de la Aparición del Target.** La Aparición del Target se corresponde con el flanco de subida de la señal  $E[n]$ . Para detectar este flanco se eligió un umbral  $U1$  y se determinó que, cuando la señal  $E[n+1]$  estuviera por arriba de  $U1$  al mismo tiempo que la señal  $E[n]$  se encontrara por debajo, ese momento definiría el flanco de subida. Pensado de otra forma, se busca el momento en el que la señal  $E[n]$  pasa de estar por debajo del  $U1$  a estar por arriba de  $U1$  Dadas las características de la curva, se elige  $U1 = 3250$  mV.

### 10.1.2. Detección del Fin del Feedback

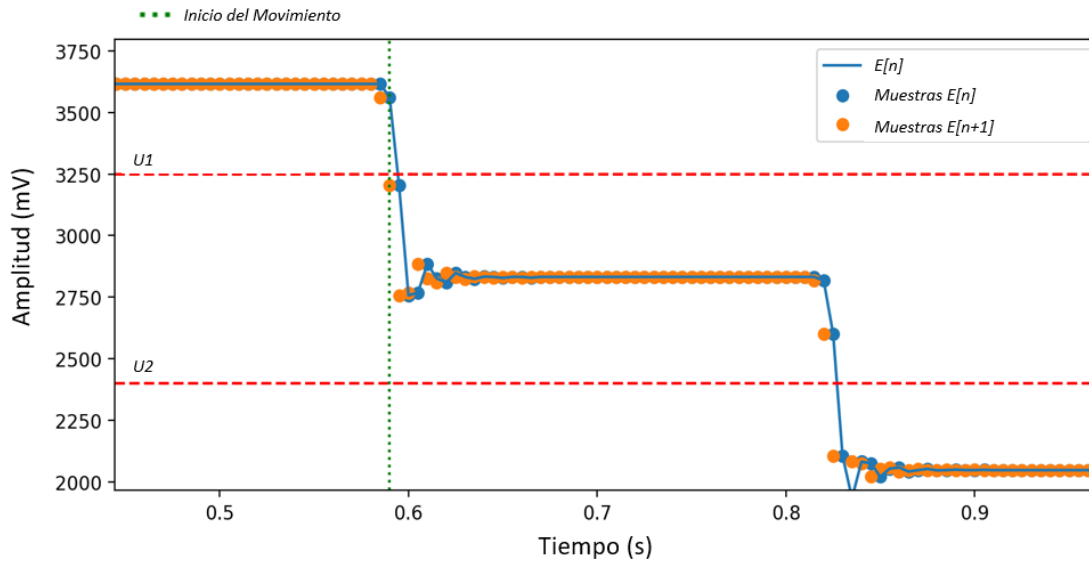
La detección del *Fin del Movimiento* es análoga a la del evento *Aparición del Target*. Para detectar el *Fin del Movimiento* se eligió un nuevo umbral, el cual se llamó  $U2$ . Cuando  $E[n+1]$  se encontrara por debajo de  $U2$  al mismo tiempo que  $E[n]$  estuviera por arriba, la señal estaría cruzando este nivel de arriba hacia abajo y, por lo tanto, se determina que se trata del flanco de bajada correspondiente al *Fin del Feedback* (Figura Anexo 3). Se definió teniendo en cuenta las características de la señal un  $U2 = 2400$  mV.



**Figura Anexo 3. Detección del Fin del Feedback.** Para detectar el Fin del Feedback se eligió un nuevo umbral, el cual se llamó  $U2$ . Cuando  $E[n+1]$  se encontrara por debajo de  $U2$  al mismo tiempo que  $E[n]$  estuviera por arriba, la señal estaría cruzando este nivel de arriba hacia abajo y, por lo tanto, se determina que se trata del flanco de bajada correspondiente al Fin del Feedback. Se definió teniendo en cuenta las características de la señal un  $U2 = 2400$  mV.

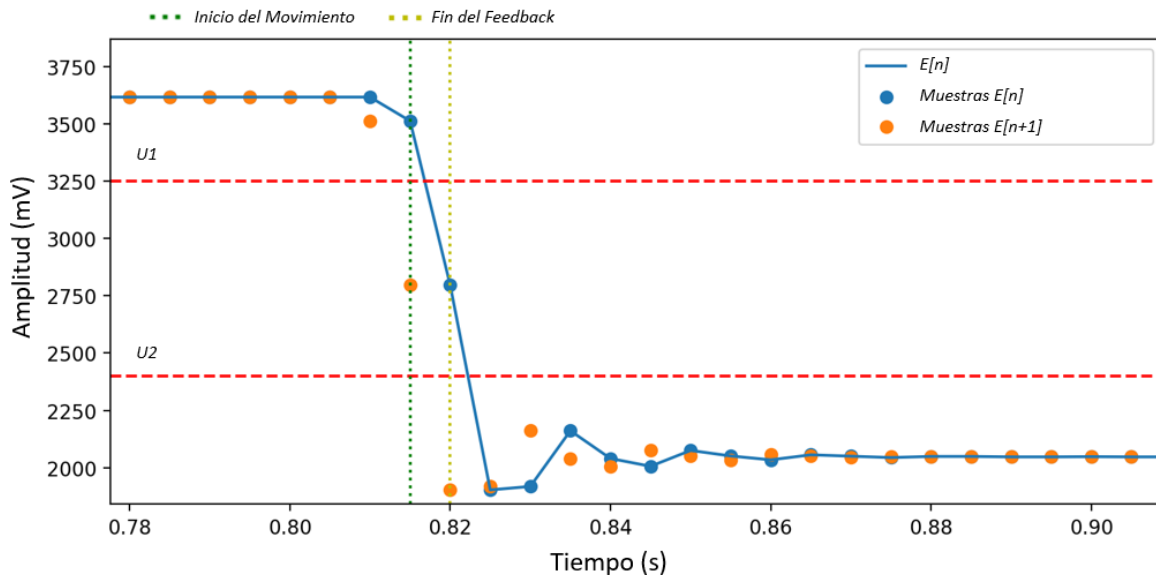
### 10.1.3. Detección del Inicio del Movimiento

El *Inicio del Movimiento* corresponde al primer flanco de bajada después de la *Aparición del Target*. El procedimiento fue el mismo que en los dos casos previos, con la diferencia de que se usaron los dos umbrales anteriores para determinar la zona de interés. Cuando  $E[n+1]$  estuviera entre  $U1$  y  $U2$  y, simultáneamente,  $E[n]$  se encontrara por encima de  $U1$ , se determinó que existía un flanco de bajada correspondiente al *Inicio del Movimiento* (Figura Anexo 4).



**Figura Anexo 4. Detección del Inicio del Movimiento.** El Inicio del Movimiento corresponde al primer flanco de bajada después de la Aparición del Target. El procedimiento fue el mismo que en los dos casos previos, con la diferencia de que se usaron los dos umbrales anteriores para determinar la zona de interés. Cuando  $E[n+1]$  estuviera entre  $U1$  y  $U2$  y, simultáneamente,  $E[n]$  se encontrara por encima de  $U1$ , se determinó que existía un flanco de bajada correspondiente al Inicio del Movimiento.

Una consideración importante a tener en cuenta sobre el *Inicio del movimiento* es que dicho evento no siempre estaba presente, ya que podía ser que la persona no hubiera realizado el movimiento a tiempo en algunos ensayos (a diferencia de la *Aparición del Target* y el *Fin del Feedback* que estaban presentes en todos los ensayos). Como se mencionó anteriormente, esta situación se ve representada en la señal  $E[n]$  por una transición directa desde el nivel 2 al nivel 0. Sin embargo, debido a que la señal es analógica, durante dicha transición siempre se encuentra una muestra que cae entre  $U1$  y  $U2$ , lo cual indicaría un evento de *Inicio de Movimiento* según las reglas planteadas anteriormente, produciendo un Falso Positivo (Figura Anexo 5).

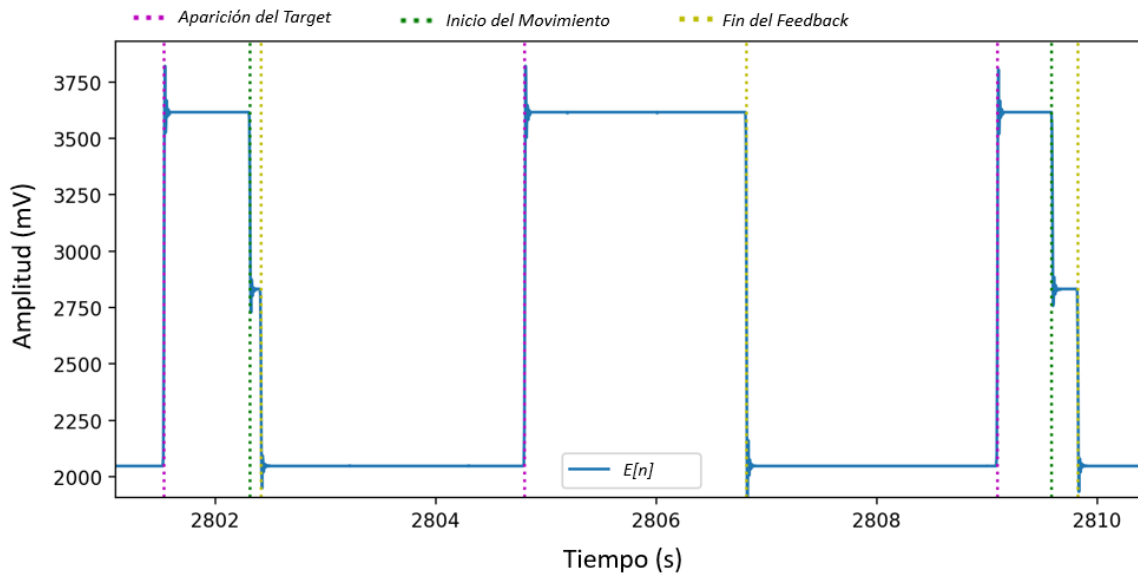


**Figura Anexo 5. Falso Positivo en la detección del Inicio del Movimiento.** Una consideración importante a tener en cuenta sobre el Inicio del movimiento es que dicho evento no siempre estaba presente, ya que podía ser que la persona no hubiera realizado el movimiento a tiempo en algunos ensayos (a diferencia de la Aparición del Target y el Fin del Feedback que estaban presentes en todos los ensayos). Como se mencionó anteriormente, esta situación se ve representada en la señal  $E[n]$  por una transición directa desde el nivel 2 al nivel 0. Sin embargo, debido a que la señal es analógica, durante dicha transición siempre se encuentra una muestra que cae entre  $U_1$  y  $U_2$ , lo cual indicaría un evento de Inicio de Movimiento según las reglas planteadas anteriormente, produciendo un Falso Positivo. En el gráfico se ven los umbrales  $U_1$  y  $U_2$ , entre los cuales se halla una muestra de la señal  $E[n]$  v  $E[n+1]$ , produciendo un Falso Positivo en la detección del Inicio del

Para solucionar este problema, se aplicó una última regla que fue basada en el hecho de que, debido a las características de la señal, en la transición del nivel 2 al 0 solo llega a haber una y no más que una muestra de la señal dentro del intervalo  $[U_2, U_1]$ . En otras palabras, si se identifica erróneamente un evento de Inicio de Movimiento, en la siguiente muestra se identifica siempre un evento de Fin del Feedback. Teniendo esto en cuenta, todos aquellos eventos de *Inicio de Movimiento* que estuvieran seguidos inmediatamente de un evento de *Fin del Feedback*, se consideraron como falsos positivos y fueron eliminados.

#### 10.1.4. Resultado Final

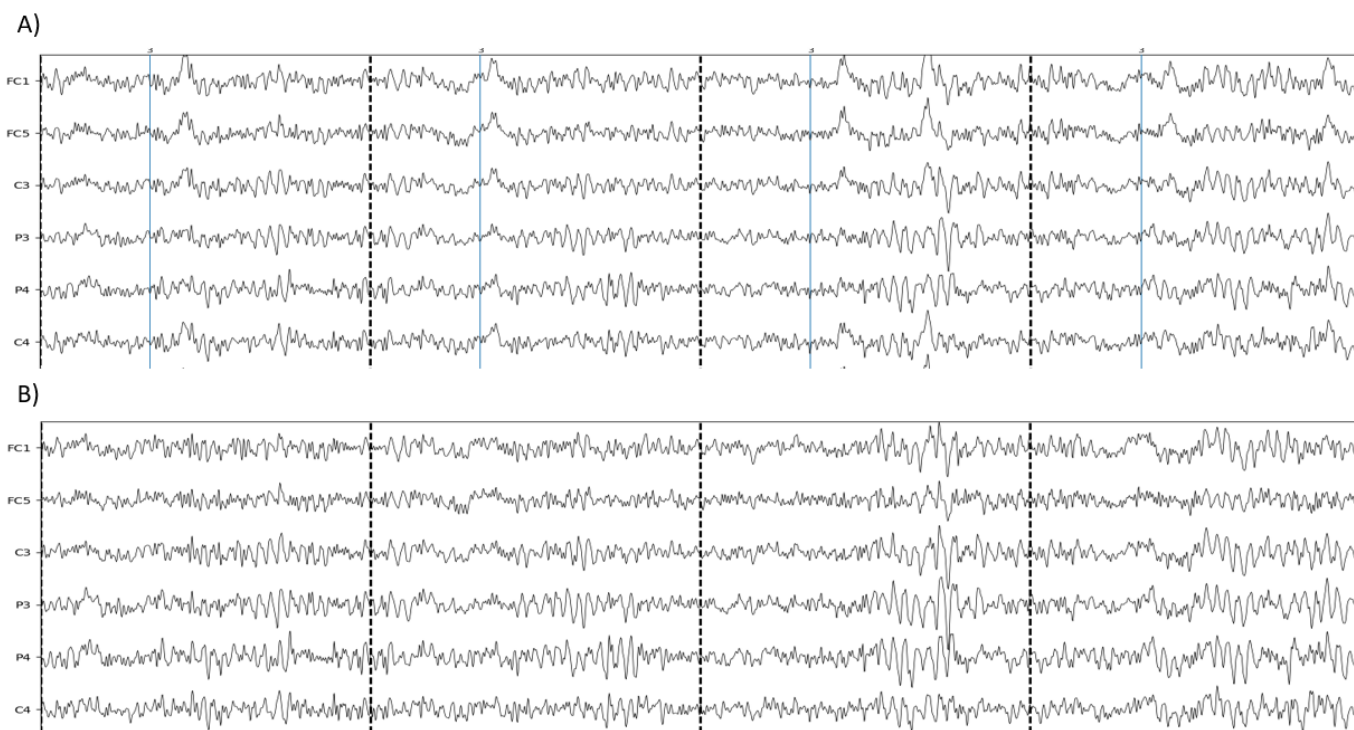
Finalmente se logró identificar todos los eventos correctamente. Cabe destacar que no se realizó una validación general de este algoritmo (comparando por ejemplo contra un estándar de oro) debido a que era necesario que siempre se encuentre el 100% de los eventos de manera correcta. Por lo tanto, se verificó su funcionamiento para cada una de las señales procesadas, validando que el número de eventos encontrados fuese el correcto. A continuación, se muestra una imagen en la que se pueden ver los tres eventos identificados para tres ensayos consecutivos, de los cuales uno no posee *Inicio de Movimiento* (Figura Anexo 6).



**Figura Anexo 6. Detección Correcta de Eventos.** Ejemplo de eventos detectados correctamente para tres ensayos consecutivos, de los cuales uno no posee el Inicio del Movimiento.

## 10.2. ICA

A continuación, se puede observar el resultado de aplicar el método de reconstrucción de la señal de EEG luego de haber eliminado las componentes independientes asociadas a artefactos oculares en un ejemplo en particular de uno de los sujetos del estudio.



**Figura Anexo 7. Ejemplo ICA.** A) Se muestran cuatro épocas de la señal de EEG de un sujeto, previo al ICA (canales FC1, FC5, C3, P3, P4 y C4); las líneas punteadas verticales marcan la separación entre épocas. B) Se muestran las mismas épocas luego de eliminar las componentes independientes relacionadas a artefactos oculares.

### 10.3. Localización de la modulación

|                       | FC1 | FC5 | C3 | P3 | FZ | CZ | PZ | FC2 | FC6 | C4 | P4 |
|-----------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|
| <b>No Interferido</b> | 2   | 0   | 1  | 3  | 0  | 2  | 0  | 2   | 0   | 1  | 3  |
| <b>Interferido</b>    | 0   | 0   | 1  | 4  | 1  | 3  | 1  | 0   | 1   | 2  | 1  |

**Tabla Anexo 1. Canales con mayor modulación.** Se muestra la cantidad de veces que cada canal se seleccionó por contener la mayor modulación de la potencia Beta durante el intervalo entre movimientos.