



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Participación de las proyecciones comisurales en los potenciales provocados en la corteza motora primaria de las vibrisas por estimulación somatosensorial

Tesis de grado para optar por el título de:
Maestra en Neurociencias

Alejandra Lucía Martínez Porras

Director:

Dr. Francisco Alejandro Múnera Galarza

Línea de investigación:

Neurofisiología comportamental

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2024

Agradecimientos

A mi madre y a mi padre por darme la vida, su amor y su apoyo incondicional en cada uno de mis sueños.

Al amor de mi vida, José Alfonso, que nunca ha dudado un segundo de mí, me ha dado todo su apoyo y siempre me ha permitido verme a través de sus ojos de amor.

A mi profesor y maestro, Alejandro, que ha sido un extraordinario guía en el camino e iluminó cada momento de este proceso con alegría y sabiduría.

A Juan de Jesús, mi colega incondicional y amigo, sin el cual nada de esto hubiera sido posible.

A Esteban, quien pavimentó el inicio de este camino.

A Angélica, quien me acompañó en cada paso que dio desde su propio camino.

A Julián, que fue de gran apoyo en todas los días y noches interminables de éxitos y frustraciones.

A Melissa, por su amistad, sus palabras y las risas.

A Andrés Felipe, por recordarme lo divertido y apasionante que es aprender y conocer en cada conversación.

A Andrés M., por estar dispuesto a charlar y relajarnos en las pausas activas.

A Kevin, por su disposición y colaboración.

A Yus, por llenar de tanta luz el laboratorio a pesar de haber estado poco tiempo.

A Val de mi corazón, Daniela, Valentina, Juan y Juan Pablo, por su amistad, estar conmigo en las mejores y las peores y ser una inspiración en mi vida.

A Juan Diego, por seguir inspirando cada uno de mis pasos.

Al grupo de Fisiología Narrativa, por incentivar otra manera de pensar y abordar la ciencia.

A la Maestría en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia por propiciar un espacio para aprender e investigar en este apasionante campo del conocimiento.

A todo el que algún día estuvo dispuesto a escucharme hablar.

Resumen

Estudiar la integración de la información sensorial y motora es fundamental para comprender cómo logramos coordinar y planear nuestros movimientos con exactitud y ejecutarlos acorde a lo que percibimos del mundo exterior y de nuestro propio cuerpo. Debido a la complejidad de los circuitos involucrados y lo invasivo que puede ser estudiarlos en humanos, el uso de modelos animales resulta fundamental. Un sistema sensoriomotor ampliamente utilizado es el de las vibrisas en roedores, debido a las facilidades que brinda para estudiar la integración de información sensorial y motora, la plasticidad sináptica dependiente de experiencia e inducida experimentalmente y el aprendizaje motor. Este sistema es de suma importancia ecológica para los roedores y está formado por estructuras subcorticales y corticales ampliamente interconectadas. Las proyecciones comisurales de la corteza motora primaria de las vibrisas (vM1) a la corteza homotópica contralateral son fundamentales para la sincronización bilateral del batido de las vibrisas. Sin embargo, no hay estudios previos sobre la participación de las conexiones comisurales en el procesamiento somatosensorial en vM1. Por esto, en esta tesis se estudió la participación de las conexiones comisurales en los potenciales provocados en vM1 por estimulación eléctrica del parche de vibrisas; para ello, se compararon las respuestas provocadas en vM1i y vM1d por estimulación en el parche de vibrisas izquierdo (WPI) antes y después de inactivar transitoriamente vM1i mediante una inyección de lidocaína al 2 % (LIDO2) o al 5 % (LIDO5). La lidocaína inyectada en vM1i afectó de manera concentración-dependiente el funcionamiento de vM1 ipsilateral y contralateral. Con LIDO2 disminuyó la respuesta cortical ipsilateral hasta los 20 minutos y aumentó de forma sostenida hasta los 140 min en la contralateral; con LIDO5 disminuyó la respuesta en vM1i de forma sostenida hasta los 140 minutos, mientras que en vM1d aumentó inicialmente y luego disminuyó entre los 80 y 140 minutos. En términos de la respuesta al segundo de un par de pulsos: 1) con IIE de 50 ms, LIDO5 desfacilitó la respuesta en vM1i y vM1d, mientras que LIDO2 solo la desfacilitó inicialmente en vM1d; 2) con IIE de 200 ms, LIDO2 desfacilitó de forma continua la respuesta en vM1i, pero sólo transitoriamente en vM1d; y, 3) con IIE de 400 ms, LIDO2 desfacilitó tardíamente la respuesta en ambas cortezas. Las inyecciones de LIDO2 y LIDO5 en vM1i afectaron la actividad neuronal oscilatoria en ambas cortezas, alterando la potencia espectral y la organización temporal en distintas bandas de frecuencia, tanto en la actividad espontánea como en la provocada por estimulación en el parche de vibrisas izquierdo. En conclusión, la inyección intracortical de lidocaína modifica la actividad del circuito no sólo en la corteza inyectada, sino también en la contralateral; este efecto varía en función de la dosis indicando que la interacción comisural en vM1 tiene un carácter dual, inhibitorio y excitador, con capacidad para modular el procesamiento sensorial en el circuito de vM1. Además, las modificaciones dependientes de la dosis en la potencia espectral y la organización temporal de la actividad oscilatoria en diferentes bandas de frecuencia sugieren que tales oscilaciones dependen de diferentes poblaciones de interneuronas inhibitorias con diferentes sensibilidades ante la lidocaína.

Palabras clave: Integración sensoriomotora, vibrisas en roedores, corteza motora primaria, conexiones interhemisféricas

Abstract

Participation of commissural projections in the evoked potentials in the primary motor cortex of the vibrissae by somatosensory stimulation

Studying the integration of sensory and motor information is essential to understanding how we coordinate and plan our movements accurately and execute them according to what we perceive from the outside world and our own body. Due to the complexity of the circuits involved and the invasiveness of studying them in humans, the use of animal models is crucial. A widely used sensorimotor system is the whisker system in rodents, which offers advantages for studying the integration of sensory and motor information, experience-dependent and experimentally induced synaptic plasticity, and motor learning. This system is of significant ecological importance for rodents and is composed of extensively interconnected subcortical and cortical structures. Commissural projections from the primary motor cortex of the whiskers (vM1) to the contralateral homotopic cortex are fundamental for the bilateral synchronization of whisker movements. However, there are no previous studies on the role of commissural connections in somatosensory processing in vM1. Therefore, this thesis studied the role of commissural connections in the potentials evoked in vM1 by electrical stimulation of the whisker pad. The evoked responses in ipsilateral (vM1i) and contralateral (vM1d) vM1 by stimulation of the left whisker pad (WPI) were compared before and after transiently inactivating vM1i with a 2% (LIDO2) or 5% (LIDO5) lidocaine injection. Lidocaine injected into vM1i affected the functioning of both ipsilateral and contralateral vM1 in a concentration-dependent manner. With LIDO2, the ipsilateral cortical response decreased up to 20 minutes and then increased steadily up to 140 minutes in the contralateral cortex; with LIDO5, the response in vM1i decreased consistently up to 140 minutes, while in vM1d it initially increased and then decreased between 80 and 140 minutes. Regarding the response to the second of a pair of pulses, with an inter-interval of 50 ms, LIDO5 decreased the facilitation of the response in vM1i and vM1d, while LIDO2 only initially decreased the facilitation in vM1d. With an inter-interval of 200 ms, LIDO2 continuously decreased the facilitation in vM1i, but only transiently in vM1d. With an inter-interval of 400 ms, LIDO2 decreased the facilitation in both cortices at a later time. LIDO2 and LIDO5 injections in vM1i affected neuronal oscillatory activity in both cortices, altering the spectral power and temporal organization in different frequency bands, in both spontaneous and whisker pad stimulation-induced activity. In conclusion, intracortical lidocaine injection modifies circuit activity not only in the injected cortex but also in the contralateral cortex; this effect varies depending on the dose, indicating that commissural interaction in vM1 has a dual inhibitory and excitatory nature, with the ability to modulate sensory processing in the vM1 circuit. Additionally, dose-dependent modifications in spectral power and the temporal organization of oscillatory activity in different frequency bands suggest that such oscillations depend on different populations of inhibitory interneurons with varying sensitivities to lidocaine.

Keywords: Sensorimotor Integration, Whiskers in Rodents, Primary Motor Cortex, Interhemispheric Connections

Índice de figuras

1.	Síndrome de desconexión interhemisférica descrito por Roger Sperry. Tomado de Lienhard [31].	16
2.	Modelo de la inhibición competitiva. Tomado de Carson [21].	17
3.	Ubicación de M1 y S1 en roedores. Tomada y modificada de Ebbesen <i>Et.al.</i> [36].	18
4.	Propuesta de distribución laminar de entradas y salidas de M1. Tomada de Hooks <i>Et.al.</i> [62].	19
5.	Resumen de proyecciones GABAérgicas de origen cortical. Tomada de Urrutia-Piñones <i>Et.al.</i> [143].	20
6.	Porcentaje de entradas sinápticas a cada tipo de interneuronas de M1. Tomada de Lee <i>Et.al.</i> [82].	21
7.	Vía talamocortical. Tomada de Hooks [61].	22
8.	Vía comisural entre M1 de ambos hemisferios. Tomada de Oswald <i>Et. al.</i> [108]. .	23
9.	Resumen del estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia. A. Diagrama del procedimiento realizado, basado en el proyecto realizado por Ramírez en 2021 [113]. B. Cuantificación de LTP en ambas vías luego de la inducción en la vía comisural. Tomado de Pimiento y Ramírez (2023) [112].	24
10.	Organización del parche de vibrisas en ratas y ratones. Tomado de Osman <i>Et. al.</i> [16].	25
11.	Organización laminar de la corteza motora primaria de las vibrisas. Tomado de Schwarz. [125]	25
12.	Sistema sensoriomotor de las vibrisas simplificado. Tomado de Hooks. [61]. . . .	27
13.	PPR en función del intervalo interestímulo. Tomado de Davis-Jürgens <i>Et. al.</i> [29]	28
14.	Ilustración de facilitación a corto plazo inducida por pulsos emparejados. Tomado de Hu <i>Et. al.</i> [63]	28
15.	Potencial excitador postsináptico registrado antes y después de inducir una LTP.	29
16.	LTP dependiente de NMDAR. Tomado de Kauer <i>Et. al.</i> [79].	30
17.	Propiedades de la LTP: cooperatividad, especificidad y asociatividad, respectivamente. Tomado de Malenka. [89].	30
18.	Plasticidad heterosináptica por medio de neuromodulación. Tomado de Bailey <i>Et. al.</i> [9]	31
19.	Plasticidad heterosináptica por medio de almacenamiento interno de calcio. Tomado de Nishiyama <i>Et. al.</i> [103].	32
20.	Preparación. Tomado y adaptado de Múnera, A; Cuestas, DM; Troncoso, J. [96]	38
21.	Diagrama de flujo del diseño experimental.	38
22.	Microfotografía ilustrativa de la posición de los electrodos de registro y estimulación y de la difusión del fármaco inyectado (arriba); y diagrama resumen de la posición de los electrodos en todos los sujetos experimentales (abajo). Los puntos morados corresponden a vM1i y los amarillos a vM1d.	40

23.	Potenciales de campo locales provocados en vM1 de ambos hemisferios por estimulación eléctrica en el parche de vibrisas izquierdo. Trazo representativo del potencial provocado en vM1i (A) y vM1d (B). Abreviaciones: <i>Sp</i> : espiga poblacional. <i>P1</i> : componente positivo. <i>N1</i> : componente negativo.	42
24.	Variación de los potenciales provocados en vM1 de ambos hemisferios como función de la intensidad de estimulación en el parche de vibrisas izquierdo y curvas input-output correspondientes . Superposición de potenciales provocados en vM1i (A , violeta) y vM1d (B , amarillo) administrando estímulos eléctricos de intensidad creciente en el parche de vibrisas izquierdo. Promedio (n=3) de las curvas input (intensidad de la estimulación)-output (amplitud del componente) de los potenciales provocados en vM1i (C , amplitud P0N1, violeta) y en vM1d (D , amplitud N1P1, amarillo).	43
25.	Variación de la PPR como función del intervalo interestímulo (IIE) antes de la inyección. A . Trazos representativos de la respuesta a estímulos emparejados para cada IIE (50, 200 y 400 ms). B . Diagrama de barras que ilustra el cambio en la PPR como función del IEE para ambas vM1. Para ambas partes de la figura, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d.	45
26.	Potencia espectral absoluta del potencial de campo en vM1 de ambos hemisferios en ausencia de estimulación somatosensorial antes de la inyección. A la izquierda, diagramas de barras ilustrativos de la PS en cada banda de frecuencia; a la derecha, mapas de contorno ilustrando distribución en tiempo y frecuencia de la PS (A y C , en vM1i; B y D , en vM1d). Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d.	46
27.	Potencia espectral absoluta del potencial de campo en vM1 de ambos hemisferios en respuesta a la estimulación somatosensorial en el parche de vibrisas izquierdo antes de la inyección. A la izquierda, diagramas de barras ilustrativos de la PS en cada banda de frecuencia; a la derecha, mapas de contorno ilustrando distribución en tiempo y frecuencia de la PS a los cuales se ha superpuesto un trazo del potencial de campo provocado por el estímulo (A y C , en vM1i; B y D , en vM1d). Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d.	47
28.	Efecto de la inyección de DMSO en vM1i sobre la amplitud del potencial provocado en vM1 de ambos hemisferios por estimulación en el parche de vibrisas izquierdo. A . Evolución temporal del ABC de las curvas i/o de la amplitud del potencial provocado en vM1 en cada hemisferio antes y después de la inyección de DMSO. B . Trazos representativos del potencial provocado con estímulos de intensidad I75 en cada hemisferio en cada época. Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la ABC de la curva i/o preinyección, $p < 0,05$	48

29.	Variaciones de la razón de la segunda respuesta sobre la primera debido a la inyección de DMSO en vM1 izquierda. Cambios en la PPR normalizados respecto a la inyección para el IIE de 50 (A), 200 (B) y 400 ms (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$	49
30.	Cambios en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia lentas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en theta (A), alpha (B) y beta (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$	50
31.	Cambios en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia lentas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en theta (A), alpha (B) y beta (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$	51
32.	Cambios en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia rápidas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en gamma baja (A) y gamma alta (B). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$	52
33.	Cambios en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia rápidas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en gamma baja (A) y gamma alta (B). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$	52
34.	Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de DMSO en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de DMSO en vM1i en la corteza ipsilateral (A, B, C y D) y contralateral (E, F, G y H) a la inyección.	53
35.	Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de DMSO en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral luego de un estímulo en WPi antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de DMSO en vM1i en la corteza ipsilateral (A, B, C y D) y contralateral (E, F, G y H) a la inyección.	54
36.	Cambios neto en la amplitud de la respuesta al inyectar LIDO2 o LIDO5 en vM1i. Variaciones de la ABC normalizada neta después de la inyección para vM1i (A) y vM1d (B). Abajo se muestran trazos representativos para cada época. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$	55

37. Variaciones de la razón entre la segunda respuesta y la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 50 ms. Cambios en la PPR en vM1i (**A**) y vM1d (**B**) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 56
38. Variaciones de la razón entre la segunda respuesta sobre la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 200 ms. Cambios en la PPR en vM1i (**A**) y vM1d (**B**) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 57
39. Variaciones de la razón de la segunda respuesta sobre la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 400 ms. Cambios en la PPR en vM1i (**A**) y vM1d (**B**) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 58
40. Variaciones en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia lentas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de theta (**A**), alpha (**C**) y beta (**E**). Cambios en vM1d de theta (**B**), alpha (**D**) y beta (**F**). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 59
41. Variaciones en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia lentas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de theta (**A**), alpha (**C**) y beta (**E**). Cambios en vM1d de theta (**B**), alpha (**D**) y beta (**F**). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 61

42. Variaciones en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia rápidas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de gamma baja (**A**) y gamma alta (**C**). Cambios en vM1d de gamma baja (**B**) y gamma alta (**D**). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 62
43. Variaciones en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia rápidas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de gamma baja (**A**) y gamma alta (**C**). Cambios en vM1d de gamma baja (**B**) y gamma alta (**D**). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$ 63
44. Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de LIDO2 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia normalizado neto para la actividad cerebral post-estímulo antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO2 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. En blanco líneas delimitando instantes de interés (50, 200 y 400 ms). 64
45. Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de LIDO5 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia normalizado neto para la actividad cerebral post-estímulo antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO5 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. En blanco líneas delimitando instantes de interés (50, 200 y 400 ms). 65
46. Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de LIDO2 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO2 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. 66
47. Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de LIDO5 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO5 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. 67

48.	Modelo explicativo propuesto para LIDO2. A. Esquema del circuito en ausencia de tratamiento. B. En gris de ilustran los axones afectados directamente por la lidocaína en vM1i. Los axones afectados directa o indirectamente presentan un mayor o menor grosor de su axón dependiendo del posible efecto. En azul oscuro las proyecciones talamocorticales, en verde las PyrNs comisurales, en violeta las intertelencefálicas de L5a y las del tracto piramidal de L5b y en cian las corticotálamicas.	79
49.	Modelo explicativo propuesto para LIDO5. A. Esquema del circuito en ausencia de tratamiento. B. En gris de ilustran los axones afectados directamente por la lidocaína en vM1i. Los axones afectados directa o indirectamente presentan un mayor o menor grosor de su axón dependiendo del posible efecto. En azul oscuro las proyecciones talamocorticales, en verde las PyrNs comisurales, en violeta las intertelencefálicas de L5a y las del tracto piramidal de L5b y en cian las corticotálamicas.	80

Índice de abreviaturas

vM1i - corteza motora primaria de las vibrisas izquierda

vM1d - corteza motora primaria de las vibrisas derecha

PyrNs - neuronas piramidales

INs - interneuronas GABAérgicas

PV+ - expresa parvalbúmina

SOM+ - expresa somatostatina

VIP+ - expresa péptido vasoactivo intestinal

LFP - potenciales de campo local

LTP - potenciación a largo plazo

POm - núcleo talámico posteromedial

S1 y S2 - cortezas somatosensoriales primaria y secundaria

PPR - tasa de pulsos emparejados

LIDO2 - lidocaína al 2 %

LIDO5 - lidocaína al 5 %

PS - potencia espectral

ABC - área bajo la curva de las curvas input/output

CIO - curvas input/output

N1 - componente negativo 1

P1 - componente positivo 1

P0 - componente positivo 0

Sp - espiga poblacional

TG - ganglio del trigémino

TN - núcleo del trigémino

L2/3 - capa 2/3

L5 - capa 5

L6 - capa 6

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Índice de figuras	5
Índice de abreviaturas	11
1. Justificación	14
2. Objetivos	15
2.1. Objetivo general	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. Hipótesis	15
3.1. Hipótesis nula	15
3.2. Hipótesis alternativa	15
4. Marco teórico	16
4.1. Historia	16
4.2. Corteza motora primaria en roedores	17
4.3. Plasticidad sináptica en la corteza motora primaria	21
4.4. Vibrisas y la corteza motora primaria de las vibrisas	24
4.5. Estimulación por pulsos emparejados	27
4.6. Potenciación a largo plazo: breve repaso	29
4.7. Plasticidad heterosináptica	31
5. Metodología	32
5.1. Sujetos experimentales	32
5.2. Consideraciones éticas	33
5.3. Cálculo del tamaño muestral	34
5.4. Cirugía estereotáxica	34
5.5. Electrofisiología	35
5.5.1. Curvas input/output (I/O)	35
5.5.2. Pulsos emparejados	36
5.5.3. Línea de base	36
5.6. Inyección intracortical vM1i	36
5.7. Diseño experimental general	37
5.8. Definición de variables	39
5.9. Sacrificio y extracción de cerebros	39
5.10. Análisis histológico	39

5.11. Análisis de datos	40
6. Resultados	42
6.1. Caracterización de la respuesta provocada en vM1 ipsilateral y contralateral por estimulación somatosensorial en el parche de vibrisas izquierdo	42
6.1.1. Amplitud	43
6.1.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)	44
6.1.3. Potencia espectral	45
6.2. Efectos de la inyección intracortical de DMSO en vM1i sobre la actividad en vM1 de ambos hemisferios cerebrales en respuesta al estímulo en el parche de vibrisas izquierdo	47
6.2.1. Amplitud de los componentes del potencial provocado	48
6.2.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)	48
6.2.3. Potencia espectral	49
6.3. Efectos de la inyección intracortical en vM1i de lidocaína al 2% (LIDO2) o al 5% (LIDO5) en en vM1 ipsilateral y contralateral al estímulo en el parche de vibrisas izquierdo	54
6.3.1. Amplitud	54
6.3.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)	56
6.3.3. Potencia espectral	58
7. Discusión	67
8. Alcances, limitaciones y perspectivas	80
9. Conclusiones	81
Referencias	82
Anexos	94

1. Justificación

El intercambio de información entre los sistemas sensorial y motor es fundamental para interpretar con exactitud la información sobre el mundo exterior y el propio cuerpo, para así poder planear movimientos futuros y ejecutarlos con la mayor precisión. Debido a la complejidad de estos sistemas y lo invasivo que puede ser estudiarlos, el uso de modelos animales en roedores ha sido crucial para la neurociencia, ya que es más asequible para diferentes tipos de experimentos y permite un mayor acercamiento al entendimiento del funcionamiento del sistema nervioso que potencialmente puede ser de gran ayuda para entender el sistema nervioso humano. Un ejemplo de esto es el sistema sensoriomotor de las vibrisas en roedores. Este ha sido de especial interés, debido a la facilidad que brinda para realizar estudios de diversos tipos como la integración sensorial y motora en la corteza cerebral, la conectividad corticocortical y la plasticidad sináptica dependiente de experiencia e inducida experimentalmente [125, 61, 76]. Varios tipos de plasticidad se han estudiado en este sistema, como la plasticidad sináptica en la vía sensorial [61, 109, 116], y la plasticidad entre las conexiones comisurales de las cortezas motoras primarias de ambos hemisferios [7, 87]. Asimismo, se han hecho diversos estudios sobre la modulación de la respuesta motora de la corteza motora primaria sobre la corteza del otro hemisferio, así como la participación de las conexiones ipsilaterales y contralaterales [87, 18].

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en este ámbito, aún quedan muchas incógnitas por resolver en cuanto a los mecanismos de plasticidad y de integración somatosensorial en general. Recientemente, se observó que al inducir una LTP por medio de TBS en las conexiones horizontales entre las dos cortezas motoras primarias de las vibrisas, también se producía una potenciación de la respuesta cuando se estimulaba somatosensorialmente el parche de la vibrisa correspondiente a la corteza no estimulada. [113] Este suceso, que no se había observado antes, parece estar involucrando mecanismos de plasticidad heterosináptica, es decir, una plasticidad que se induce en sinapsis que no estuvieron activas durante la inducción de plasticidad en otras vías [25]. Sin embargo, no se puede afirmar aún que la plasticidad observada involucre sólo un componente heterosináptico. Por esto, esta entrega se propone estudiar el papel de las proyecciones comisurales de vM1 en los potenciales provocados en vM1 contralateral (cvM1) cuando ésta es estimulada somatosensorialmente antes, durante y después de inducir una inactivación cortical transitoria de vM1 con el fin de esclarecer cuál es el mecanismo de plasticidad sináptica que se estaría presentando en el caso mencionado. Adicionalmente, es de interés estudiar más a profundidad la organización de este circuito, lo cual se hará por medio del análisis en los cambios de la amplitud de la respuesta, la razón entre las respuestas por pares de pulsos y la potencia espectral de ambas cortezas antes y después de inyectar un anestésico local en la corteza ipsilateral al estímulo. La realización de la investigación propuesta busca aportar al conocimiento básico del funcionamiento de los circuitos sensoriomotores en mamíferos que potencialmente puede ser de gran utilidad para el planteamiento de nuevos abordajes terapéuticos durante la rehabilitación de lesiones que involucren al sistema sensoriomotor en humanos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Analizar la participación de las proyecciones comisurales de la corteza motora primaria de las vibrisas en ratas en la respuesta provocada en la corteza homotópica contralateral por estimulación somatosensorial del parche de vibrisas ipsilateral al estímulo, comparando las respuestas antes y distintas instancias después de una inactivación cortical transitoria de vM1.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar las posibles diferencias en las respuestas provocadas en vM1 por estimulación somatosensorial por medio de electrodos en el parche de vibrisas izquierdo, registrando los potenciales de campo local a través de electrodos implantados en ambas vM1 antes y tres instancias después de una inyección intracortical en vM1 izquierda de lidocaína.
- Identificar las posibles diferencias en la organización del circuito de vM1 por pares de pulsos emparejados en la vía somatosensorial por medio de electrodos en el parche de vibrisas izquierdo, registrando los potenciales de campo locales a través de electrodos implantados en ambas vM1 y tres instancias después de una inyección intracortical en vM1 izquierda de lidocaína.
- Identificar las posibles diferencias en la potencia espectral de las bandas de frecuencia de interés (theta, alpha, beta y gamma) de vM1 por estimulación somatosensorial por medio de electrodos en el parche de vibrisas izquierdo, registrando los potenciales de campo locales a través de electrodos implantados en ambas vM1 y tres instancias después de una inyección intracortical en vM1 izquierda de lidocaína.

3. Hipótesis

3.1. Hipótesis nula

La inyección intracortical de lidocaína en vM1i no modifica la respuesta provocada en vM1d por estimulación somatosensorial del parche de vibrisas izquierdo

3.2. Hipótesis alternativa

La inyección intracortical de lidocaína en vM1i modifica la respuesta provocada en vM1d por estimulación somatosensorial del parche de vibrisas izquierdo.

4. Marco teórico

4.1. Historia

El estudio de la corteza motora se remonta a la época de los hipocráticos, al rededor de los siglos IV y V antes de Cristo, cuando los médicos descubrieron que al lesionarse uno de los lados del cerebro se producían deficiencias motoras en el lado contralateral. Sin embargo, no fue sino hasta el siglo XIX que el fisiólogo G. Theodor Fritsch y los neurólogos Eduard Hitzig y David Ferrier confirmaron la existencia de una corteza motora localizada. Esto lo lograron observando experimentalmente que al estimular eléctricamente en uno de los hemisferios la corteza de perros y monos se producía un movimiento en el lado opuesto. [149]

Por otro lado, el cuerpo calloso fue descrito anatómicamente por primera vez en 1836 por Owen, quien notó su ausencia en algunos marsupiales. A partir de esto, diversos debates respecto a su origen evolutivo y su valor adaptativo empezaron a darse entre diferentes científicos de la época. [1] Posteriormente, entre 1950 y 1960, el neurocientífico Roger Sperry realizó una serie de experimentos en gatos, monos y humanos, que permitió evidenciar la lateralización de ciertos procesos cognitivos y la importancia de la comunicación interhemisférica. En humanos pudo observar que al eliminar la conexión entre ambos hemisferios, si a la persona se le presentaba una palabra en el campo visual derecho, era capaz de procesarla y decirla, mientras que si se le mostraba en el izquierdo, no (Figura 1). De esto concluyó que había una lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo. [31] A partir de esto, el estudio de las proyecciones comisurales empezó a darse en diferentes áreas de la neurociencia -como la neuropsicología, la neurociencia cognitiva y la neurología- y que a día de hoy continúa siendo un área de estudio relevante tanto a nivel científico como terapéutico y clínico.

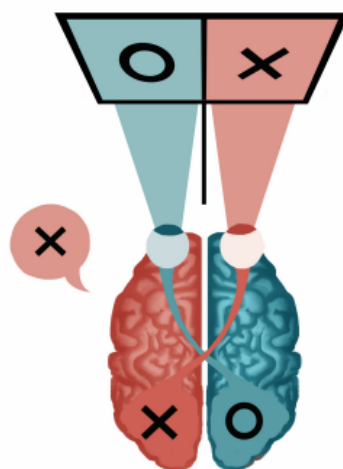


Figura 1. Síndrome de desconexión interhemisférica descrito por Roger Sperry. Tomado de Lienhard [31].

Uno de los énfasis en dicho campo es el estudio de la comunicación interhemisférica entre las cortezas motoras. Este interés nace de entender cómo la comunicación continua de dichas cortezas modula el movimiento de ambas partes del cuerpo. El modelo más conocido y utilizado terapéuticamente en cuanto a la comunicación interhemisférica de las cortezas motoras es el de la inhibición competitiva, que establece que ambos hemisferios se inhiben entre sí para que el movimiento del lado de un cuerpo no interfiera en el movimiento del otro lado (Figura 2). Sin embargo, muchas más observaciones y estudios requieren ser realizados para lograr entender de manera más integral realmente qué funciones cumplen las proyecciones comisurales entre las cortezas motoras. [21]

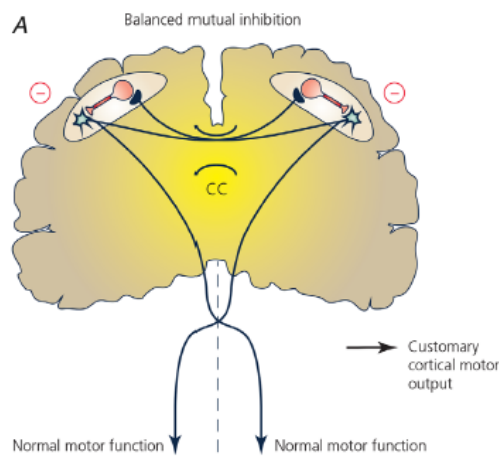


Figura 2. Modelo de la inhibición competitiva. Tomado de Carson [21].

4.2. Corteza motora primaria en roedores

La corteza motora primaria (M1) es una región de la corteza ubicada en el área frontal del cerebro de los mamíferos que consiste de 6 capas y envía axones directamente hacia la médula espinal [136, 36]. Adicionalmente, presenta una organización topográfica de todo el cuerpo, evoca movimientos cuando se estimula con umbrales relativamente bajos, se encuentra adyacente a la corteza somatosensorial primaria (S1) y tiene una representación topográfica en espejo de esta última [36]. Por otra parte, M1 se divide en tres regiones: la agranular medial (AGm), la agranular lateral (AGl) y la región cingulada [16]. En roedores, M1 abarca un gran porcentaje del área frontal (Figura 3) y está organizada de manera que la AGm se relaciona mayoritariamente con los movimientos faciales y de las vibrisas, mientras que AGl con el de las extremidades y el tronco [16, 125].

La función de M1 ha sido un tema de discusión por varias décadas. Clásicamente, se le ha relacionado con la preparación y ejecución directa de movimientos a través de la activación de neuronas ubicadas en mapas motores específicos, sin embargo, en algunos estudios se ha visto que está relacionada con la supresión motora y con aspectos volitivos, es decir, con la planeación

de movimientos [36, 37, 61, 62, 39].

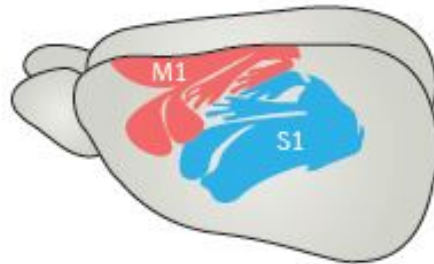


Figura 3. Ubicación de M1 y S1 en roedores. Tomada y modificada de Ebbesen *Et.al.* [36].

Como se mencionó anteriormente, M1 está compuesta por 6 capas, las cuales contienen tanto interneuronas como neuronas de proyección. De estas últimas, se encuentran diferentes tipos a lo largo de las 6 capas. En primer lugar, en la capa 2/3 (L2/3) y 5a (L5a) se encuentran neuronas intratelencefálicas que proyectan principalmente hacia otras regiones de la corteza como S1 ipsilateral y M1 contralateral, así como a estructuras subcerebrales como el núcleo estriado y la zona inzerta. Por otro lado, la capa 5b (L5b) es conocida por contener neuronas del tracto piramidal (PT), es decir, que proyectan a núcleos de la médula espinal, núcleos del tallo cerebral y nervios craneales. No obstante, cabe resaltar que esta subcapa a su vez se divide en una región superficial y una profunda; en esta última, se encuentran las neuronas que proyectan a las regiones mencionadas previamente, mientras que en la parte más superficial se encuentran neuronas que proyectan mayoritariamente al tálamo, a la zona inzerta y a los colículos superiores. Por último, la capa 6 (L6) contiene principalmente neuronas que proyectan hacia el tálamo ipsilateral, especialmente al núcleo posterior (PO). [40, 62, 108, 39, 91]

Las entradas de M1 también están organizadas de forma laminar. A L2/3 le llegan principalmente entradas sinápticas de S1, S2 y el tálamo sensorial ipsilateral, que está constituido por los núcleos posteromedial (POm) y ventral medial (VM). Por otra parte, a L5a le llegan entradas también de S1 y del tálamo sensorial, pero también del tálamo motor ipsilateral, que está constituido por los núcleos anterior medial (AM), ventral anterior (VA) y ventral lateral (VL). Por otro lado, a L5b le llegan entradas del tálamo motor y también de M2 ipsilaterales. Finalmente, a L6 le llegan aferencias tanto de M2 como de la corteza orbital (OC) ipsilaterales. En cuando a funciones relacionadas, se ha propuesto que las capas más superficiales (L2/3, L5a y Lb superficial) están más relacionadas con procesos de integración sensoriomotora, mientras que las capas más profundas (L5b profunda y L6) estarían más relacionadas con procesos volitivos. En la Figura 4 se encuentra un resumen de una propuesta sobre la distribución laminar de las entradas y salidas de M1 y sus posibles funciones. [61, 62]

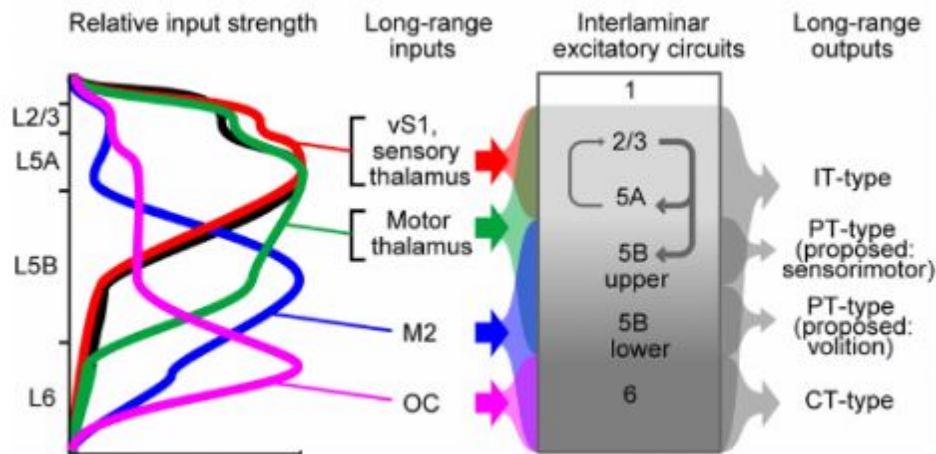


Figura 4. Propuesta de distribución laminar de entradas y salidas de M1. Tomada de Hooks *Et.al.* [62].

Además de las proyecciones de carácter excitador, la corteza motora primaria también está constituida por neuronas de proyección GABAérgicas. Se estima que, en general, entre el 1% y el 10% de las interneuronas GABAérgicas corticales envían colaterales a distintas regiones subcorticales y de la corteza. [118] No se conoce una proporción exacta entre las proyecciones excitadoras e inhibitoras de M1, sin embargo, sí se han identificado qué tipo de neuronas son y hacia dónde proyectan. En cuanto a proyecciones corticofugales, están neuronas de tipo parvalbúmina (PV+), somatostatina (SOM+) y péptido intestinal vasoactivo (VIP+) positivas que envían sus axones al estriado. Por otro lado, a nivel cortical hay neuronas SOM+ que proyectan ipsilateralmente a las cortezas somatosensorial, prefrontal, orbitofrontal, auditiva y visual. Callosalmente, se han observado neuronas PV+ y VIP+ que proyectan hacia la corteza homotópica contralateral. [143, 94, 119] En la Figura 5 se encuentra un resumen de algunas de las proyecciones GABAérgicas corticales que se han identificado a nivel corticofugal y corticocortical.

Las implicaciones fisiológicas de dichas proyecciones inhibitoras de M1 no se conocen. Sin embargo, se han realizado estudios en otros circuitos corticales que podrían dar luces sobre qué función podrían estar cumpliendo éstas. En primer lugar, se ha observado que las proyecciones GABAérgicas recíprocas entre la región hipocámpal y el séptum medial juegan un papel fundamental en la generación de la actividad theta en el hipocampo durante el comportamiento exploratorio. [106] Adicionalmente, hay evidencia de que las proyecciones de neuronas PV+ en la corteza modulan la actividad gamma de la misma. [128] Estos dos hallazgos indican que las proyecciones GABAérgicas de origen cortical suelen estar involucradas en la generación de la actividad oscilatoria de las distintas regiones. Por otro lado, un estudio sobre las proyecciones de neuronas GABAérgicas callosales de la corteza auditiva a la corteza homotópica contralateral mostró que al inactivar inespecíficamente estas proyecciones por medio de optogenética, se producía una supresión de las salidas corticocorticales y una excitación de las salidas corticofugales.

[117] Sin embargo, no se conoce el mecanismo que produce este fenómeno. Por otra parte, a nivel general, se ha observado que las proyecciones GABAérgicas tanto de origen cortical como subcorticales suelen tener una función desinhibidora, es decir, son axones que hacen sinapsis con interneuronas inhibitoras de las regiones a las que proyectan. Cabe resaltar que este no es el caso todo el tiempo y tampoco es algo que se haya estudiado específicamente en M1, sin embargo, algunos ejemplos de lo mencionado son las proyecciones GABAérgicas de la amígdala a la corteza, VTA a la corteza prefrontal y del hipocampo a la corteza entorrinal. No obstante, hay casos en los que las proyecciones GABAérgicas proyectan a neuronas piramidales, como las del hipocampo hacia la corteza retrosplenica. [143] Lo anterior indica que aún queda mucho trabajo por hacer en la investigación de las proyecciones GABAérgicas de origen cortical, incluyendo las de M1.

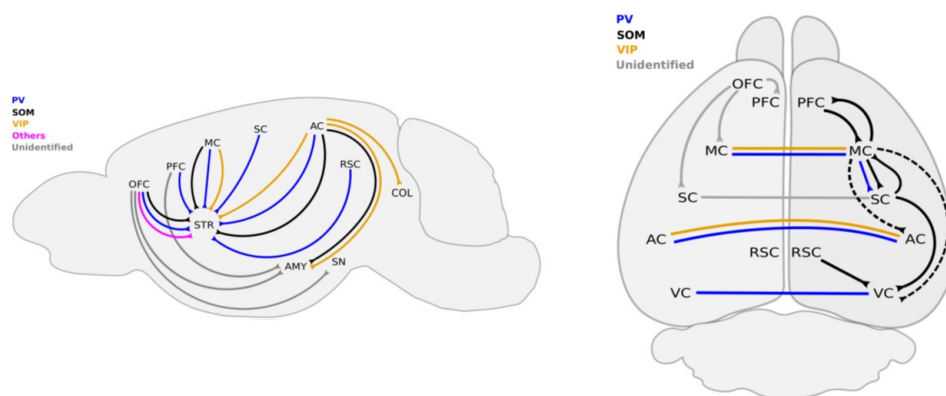


Figura 5. Resumen de proyecciones GABAérgicas de origen cortical. Tomada de Urrutia-Piñones *Et.al.* [143].

Además de las neuronas de proyección, M1 también está conformada por interneuronas GABAérgicas que forman circuitos a nivel local y que también reciben entradas de otras regiones del cerebro. Entre las principales se encuentran las interneuronas PV+, SOM+ y VIP+. Cada una de ellas cuenta con particularidades a nivel morfológico, electrofisiológico y de expresión de marcadores moleculares. Adicionalmente, una diferencia fundamental es el tipo de circuitos que forman. Por ejemplo, las interneuronas PV+ suelen provocar inhibiciones de proalimentación, es decir, que inhiben a neuronas piramidales debido a que fueron activadas por una vía externa como las entradas talamocorticales o corticocorticales. Por otro lado, las interneuronas SOM+ suelen formar circuitos inhibidores de retroalimentación, es decir que inhiben la misma neurona piramidal local que las excita. Por último, las interneuronas VIP+ suelen formar circuitos de desinhibición por medio de la inhibición de otras interneuronas. [143] Esto es fundamental

para entender las implicaciones fisiológicas de estas interneuronas. Por ejemplo, neuronas de proyección glutamatérgica de M1 proyecta a interneuronas VIP+ en S1 que, a su vez, inhiben a interneuronas SOM+ de ésta. Adicionalmente, se ha visto que durante el movimiento activo de las vibrisas hay un aumento del disparo en las VIP+ y una disminución en las SOM+ de S1, lo cual indica que esta organización desinhibidora del circuito tiene una función a nivel comportamental. [132]

En la Figura 6 se resumen el porcentaje de entradas corticales ipsi y contralateral, talámicas y de regiones subcorticales a los distintos de interneuronas GABAérgicas de M1. [82]

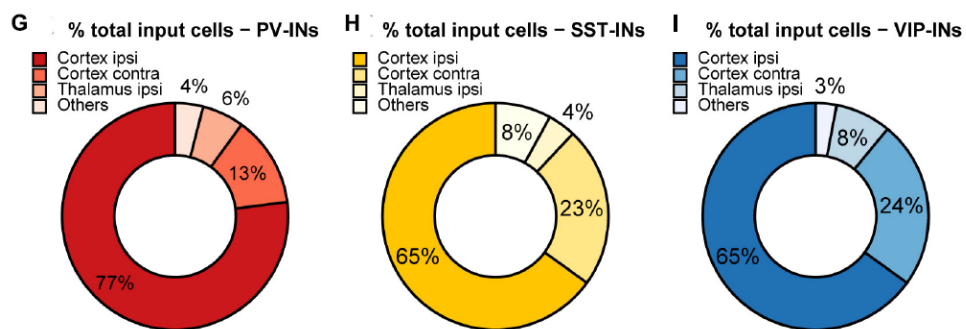


Figura 6. Porcentaje de entradas sinápticas a cada tipo de interneuronas de M1. Tomada de Lee *Et.al.* [82].

Otra cuestión fundamental a la hora de estudiar una región cortical es la actividad oscilatoria que presenta. A lo largo del estudio de las oscilaciones cerebrales se ha establecido una clasificación de acuerdo a bandas de frecuencia específicas que presentan las ondas observadas: theta (4-8 Hz), alpha (9-14 Hz), beta (15-25 Hz), gamma baja (26-59Hz) y gamma alta (60-100 Hz). [65] La corteza motora primaria puede presentar distintas actividades oscilatorias y hay evidencia de que cada una suele relacionarse con la fisiología de la corteza y también con el comportamiento del animal. En primer lugar, se ha observado que M1 está sintonizada principalmente a la banda de frecuencia entre los 7 y los 14 Hz -que abarca entre theta y alpha- y que, en roedores, esto está relacionado con la generación de movimientos rítmicos de las vibrisas y la coordinación de la información sensoriomotora [22]. Por otro lado, hay evidencia de que el ritmo beta refleja una dinámica neuronal que se relaciona con la planeación y la ejecución del movimiento [134], así como con un aumento de la excitabilidad corticoespinal [42, 64]. Finalmente, la banda gamma se ha visto involucrada en procesos de aprendizaje motor y, por ende, en mecanismos de plasticidad [105], así como con el procesamiento de la información sensorial [43, 53, 135].

4.3. Plasticidad sináptica en la corteza motora primaria

La corteza motora primaria (M1) ha mostrado jugar un papel fundamental en el aprendizaje de habilidades motoras, así como en la modificación y el refinamiento del movimiento. Lo

anterior es posible gracias a los diferentes procesos de plasticidad dependientes de experiencia que conllevan a un aumento o disminución de la eficiencia en la transmisión sináptica. Diversos estudios se han realizado en este aspecto tanto en roedores como en otros mamíferos como los primates, incluyendo a los humanos. [110, 61] En general, se han observado cambios morfológicos y funcionales inducidos por experiencia en condiciones normales y patológicas en diferentes circuitos asociados a M1. [74, 57, 157]

Por un lado, desde trabajos tempranos en el área se han observado cambios morfológicos (sinaptogénesis) que perduran en el tiempo luego de algún aprendizaje motor. Estos cambios se han visto en la corteza contralateral a la extremidad estudiada y, además, se ha observado que son cambios específicos de las neuronas que están involucradas en el aprendizaje de la nueva habilidad. Adicionalmente, esta formación de nuevas espinas dendríticas se dan de forma organizada espacialmente, es decir, que se aglomeran en diferentes ramas del árbol dendrítico dependiendo de si corresponden al aprendizaje de una habilidad motora u otra. Además, estos cambios morfológicos se ha visto que son transitorios, es decir, que luego de que se da el aprendizaje, el circuito regresa a su estado anterior, de manera que pueda haber un balance en el número de sinapsis, lo cual implica que la plasticidad sináptica en M1 juega un rol no sólo en el aprendizaje sino también en el refinamiento. [110, 157, 153, 74, 52, 146, 50]

En otro orden de ideas, desde el siglo pasado, en diversas especies como los gatos y algunos primates y roedores se ha observado que las vías S1-M1 y tálamo-M1 son esenciales para el aprendizaje de habilidades motoras [77, 11, 69, 122]. Asimismo, recientemente se ha corroborado que la vía talamocortical (Figura 7) es relevante para el aprendizaje motor, lo cual se ha estudiado por medio de las modificaciones en la fuerza de transmisión sináptica inducida por experiencia y, además, se observó que la potenciación de esta vía se daba específicamente en neuronas que eran relevantes para la habilidad motora aprendida [14, 110].

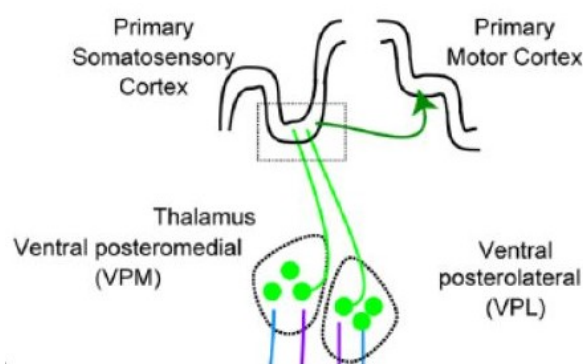


Figura 7. Vía talamocortical. Tomada de Hooks [61].

Adicionalmente, se ha observado que las interneuronas GABAérgicas de circuito local también están involucradas en procesos de plasticidad en M1. En un estudio se observó que en animales que habían realizado una tarea de presionar una palanca se produjo un incremento de botones

sinápticos en interneuronas PV+. También se ha evidenciado que la activación o supresión de las interneuronas SOM+ induce cambios en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales vecinas. [132]

Por otra parte, también se ha estudiado la plasticidad en las conexiones horizontales entre M1 y la corteza homotópica contralateral. Anteriormente, se pensaba que sólo la vía talamocortical estaba involucrada en el aprendizaje motor, sin embargo, en varios estudios se observó que esta vía comisural entre las M1 de ambos hemisferios (Figura 8) también jugaba un papel fundamental, ya que, al inducir una LTP en animales que habían sido entrenados para aprender cierta habilidad motora se observó que la potenciación era menor que cuando se inducía en animales control, lo cual indicaba que el aprendizaje había modificado la vía antes de la inducción realizada por estimulación. [57, 6, 110]

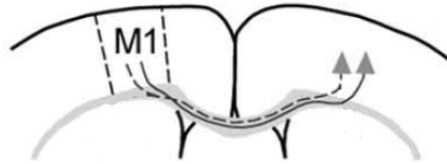


Figura 8. Vía comisural entre M1 de ambos hemisferios. Tomada de Oswald *Et. al.* [108].

En otro estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia por Ramírez Mosquera, se observó un proceso de plasticidad sináptica que no se había evidenciado previamente. Este consistía en que al inducir una LTP en las proyecciones comisurales de la corteza motora primaria de las vibrisas (vM1) de un hemisferio a vM1 contralateral, también se inducía una potenciación en la vía somatosensorial al estimular el parche de vibrisas correspondiente a la vM1 que no había sido estimulada (Figura 9). [113] Sobre lo anterior se tiene la hipótesis de que podrían estar involucrados mecanismos de plasticidad heterosináptica, sin embargo, no se tiene certeza sobre los procesos de plasticidad que se hayan estado dando en lo observado.

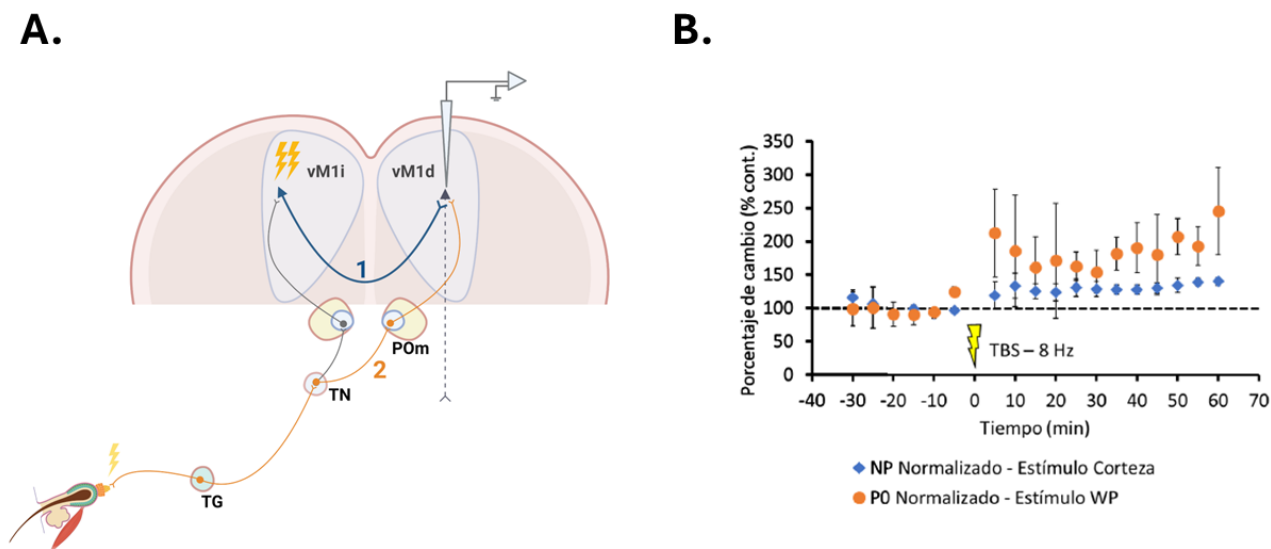


Figura 9. Resumen del estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia. **A.** Diagrama del procedimiento realizado, basado en el proyecto realizado por Ramírez en 2021 [113]. **B.** Cuantificación de LTP en ambas vías luego de la inducción en la vía comisural. Tomado de Pimiento y Ramírez (2023) [112].

4.4. Vibrisas y la corteza motora primaria de las vibrisas

Los roedores poseen un sistema sensoriomotor de escaneo activo cuya estructura principal son unos vellos táctiles altamente móviles, también conocidos como bigotes o vibrisas, los cuales poseen mecanorreceptores en sus folículos. Estas vibrisas son de gran importancia ecológica para estos mamíferos, ya que les permiten percibir el entorno en el que se encuentran a través del movimiento de las mismas. Entre sus funciones más importantes están la integración de información con otros sentidos y la adaptación del sistema sensoriomotor de las vibrisas al comportamiento general del animal. En estas especies de animales, las vibrisas cuentan con la capacidad de moverse de forma rítmica a diferentes frecuencias dependiendo del contexto y el objetivo del animal, lo cual es conocido como comportamiento de las vibrisas o "bigoteo" (*whisking* en inglés). [16, 125, 61]

En ratas y ratones, la organización del parche de vibrisas es muy similar. En general, está compuesto por 5 filas nombradas de la A a la E, donde las primeras 2 tienen 4 vibrisas, mientras que las demás cuentan con alrededor de 7. Adicionalmente, en la región más caudal del parche mistacial se encuentran cuatro vibrisas especialmente largas llamadas α , β , γ y δ . Por otro lado, el parche está conformado por dos tipos de músculo: intrínsecos -que están dentro del parche- y extrínsecos -cuyo origen está por fuera del parche-, que están inervados por el nervio facial. Durante la exploración activa, las vibrisas primero se protrahen y luego se retraen. Para la protracción, primero se contraen las partes medial inferior y medial superior de los músculos

extrínsecos (nasolabialis profundus) y luego se contraen los músculos intrínsecos capsulares. Por otra parte, la retracción consecuente es un proceso más bien pasivo que involucra a los músculos extrínsecos nasolabialis y maxilloblabialis. En la Figura 10 se muestra un esquema de la organización del parche de vibrisas en ratas y ratones. [16]

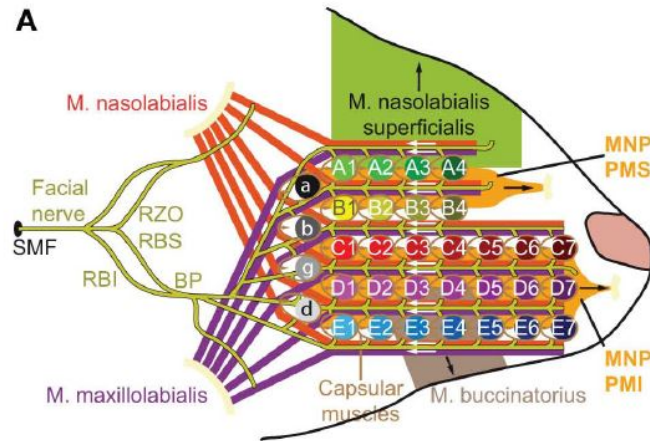


Figura 10. Organización del parche de vibrisas en ratas y ratones. Tomado de Osman *Et. al.* [16].

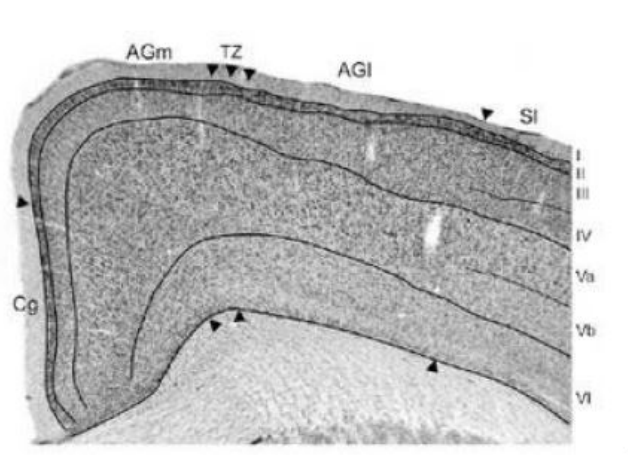


Figura 11. Organización laminar de la corteza motora primaria de las vibrisas. Tomado de Schwarz. [125]

Por otro lado, en el sistema sensoriomotor de las vibrisas están involucradas muchas estructuras tanto corticales como subcorticales. Entre estas estructuras encontramos diferentes núcleos del tálamo, los ganglios basales, la zona inerta, el cerebelo, los colículos superiores, diferentes núcleos del tallo cerebral y la médula espinal, S1, S2, M2, M1, entre otras. En esta entrega se hará énfasis en la corteza motora primaria de las vibrisas (vM1). [125, 16, 61, 62, 108]

La corteza motora primaria de las vibrisas abarca un gran porcentaje de toda M1. Ésta está ubicada mayoritariamente en AGm y en la zona de transición (TZ) entre ésta y AGl. La región agranular medial es distinguida por tener una L5 gruesa y una L3 más delgada, mientras que en la lateral sucede lo contrario. Por su lado, TZ tiene L5 y L3 de un grosor intermedio. En la Figura 11 se puede apreciar esta organización de la corteza. [125, 16]

Entre las conexiones más relevantes de vM1 se encuentran vS1 ipsilateral, que aparentemente es la responsable principalmente de enviar la información táctil percibida por las vibrisas. Además, estas proyecciones corticocorticales son recíprocas. La corteza somatosensorial secundaria también envía proyecciones a vM1, sin embargo, su papel aún no está tan claro. Adicionalmente, vM1 recibe entradas fuertes de vM1 contralateral a lo largo de sus capas, incluso más que las de la región correspondiente a las extremidades y tronco, lo cual se asume que tiene que ver con la coordinación bilateral entre las vibrisas del parche derecho e izquierdo. [125, 74, 16]

Por otro lado, vM1 también recibe entradas y envía proyecciones a algunos núcleos del tálamo. Entre ellos se encuentran los núcleos de la región medialdorsal y mediallyateral y la región medial del núcleo posterior (POm). Adicionalmente, vM1 envía proyecciones a algunos núcleos interomediales, anteromediales, ventrolaterales y ventromediales de ambos hemisferios, lo cual se hipotetiza que tiene que ver con la coordinación interhemisférica de ambas vM1. [125, 61]

Como se dijo anteriormente, vM1 también tiene conexiones con otras estructuras subcerebrales. En primer lugar, están las proyecciones monosinápticas hacia el núcleo facial. Por otra parte, están las proyecciones a los núcleos basales como el núcleo estriado, el globo pálido y la sustancia nigra, los cuales están involucrados en un circuito de retroalimentación muy importante para la orientación de la exploración a señales relacionadas a recompensas. Adicionalmente, hay proyecciones hacia las capas intermedia y profunda de los colículos superiores, que también forman un circuito de retroalimentación relacionado a dirigir la atención a señales de interés. Por otro lado, también envía proyecciones a estructuras cerebello-pontinas, que se relacionan con la integración sensoriomotora y el aprendizaje motor. Entre otras regiones que tienen conexiones con vM1 se encuentra la zona inerta, que se relaciona con la inhibición de vM1 cuando no se está explorando activamente, y el claustró de ambos hemisferios, que parece estar implicado en la coordinación y sincronización de las vibrisas de ambos parches. Finalmente, vM1 también tiene conexiones con diferentes núcleos del tallo cerebral, los cuales conforman la central generadora de patrones que estaría involucrada en los movimientos rítmicos de las vibrisas. [16, 125, 158]

Ahora, en cuanto a la organización de la entrada de la información somatosensorial a vM1, se conocen tres vías que son: la lemniscal, la paralemniscal y la extralemniscal. la primera entrada sucede en las células del ganglio del trigémino que proyecta hacia el núcleo del trigémino. En este punto, las tres vías se decusan y ascienden hacia el hemisferio contralateral a distintos núcleos talámicos. Algunas proyecciones se mantienen ipsilaterales. En cuanto a la vía lemniscal y extralemniscal, éstas hacen sinápsis con el núcleo ventral posterior medial dorsomedial y ventrolateral respectivamente y estos núcleos luego proyectan hacia S1 que proyectan a su vez a M1. Por otra parte, la vía paralemniscal continúa en el núcleo posteromedial, el cual, además

de proyectar a las cortezas somatosensoriales, también proyecta directamente a M1. [61, 98, 2]

En la Figura 12 se encuentra un diagrama simplificado del sistema sensoriomotor de las vibrisas en roedores. Sin embargo, como se puede suponer, este sistema es bastante complejo e involucra muchas más estructuras de las mencionadas previamente.

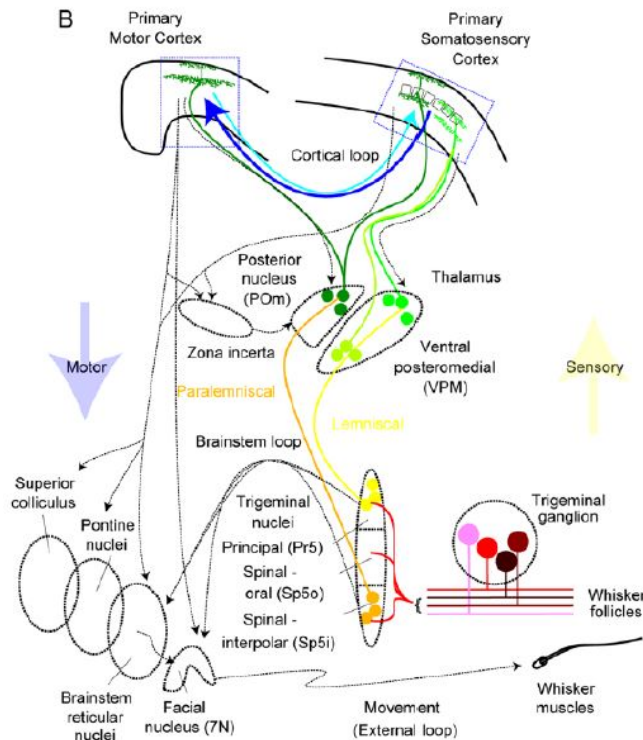


Figura 12. Sistema sensoriomotor de las vibrisas simplificado. Tomado de Hooks. [61].

4.5. Estimulación por pulsos emparejados

La estimulación por pulsos emparejados es un método que se ha utilizado para estudiar la plasticidad sináptica a corto plazo. Éste consiste en aplicar dos estímulos separados por un intervalo interestímulo específico. Teóricamente, con intervalos pequeños se espera que la segunda respuesta disminuya respecto a la primera, mientras que a intervalos más largos, la segunda respuesta se espera que sea similar a la primera (Figura 13). [29]

En vías monosinápticas, los efectos de la estimulación por pulsos emparejados se asocian principalmente con procesos presinápticos que incluyen cambios en la probabilidad de liberación del neurotransmisor o en el número de sitios activos de liberación. Sin embargo, además de los procesos presinápticos, también se ha estudiado la relación que existe entre la plasticidad sináptica a corto plazo inducida por los pulsos emparejados con la plasticidad sináptica a largo plazo -tanto LTP como LTD-, implicando mecanismos de señalización retrógrada por parte de

la neurona postsináptica. [145]

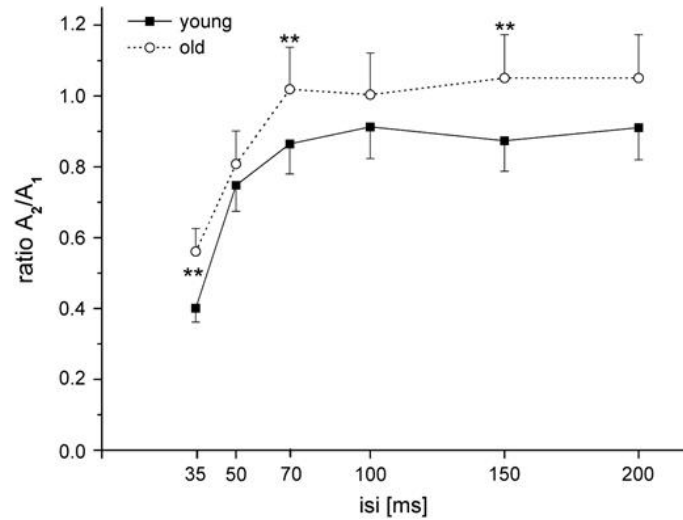


Figura 13. PPR en función del intervalo interestímulo. Tomado de Davis-Jürgens *Et. al.* [29]

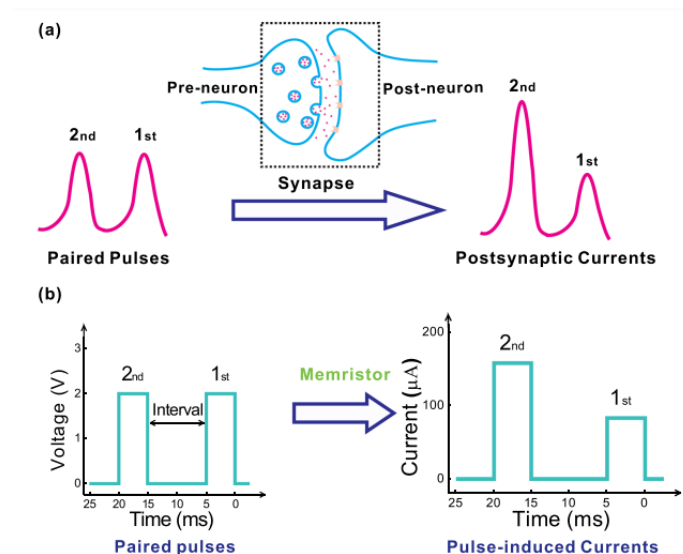


Figura 14. Ilustración de facilitación a corto plazo inducida por pulsos emparejados. Tomado de Hu *Et. al.* [63]

Con el protocolo de estimulación de pulsos emparejados se esperan dos resultados: si la segunda respuesta es mayor a la primera, se dice que se dio una facilitación a corto plazo (Figura 14); al contrario, si la segunda es más pequeña que la primera, se dice que hubo depresión a corto plazo o defacilitación. El tipo de plasticidad a corto plazo que se induzca por el protocolo se ha evidenciado que tiene relación con la entrada de cationes como el Na^+ y, especialmente, el Ca^{2+} .

Los resultados obtenidos con este protocolo se cuantifican hallando la razón entre la segunda respuesta sobre la primera -Razón de pulsos emparejados o PPR por sus siglas en inglés-, la cual se ha tomado como una medida de la probabilidad de liberación del neurotransmisor. [90, 63]

En cuanto a vías polisinápticas, como en el caso de la presente investigación, el protocolo de pares de pulsos es de gran utilidad para estudiar los circuitos inhibitorios y la organización entre la excitación e inhibición de un sistema. Por ejemplo, en un estudio en ratones se usó para estudiar las vías inhibitorias polisinápticas del núcleo estriado. [35] En el caso de los seres humanos, los pares de pulso transcraneales han mostrado ser de gran utilidad para evidenciar la organización inhibitoria y excitadora de la corteza motora usando diferentes intervalos de estímulo. [81, 121, 27]

4.6. Potenciación a largo plazo: breve repaso

Se entiende por plasticidad sináptica a las modificaciones en la fuerza de transmisión sináptica generadas por experiencia que se mantienen en el tiempo. Dependiendo del contexto y diferentes factores, estos cambios pueden perdurar por poco tiempo o por un tiempo más prolongado. Entre estos últimos se encuentra la denominada potenciación a largo plazo o LTP (Figura 15), que clásicamente se refiere a un aumento de la eficiencia sináptica en una vía específica que permanece por un tiempo prolongado (más de 30 minutos), lo cual se da por medio de cambios tanto morfológicos como moleculares. [28]

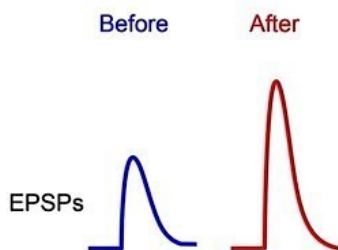


Figura 15. Potencial excitador postsináptico registrado antes y después de inducir una LTP.

El mecanismo de LTP más estudiado es el dependiente de receptores glutamatérgicos NMDA (NMDAR). Brevemente, luego de una estimulación de alta frecuencia en la neurona presináptica se libera glutamato a la hendidura sináptica, el cual abre los canales AMPA que, al dejar ingresar iones de Na^+ , despolarizan la membrana. Esto conlleva a la apertura de los NMDAR, que permiten el ingreso de iones de Ca^{2+} , que están relacionados con la activación de diferentes cascadas de señalización con diferentes fines, entre los cuales se encuentra la síntesis y el posicionamiento de nuevos receptores AMPA en la zona postsináptica que permitan aumentar la fuerza de transmisión. En la Figura 16 se encuentra un diagrama con el proceso. Sin embargo, cabe aclarar que también hay LTP que no depende de receptores NMDA, como por ejemplo,

la LTP dependiente de receptores metabotrópicos glutamatérgicos, de canales de calcio dependientes de voltaje, entre otros mecanismos. [28]

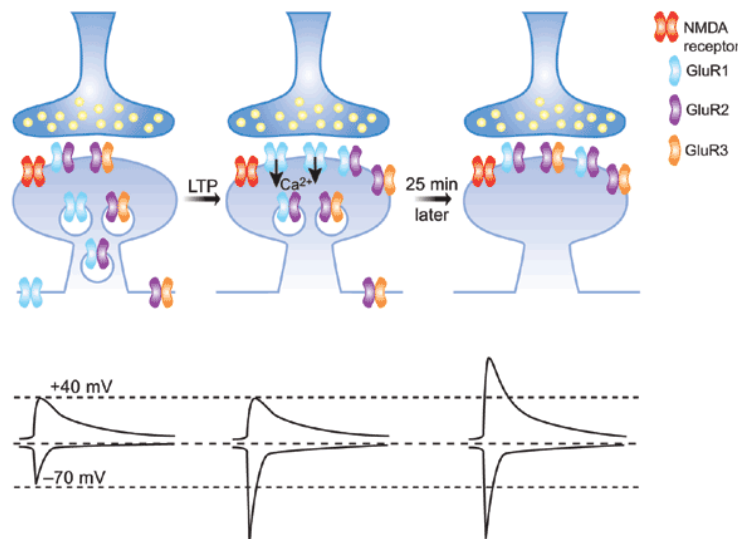


Figura 16. LTP dependiente de NMDAR. Tomado de Kauer *Et. al.* [79].

Por otra parte, a la LTP clásicamente se le han asignado 3 propiedades (Figura 17): la cooperatividad, la especificidad y la asociatividad. La cooperatividad implica que para inducir una LTP por estimulación de alta frecuencia se deben estimular muchas fibras presinápticas simultáneamente. La especificidad de la entrada sináptica indica que la LTP sólo se induce en la vía que fue estimulada. Y por último, la asociatividad se refiere a que a una vía a la que se le aplica un estímulo débil se le puede inducir una LTP si el estímulo débil se da al mismo tiempo que un estímulo fuerte a otro conjunto de sinapsis de la misma neurona. [89]

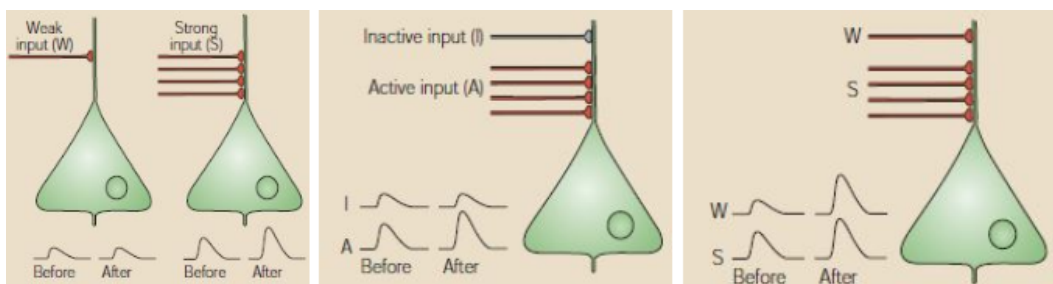


Figura 17. Propiedades de la LTP: cooperatividad, especificidad y asociatividad, respectivamente. Tomado de Malenka. [89].

Para terminar, la LTP se puede inducir experimentalmente por medio de diferentes protocolos.

Algunos ejemplos son la estimulación de alta frecuencia o tetanización, la cual es utilizada recurrentemente para inducir LTP en CA1 del hipocampo, donde se aplica un tren de estimulación de 1 segundo a 100 Hz. Por otro lado, está la estimulación de ráfagas de theta (TBS), que generalmente son ráfagas de alta frecuencia aplicadas a una frecuencia específica, que es justamente la frecuencia de la banda de frecuencia theta, un ritmo que se encuentra naturalmente en el cerebro (aproximadamente entre 4 y 9 Hz). Este protocolo se utiliza en el hipocampo, pero también se ha visto que induce LTP en las conexiones horizontales entre las cortezas motoras primarias de ambos hemisferios. [114, 59, 57, 58, 113]

4.7. Plasticidad heterosináptica

Lo explicado en la Sección 4.6 aplica para lo que se considera como plasticidad homosináptica, es decir, que cumple con la propiedad de especificidad de la entrada sináptica y está gobernada por las reglas del aprendizaje de tipo Hebbiano. Sin embargo, existe otro tipo de plasticidad donde se puede inducir tanto una potenciación como una depresión en sitios postsinápticos a los que no se le aplicó ningún tipo de estímulo durante el protocolo de inducción. A esta plasticidad se le conoce como heterosináptica. [25]

Entre los mecanismos de inducción de plasticidad heterosináptica se encuentra la participación de neuromoduladores como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. En este mecanismo, la estimulación de una neurona moduladora puede facilitar o inhibir otra vía que no haya sido estimulada (Figura 18). Algunos ejemplos de esto se han visto en animales invertebrados como la aplysia y el cangrejo, y también en vertebrados como la rata. [25, 9, 70]

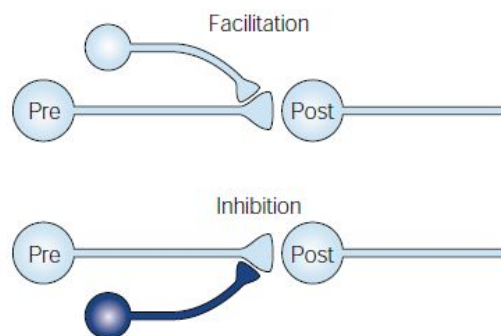


Figura 18. Plasticidad heterosináptica por medio de neuromodulación. Tomado de Bailey *Et. al.* [9]

Por otro lado, también se ha mencionado que el almacenamiento interno de calcio de las neuronas puede estar involucrado en la inducción de plasticidad heterosináptica. El modelo propuesto consiste en que los iones de calcio postsinápticos que entran por medio de NMDAR y/o canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje pueden producir una liberación de Ca^{2+} almacenado en el retículo endoplasmático por medio de los receptores de inositolfosfato 3 (InsP3R) y de receptores de rianodina (RyR), que puede derivar en una ola de Ca^{2+} que se esparce por la

dendrita y puede llegar a otros sitios postsinápticos que no fueron estimulados. Adicionalmente, dependiendo de la concentración de calcio interno y el estímulo, la plasticidad heterosináptica puede ser una potenciación o una depresión. La propuesta mencionada se puede observar en la Figura 19. [103, 25]

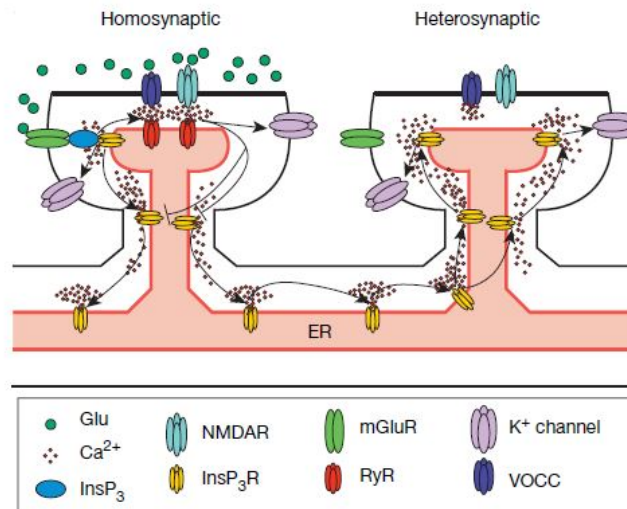


Figura 19. Plasticidad heterosináptica por medio de almacenamiento interno de calcio. Tomado de Nishiyama *Et. al.* [103].

En seres humanos también se ha estudiado la plasticidad heterosináptica. Por ejemplo, en un estudio se evidenció que la inducción de una potenciación debido a la estimulación del nervio mediano seguido por la estimulación transcranial de la corteza motora primaria a los 25 s (PAS25) aumentó cuando previamente se realizó un protocolo de estimulación continua por ráfagas de theta de 150 pulsos (cTBS150). Por otro lado, la depresión debido a un protocolo PAS pero de 10 s entre estímulos se revirtió debido a que previamente se realizó el protocolo cTBS150. Lo anterior indica que el protocolo cTBS150 -que anteriormente se había visto que en sí mismo no tenía un efecto notorio- estimula diversas sinapsis, provocando cambios metaplásticos que se ven reflejados luego al inducir la plasticidad en la vía específica del nervio mediano y la corteza motora, evidenciando un mecanismo de plasticidad heterosináptica en humanos. [100]

5. Metodología

5.1. Sujetos experimentales

Se usaron 9 ratas Wistar macho adultas con un peso entre 250 y 370 g. Estas se obtuvieron del Bioterio Central de la Universidad Nacional de Colombia en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, en donde son mantenidas en un ambiente controlado con atenuación de ruido, humedad al $40 \pm 5\%$ y a una temperatura de $20 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionalmente, la sala cuenta con

un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y a las ratas se les suministra alimento y agua *ad libitum*. El sujeto experimental de cada experimento fue trasladado al laboratorio de Neurofisiología Comportamental ubicado en la Facultad de Medicina minutos antes del inicio del proceso en una caja de policarbonato con viruta de madera en el fondo.

5.2. Consideraciones éticas

Todos los experimentos que se realizaron en este proyecto se acogieron lo estipulado por la *Ley 84 de 1989*, que dicta las medidas que se deben seguir para la protección de los animales en el territorio nacional. De igual manera, se acogió lo convenido en la **Resolución 8430 de 1993** del Ministerio de Salud de Colombia, en la cual se determinan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Adicionalmente, a nivel internacional se tomaron en cuenta las pautas de la *Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio* (8va edición, National Research Council, NIH, USA), la *Directiva 2010/63/UE* del Parlamento Europeo y del consejo de 22 de septiembre de 2010 y la guía *ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments)*. [113]

Es importante resaltar que esta investigación proveerá información valiosa sobre el procesamiento sensorial en la corteza motora primaria y el papel que tiene la relación interhemisférica entre ambas cortezas homotópicas en este proceso, lo cual brindará esclarecimiento del funcionamiento de la integración sensoriomotora en la corteza cerebral en mamíferos que, potencialmente, puede ser beneficioso para los humanos. Debido a la naturaleza de lo que se desea observar, no hay alternativa computacional o *In vitro* que pueda usarse como alternativa. [113] Por lo anterior, se sometió el proyecto al Comité de Bioética de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, el cual avaló la investigación el 26 de octubre de 2022 con el número de acta 8.

Por otra parte, se hace énfasis en que todas las ratas utilizadas estuvieron bajo anestesia profunda con uretano antes de realizar cualquier procedimiento que pueda resultar doloroso para ellas. La identificación de dolor en los animales se hizo usando la escala *GRIMACE* para la rata, que tiene en cuenta criterios como la postura orbital, el abultamiento nasal y de mejillas y la posición de las orejas y bigotes. Adicionalmente, se comprobó que el animal no tenga ningún tipo de reflejos -ya sea palpebral, postural, corneal y de retirada-. En dado caso que el animal presentara cualquier signo de dolor o reflejo, se aplicaba una dosis de refuerzo de uretano. [113]

Por otro lado, en cada experimento se utilizó eutanasia farmacológica. Para esto, se inyectó una dosis completa de uretano de 5 g/kg y posteriormente se inyectó cloruro de potasio en el ventrículo izquierdo. [113] La eutanasia se realizó al final de cada experimento a menos que se presentara algún criterio que demande un final humanitario como los siguientes:

- El animal no va a proporcionar información científica útil por estar demasiado afectado fisiológicamente.
- El animal no va a proporcionar información científica útil por estar demasiado afectado

psicológicamente.

- Cuando el sufrimiento del animal es más alto de lo previsto -en el caso de esta investigación, cuando presente signos dolorosos o reflejos-.
- Cuando los resultados permitan determinar un final del experimento temprano y no se necesite prolongarlo más.

Por último, en este proyecto se minimizó al máximo el número de ratas utilizadas para los experimentos y se evitó a toda costa el sufrimiento de las mismas.

5.3. Cálculo del tamaño muestral

Para calcular un tamaño muestral suficiente para el experimento se utilizará el método de la ecuación recursiva, que es utilizado cuando no es posible estimar el tamaño del efecto o la desviación estándar. Adicionalmente, este método funciona cuando el objetivo principal del experimento es encontrar diferencias entre grupos, como es el caso de la presente investigación. [23]

La ecuación para calcular el tamaño muestral es:

$$E = N - G$$

Donde E es el grado de libertad del análisis de varianza, el cual debe estar entre 10 y 20; N es el número total de animales; y G es el número de grupos.

Aplicando la ecuación:

$$E = 13 - 3 = 10$$

Por lo tanto, **13** es un tamaño muestral suficiente para la propuesta de investigación presente. Para lograr dicho tamaño, se hicieron medidas repetidas para cada animal en cada época de medición.

5.4. Cirugía estereotáxica

La cirugía de las ratas se hizo bajo anestesia general con una dosis de 1.5 g/kg de uretano al 25% y una dosis de 10 mg/kg de xilacina al 2% [97]. Adicionalmente, se suministró una dosis de 0.05 mg/kg de atropina a una concentración de 0.1 mg/mL con el fin de evitar secreciones que pudieran llevar al animal a la muerte. Se verificó que el animal se encontrara bajo anestesia profunda por medio de la ausencia de reflejos postural, palpebral, corneal y de retirada. Se procedió a ubicar al animal correctamente en un marco estereotáxico (SR-6R, Narishige Inc., Tokio, Japón) para posteriormente realizar una incisión longitudinal fronto-occipital y descubrir

el cráneo. Luego, se abrieron dos ventanas con coordenadas estereotáxicas de AP +0.5 mm a 4 mm y L 0.0mm a 2.5mm (izquierdo y derecho) con respecto a Bregma. A continuación, la duramadre se removió para descubrir completamente la región de la corteza cerebral de interés. Luego, se posicionaron un quimioelectrodo por el cual se registró e inyectaron sustancias en vM1 del hemisferio izquierdo –de ahora en adelante será llamada vM1i– y un electrodo de registro en vM1 del hemisferio derecho –de ahora en adelante será llamada vM1d–. [96]

Para el registro de los potenciales de campo locales (LFPs) provocados en ambas vM1 contralateral, se insertó con un micromanipulador hidráulico un electrodo de registro de tungsteno con las coordenadas que se muestran en la Tabla 1, ya que el registro se hizo en la capa 5a de vM1d. Por otro lado, para vM1i, se insertó el quimioelectrodo con un micromanipulador teniendo en cuenta las coordenadas de la Tabla 1, ya que la inyección se debió hacer en la capa 2/3 de la corteza, puesto que es la capa que tiene salidas mayoritariamente corticocorticales hacia vM1 contralateral. Adicionalmente, se posicionaron dos electrodos de estimulación en el parche izquierdo de las vibrisas. Por último, se situó la tierra en la nuca del animal. [96, 137]

Cuadro 1: Coordenadas estereotáxicas en mm con respecto a Bregma para la inserción de los electrodos de registro (HI) y estimulación (HD) en vM1.

-	A-P	L	D
Hemisferio derecho	+1.4 a 2.0	0.7 a 1.5	0.900 a 1
Hemisferio izquierdo	+1.4 a 2.0	0.7 a 1.5	0.850

Toda actividad registrada en vM1 de ambos hemisferios se amplificó x100 usando un preamplificador AC-emparejado (NEX-1, Biomedical Engineering, New York, USA). Adicionalmente, se filtró con un filtro pasa-bandas de 0.1 Hz a 10 KHz y posteriormente se amplificó de nuevo x20, para una amplificación total de 2000 veces el tamaño original. Finalmente, se digitalizó usando un conversor de análogo a digital DigiData 1200 (Axon Instruments, Foster City, CA USA) con una frecuencia de muestreo de 10 kHz. [97] La señal se almacenó para su posterior análisis *offline* en un *software* especializado (Spike2, CED, Cambridge, UK).

5.5. Electrofisiología

A continuación se explicarán los procedimientos involucrados en el registro de la actividad electrofisiológica.

5.5.1. Curvas input/output (I/O)

Con el fin de encontrar la corriente con la cual se provoca el 75% de la respuesta máxima, i.e., I_{75} , primero se determinó una intensidad umbral T, la cual fue la corriente con la cual se empezó a registrar la mínima respuesta. Ya con T estipulada, se varió en pasos de 2^n con $n = 0, 1, 2$ y 3 y cada intensidad se estudió aplicando 40 pulsos eléctricos únicos de una duración de $100 \mu\text{s}$ -con el fin de minimizar el artefacto de estimulación-, con un intervalo de 5 s entre

estímulo (0.2 Hz), para un total de 200 s de registro por intensidad. El registro se realizó en ambas cortezas. Luego, se realizaron 5 promedios por época (a los -60, 20, 80 y 140 minutos respecto de la inyección descrita en la Sección 5.6). Finalmente, se tomó la amplitud pico-a-pico de N1P1 y P0N1 (corteza derecha e izquierda, respectivamente) del promedio de los potenciales provocados para cada una de las intensidades testeadas y se obtuvieron las cinco curvas I/O por cada ventana de tiempo [97].

5.5.2. Pulsos emparejados

Con el fin de analizar la organización del circuito de interés, se realizaron pulsos emparejados de intensidad I_{75} cada 5 s estimulando el parche de vibrisas y registrando vM1d y vM1i. Los pulsos emparejados se hicieron con diferentes intervalos interestímulo: 50 ms, 200 ms y 400 ms. Para cada caso se registró durante 200 s. Este proceso se realizó para todas las instancias: -45, 35, 95 y 155 minutos respecto a la inyección (Sección 5.6). En el análisis *offline* se rectificó la señal y se calcularon 5 promedios de la respuesta para cada ventana de tiempo y se midió el módulo de dichos promedios.

5.5.3. Línea de base

La línea de base se calculó antes y después de la inyección intracortical.

Con la I_{75} encontrada en la curva I/O (Subsección 5.5.1), se aplicaron dos estímulos emparejados de 100 μ s de duración con una frecuencia de 0.05 Hz y un intervalo interestímulo de 100 ms en el parche de vibrisas izquierdo y obtener así la línea de base tanto para vM1i como para vM1d.

5.6. Inyección intracortical vM1i

La inactivación transitoria de vM1i se hizo por medio de la inyección de lidocaína. Ésta es un bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje, por lo que evita la generación de potenciales de acción en las neuronas. Adicionalmente, es un inactivador de poca duración, lo que la hace ideal para la inducción de inactivación transitoria.[92] Teóricamente, la actividad de la lidocaína es máxima alrededor de los 30 minutos [87] y su vida media de eliminación está entre 1.5 a 2 horas [141], sin embargo, hay que tener en cuenta que esto es a nivel sanguíneo y no a nivel cerebral.

En este estudio se consideraron 3 grupos: animales inyectados con lidocaína al 2 % (LIDO2) y al 5 % (LIDO5), y por último, un grupo control al que se le inyectará el vehículo que fue dimetilsulfóxido (DMSO).

Para el grupo LIDO2 y LIDO5, se diluyó lidocaína en DMSO (20 y 50 μ g de lidocaína por 1 μ L de DMSO) junto con azul de metileno para el posterior análisis de la difusión del fármaco. Se inyectó un volumen de 3 μ L en un periodo de 12 minutos (este volumen fue determinado

tomando en cuenta la teoría [92] y los mismos experimentos realizados). Para realizar registros posteriores, se dejó pasar primero un periodo de 10 minutos luego de la inyección.

Para el grupo control, se realizó exactamente el mismo proceso pero inyectando sólo DMSO con azul de metileno.

5.7. Diseño experimental general

En primer lugar, se aplicó la anestesia en el sujeto de experimentación y se realizó la cirugía estereotáxica como se describe en la Subsección 5.4. Cuando ya estuvo el montaje realizado, se procedió a la obtención de la curva I/O (Subsección 5.5.1) para ambas cortezas. Al obtener la intensidad I_{75} , se realizaron pulsos emparejados con diferentes intervalos interestímulo para analizar la organización del circuito, estimulando en el parche de las vibrisas izquierdo y registrando en ambas cortezas (Subsección 5.5.2). Luego, se obtuvo la línea de base para dejar reposar las cortezas y corroborar que la actividad cortical estaba en buen estado durante distintos momentos del experimento (Subsección 5.5.3).

Posteriormente, se procedió a la inyección del fármaco o del vehículo dependiendo del experimento. Debido a que en cada caso se realizaron registros antes de la inyección, los 3 grupos serán su propio control en cuanto al factor del tiempo. En cuanto al factor del tratamiento, el control fue el grupo del DMSO. Para los grupos LIDO2 y LIDO5, se inactivó vM1i inyectando lidocaína al nivel de L2/3 y L5a, como se describe en la Sección 5.6. Después de la inyección se esperaron 10 minutos para empezar a realizar la curva I/O, los pulsos emparejados y la línea de base. Estos protocolos se realizaron 3 veces cada uno luego de la inyección. La inactivación cortical fue monitoreada constantemente por medio del registro de la actividad cortical.

Para el grupo control se realizó el mismo procedimiento pero inyectando sólo el vehículo.

La preparación y el diagrama de flujo del diseño experimental se muestran en las Figuras 20 y 21.

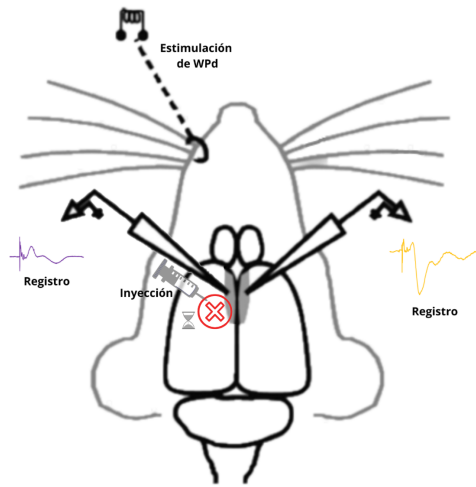


Figura 20. Preparación. Tomado y adaptado de Múnera, A; Cuestas, DM; Troncoso, J. [96]

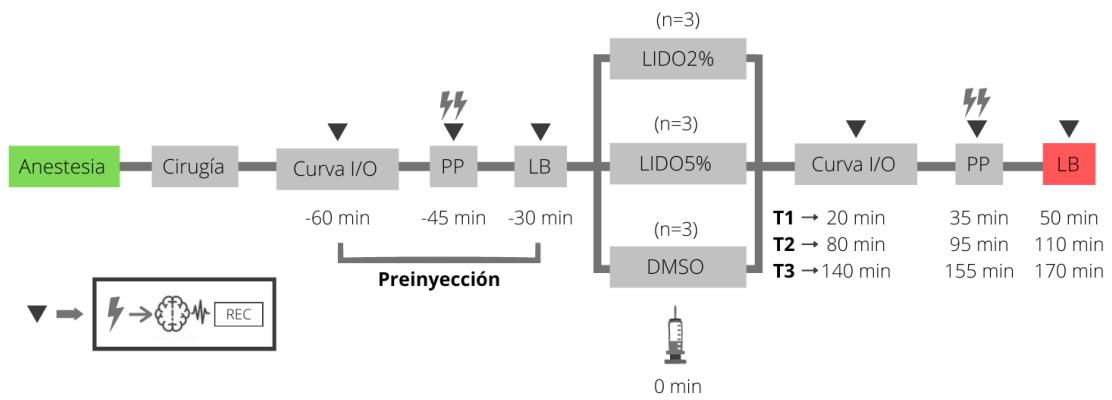


Figura 21. Diagrama de flujo del diseño experimental.

5.8. Definición de variables

Cuadro 2: Tipo y definición conceptual de variables.

Variable	Tipo	Tipo
Tratamiento (inyección intracortical de lidocaína o SHAM)	Inyección de una sustancia para evaluar su efecto comparando con la actividad cortical antes, durante y después de la misma.	Independiente
Época (antes de la inyección, durante el efecto de la inyección -30-40 minutos- y después de la inyección)	Momento en que se están registrando la actividad cerebral y las respuestas provocadas en ambas vMI por la estimulación somatosensorial.	Independiente
Intensidad de estimulación	La intensidad de corriente con la que se estimulará el parche de vibras izquierdo.	Independiente
Intervalo interestímulo (IIE)	Tiempo entre un estímulo y otro durante el protocolo de pulsos emparejados.	Independiente
Amplitud de la respuesta provocada (RP)	Amplitud pico-a-pico del componente NP o PN en las cortezas vMI _d y vMI _i , respectivamente. O la amplitud del componente N o P en las cortezas vMI _d y vMI _i , respectivamente.	Dependiente
Tasa de pulsos emparejados (PPR)	Razón de la amplitud de la 2da respuesta sobre la 1era para evaluar la plasticidad a corto plazo en el caso de vías monosinápticas o el balance excitador e inhibitor en las vías polisínápticas.	Dependiente
Área bajo de curva de las curvas I/O normalizadas respecto a la amplitud mínima de la RP	Sumatoria del área bajo la curva del trazo obtenido en la gráfica de las curvas I/O.	Dependiente
Potencia espectral	Theta (4-8 Hz)	Distribución de la energía de la actividad eléctrica del cerebro en función de la frecuencia.
	Alpha (9-15 Hz)	
	Beta (16-25 Hz)	
	Gamma 1 (26-59 Hz)	
	Gamma 2 (60-100 Hz)	

Cuadro 3: Definición operacional y escala de medición de las variables.

Variable	Tipo	Escala de medición
Tratamiento (inyección intracortical de lidocaína o SHAM)	Se introduce una aguja en la vMI _i y se inyectará 3 μ L de DMSO, lidocaína al 2% o de lidocaína al 5%	Cualitativa binaria asimétrica
Época (antes de la inyección, durante el efecto de la inyección -30 minutos- y después de la inyección)	Se tienen en cuenta 4 épocas: antes de la inyección y tres épocas sucesivas posteriores a la inyección.	Cuantitativa continua
Intensidad de estimulación	Se configura el generador de pulsos para que envíe los estímulos a la intensidad requerida.	Cuantitativa discreta
Intervalo interestímulo (IIE)	Se programan los pulsos emparejados con cuatro intervalos interestímulo: 50 ms, 100 ms, 200 ms y 400 ms.	Cuantitativa discreta
Amplitud de la respuesta provocada (RP)	Se mide las amplitudes pico-a-pico de los componentes de los promedios de las respuestas provocadas de manera <i>offline</i> en un software especializado.	Cuantitativa continua
Tasa de pulsos emparejados (PPR)	Se divide la amplitud máxima de la 2da respuesta sobre la 1era	Cuantitativa continua
Área bajo de curva de las curvas I/O normalizadas respecto a la amplitud mínima de la RP	Se calcula la respuesta promedio provocada en vMI por la estimulación somatosensorial y se obtiene la amplitud máxima del componente NP. Se grafica la curva I/O con la amplitud máxima en el eje Y y la intensidad de estímulo en el eje X. Posteriormente normalizan respecto a la amplitud mínima y se calcula el área bajo de la curva.	Cuantitativa continua
Potencia espectral	Theta (4-8 Hz)	Se calculan las potencias espectrales absolutas basales y luego del estímulo para posteriormente, calcular el promedio para cada una de las bandas de frecuencia de interés.
	Alpha (9-15 Hz)	
	Beta (16-25 Hz)	
	Gamma 1 (26-59 Hz)	
	Gamma 2 (60-100 Hz)	

5.9. Sacrificio y extracción de cerebros

Posterior al experimento, se procedió a inyectar una dosis de uretano terminal. Una vez corroborada la profundidad de la anestesia se inyectó cloruro de potasio en el ventrículo izquierdo. Finalmente, se extrajo el cerebro y se almacenó sumergido en paraformaldehído a -4 °C.

5.10. Análisis histológico

Para corroborar si la inserción de los electrodos se realizó en la región de interés y si la solución inyectada se difundió correctamente, se tomaron los cerebros extraídos de los sujetos experi-

mentales y se cortaron rodajas coronales de 100 μm de grosor en un vibrátomo (Leica VT 1000S, Nussloch, Alemania). Posteriormente, se tomaron las rodajas que contenían la porción correspondiente de las vibrisas en la corteza motora primaria y se observaron en un estereoscopio (Olympus SZX16). Para finalizar, se tomó registro fotográfico con una cámara digital y se almacenaron las rodajas analizadas a $-21\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la Figura 22 se muestra una representación de la ubicación de los electrodos y de la difusión del fármaco.

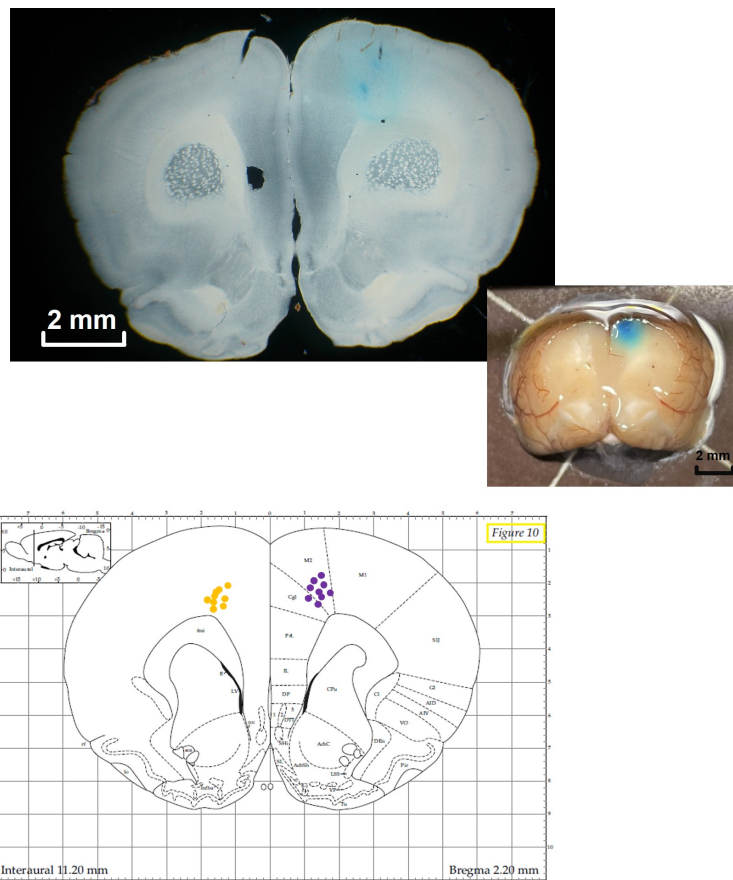


Figura 22. Microfotografía ilustrativa de la posición de los electrodos de registro y estimulación y de la difusión del fármaco inyectado (arriba); y diagrama resumen de la posición de los electrodos en todos los sujetos experimentales (abajo). Los puntos morados corresponden a vM1i y los amarillos a vM1d.

5.11. Análisis de datos

Los datos almacenados durante los experimentos fueron analizados *offline* en Spike 2 (CED, Cambridge, UK) y MATLAB. En estos se tomó el promedio de las respuestas provocadas tanto en vM1d como en vM1i por estimulación somatosensorial en el parche de vibrisas izquierdo antes y tres instantes después de la inyección intracortical de lidocaína o DMSO en vM1i.

Para el caso de las curvas I/O se obtuvo la amplitud pico-a-pico de los componentes N1P1 y P0N1 de la respuesta en la corteza derecha e izquierda respectivamente (ver Figura 23). Para cada grupo se obtuvieron 5 CIO por cada ventana de tiempo (preinyección: -60 min, y tres ventanas después de la inyección: 20, 80 y 140 min), las cuales se normalizaron respecto a la amplitud máxima de la preinyección. Posteriormente, se decidió usar como parámetro de cambio el área bajo la curva de las curvas I/O, ya que permitía sintetizar el comportamiento general de la curva en un solo dato.

En cuanto al grupo de DMSO, las ABCs fueron normalizadas en porcentaje respecto a la preinyección, donde ésta corresponde al 100 %. Con los dos grupos de lidocaína se realizó el mismo proceso para, posteriormente, calcular la ABC normalizada neta sustrayendo los resultados del grupo de DMSO, dejando como línea de base el valor 0. Para las pruebas estadísticas se hicieron ANOVAS de una vía de medidas repetidas y, posteriormente, el método Holm-Sidak para evaluar comparaciones entre pares. Se consideraron significativas todas las diferencias cuyo valor p fuera menor a 0,05. Las tablas con las estadísticas respectivas se encuentran en la sección de Anexos (9).

Para el caso de los pulsos emparejados, primero se rectificó la respuesta -para minimizar artefactos provocados por el sistema- y posteriormente se realizaron 5 promedios para cada ventana de tiempo y se calculó el módulo de los promedios como parámetro de cambio. Posteriormente, se procedió a calcular la tasa de pulsos emparejados (PPR) dividiendo el módulo de la segunda respuesta sobre el de la primera. El proceso de normalización de cada grupo y los análisis estadísticos se hicieron de igual manera que con las ABCs.

Por otro lado, para estudiar cambios en la potencia espectral de las diferentes bandas de frecuencia, se analizaron los registros de las curvas I/O con la intensidad I75. Para esto, se hicieron nuevamente 5 mediciones por ventana de tiempo de la potencia espectral antes del estímulo (actividad basal) y después del estímulo. El proceso de normalización de cada grupo y los análisis estadísticos se hicieron de igual manera que con las ABCs para cada banda de frecuencia -*i.* theta (4-8 Hz), *ii.* alfa (9-15 Hz), *iii.* beta (16-25 Hz), *iv.* gamma baja (26-59Hz), y *v.* gamma alta (60-100 Hz)-.

Finalmente, debido a que las señales cerebrales son dinámicas en el tiempo, se realizaron análisis tiempo-frecuencia para profundizar en el análisis de los cambios de la potencia espectral en las diferentes bandas de frecuencia en función del tiempo. Para esto, se hizo uso de la interfaz gráfica de MATLAB para análisis sináptico realizada por Gauthier-Umaña *et al.* [49].

6. Resultados

6.1. Caracterización de la respuesta provocada en vM1 ipsilateral y contralateral por estimulación somatosensorial en el parche de vibrisas izquierdo

Estímulos monofásicos rectangulares de $100 \mu\text{s}$ de duración y una intensidad de 8 mA en el parche de vibrisas izquierdo provocaron oscilaciones características en el potencial de campo local de la corteza motora primaria de las vibrisas (vM1) de los hemisferios izquierdo (vM1i, Figura 23A) y derecho (vM1d, Figura 23B), indicando la presencia de proyecciones talamocorticales tanto contra como ipsilaterales al estímulo somatosensorial. En ambas cortezas se evidenció un potencial de acción poblacional (Sp) alrededor de los 3 y 5 ms después del estímulo.

En vM1i (Bregma A-P +1.4 a 2mm, L 0.7 a 1.5, D 0.85 mm), luego de Sp ocurre una deflexión positiva alrededor de los 12 ms luego del estímulo, seguido por una deflexión negativa a los 45 ms. A partir de ahora, estos componentes se denominarán P0 y N1. Por otro lado, en vM1d (Bregma A-P +1.4 a 2, L 0.7 a 1.5 y D 0.9 a 1 mm), luego de Sp se observa un componente positivo (P0) aproximadamente a los 10 ms. Posteriormente, se evidencia un componente negativo alrededor de los 14 ms después del estímulo, sucedido por un componente positivo alrededor de los 45 ms. Estos componentes se denominarán N1 y P1.

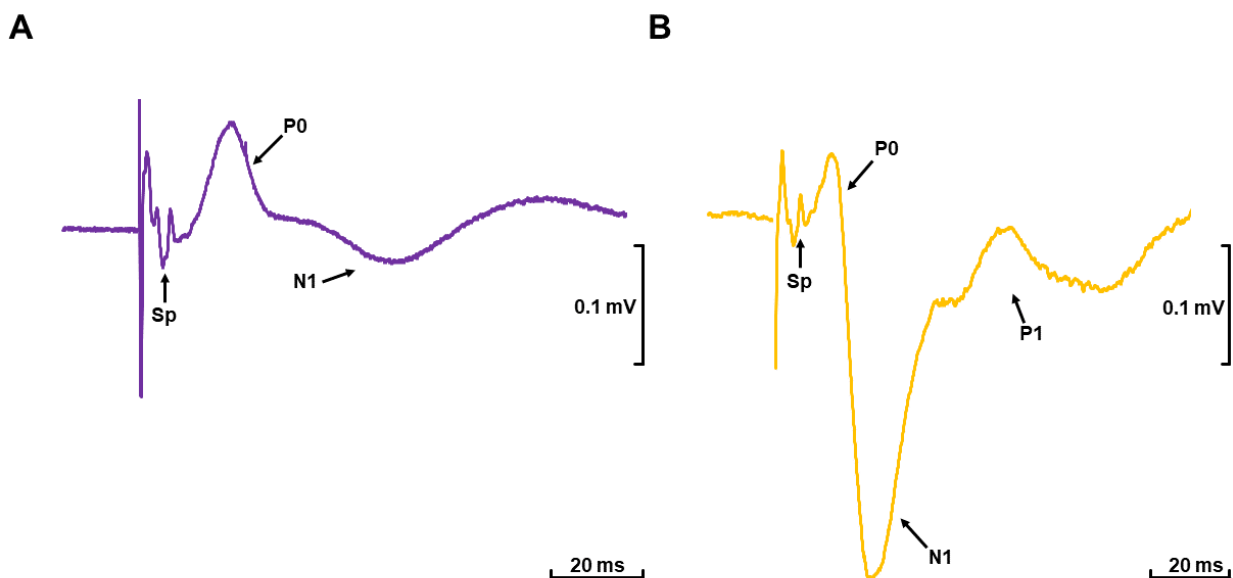


Figura 23. Potenciales de campo locales provocados en vM1 de ambos hemisferios por estimulación eléctrica en el parche de vibrisas izquierdo. Trazo representativo del potencial provocado en vM1i (A) y vM1d (B). Abreviaciones: *Sp*: espiga poblacional. *P1*: componente positivo. *N1*: componente negativo.

6.1.1. Amplitud

A fin de caracterizar las variaciones de la amplitud de los componentes del potencial provocado en vM1 de ambos hemisferios como función de la intensidad de estimulación en el parche de vibrisas izquierdo, se realizaron curvas input-output.

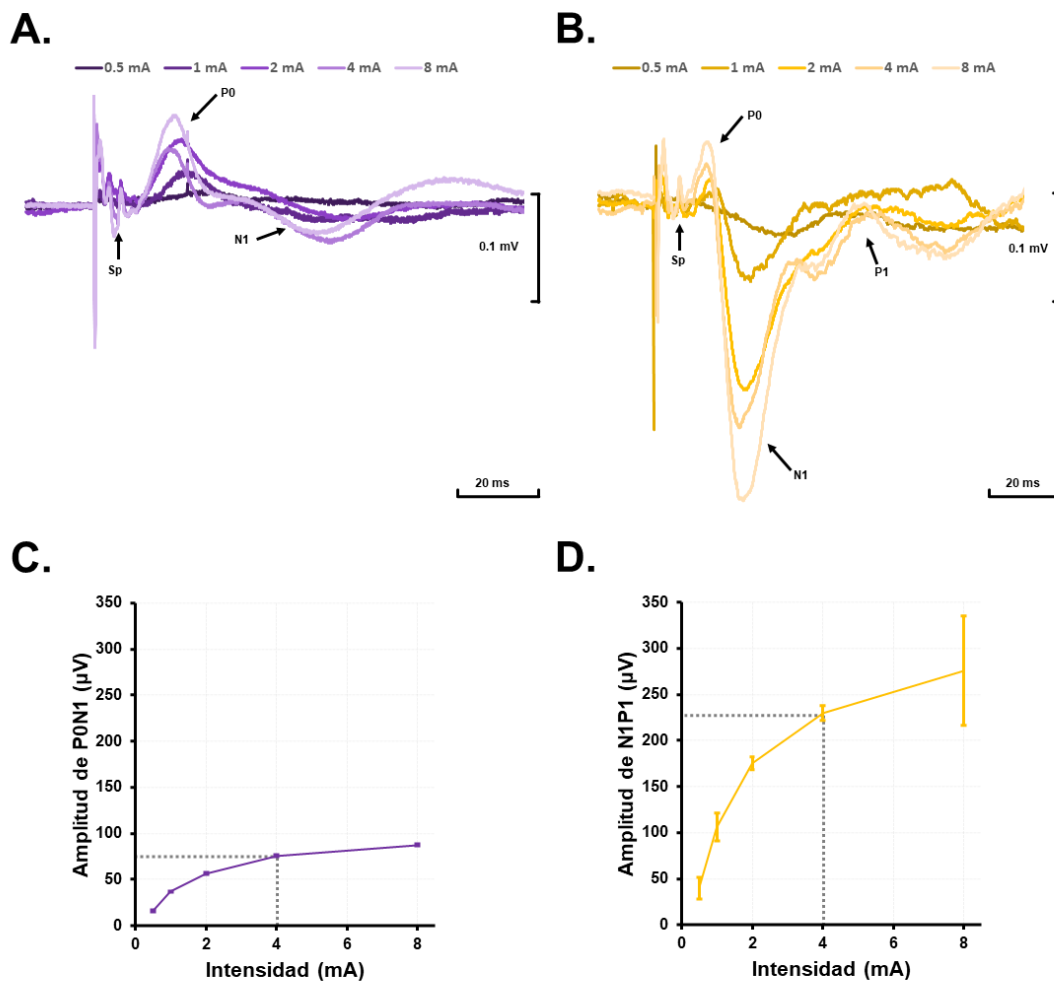


Figura 24. Variación de los potenciales provocados en vM1 de ambos hemisferios como función de la intensidad de estimulación en el parche de vibrisas izquierdo y curvas input-output correspondientes. Superposición de potenciales provocados en vM1i (A, violeta) y vM1d (B, amarillo) administrando estímulos eléctricos de intensidad creciente en el parche de vibrisas izquierdo. Promedio (n=3) de las curvas input (intensidad de la estimulación)-output (amplitud del componente) de los potenciales provocados en vM1i (C, amplitud P0N1, violeta) y en vM1d (D, amplitud N1P1, amarillo).

En primer lugar, en los trazos representativos correspondientes a vM1i de uno de los sujetos

experimentales (Figura 24A), se observa que la intensidad umbral en la que empiezan a aparecer los componentes P0 y N1 es 1 mA. Sp se logra vislumbrar a partir de los 4 mA y se mantiene a la intensidad máxima de 8mA. Adicionalmente, se observa que, a medida que las intensidades son más altas, la latencia de P0 disminuye, sucediendo alrededor de los 8-10 ms.

En cuanto a vM1d, se observa que incluso a la intensidad mínima se vislumbran los componentes N1 y P1, mientras que Sp aparece, igualmente, a intensidades más altas (Figura 24B). Adicionalmente, a partir de la intensidad de 1 mA empieza a notarse la deflexión positiva P0. Por último, se evidencia una disminución de alrededor de 2 ms en la latencia del componente N1 a partir de la intensidad de 2 mA.

Para graficar las curvas input-output, se usaron las amplitudes pico-a-pico de P0N1 para vM1i y la de N1P1 para vM1d (Figuras 24C y 24D, respectivamente). Con ellas se calculó la I75, que es la intensidad a la que se alcanza el 75 % de la amplitud máxima de la respuesta. En este caso, para ambas cortezas fue 4 mA. La I75 fue la intensidad utilizada para realizar posteriores protocolos y análisis.

Finalmente, para estudiar el cambio en la amplitud debido a un tratamiento, como se verá más adelante, el parámetro que se usó fue el área bajo la curva de las curvas input-output, ya que fue el que menos variabilidad presentó a la hora de estudiar este cambio en los distintos sujetos de experimentación.

6.1.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)

Para entender mejor la organización de la circuitería de vM1 se caracterizó la forma en que su activación por un estímulo somatosensorial modifica su respuesta ante un segundo estímulo administrado poco tiempo después. Esto se hizo aplicando pares de pulsos separados por diferentes intervalos (intervalo entre estímulos, IIE) de diferente duración (50, 200 y 400 ms) y midiendo el efecto sobre cada componente mediante la razón (paired pulse ratio, PPR) entre la amplitud del componente en respuesta al segundo estímulo (R2) y la amplitud del mismo componente en respuesta al primero (R1).

En general, se observa una PPR menor a 1 para todos los intervalos, lo que sugiere una desfacilitación o una inhibición (Figura 25). Sin embargo, este fenómeno es más pronunciado para el IIE de 50 ms, en el que el segundo pulso es aplicado durante el componente N1 en vM1i y durante el componente P1 en vM1d.

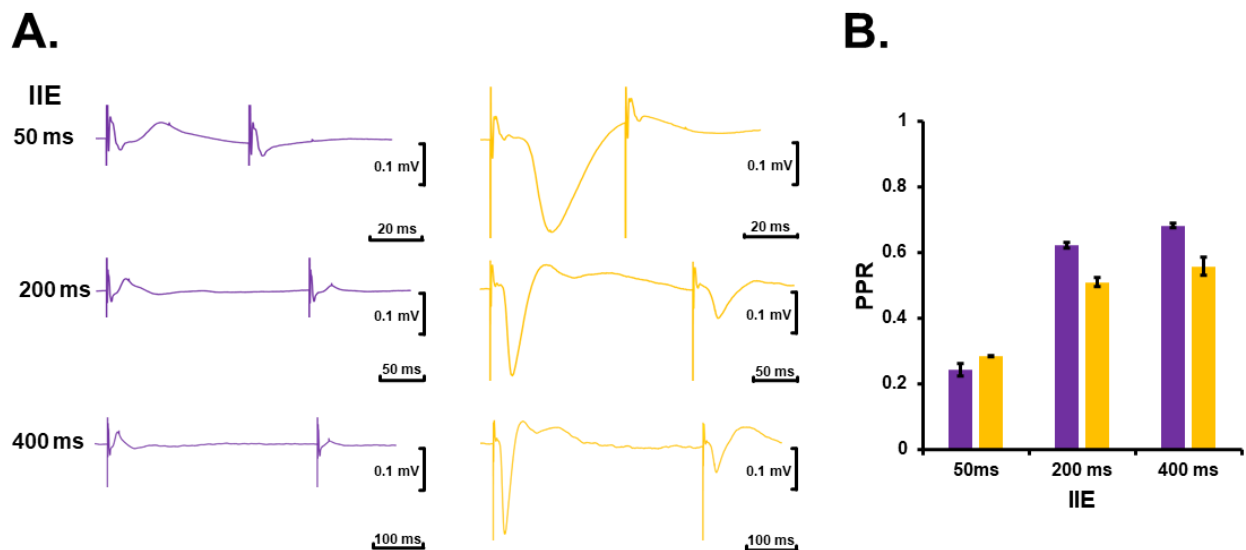


Figura 25. Variación de la PPR como función del intervalo interestímulo (IIE) antes de la inyección. **A.** Trazos representativos de la respuesta a estímulos emparejados para cada IIE (50, 200 y 400 ms). **B.** Diagrama de barras que ilustra el cambio en la PPR como función del IIE para ambas vm1. Para ambas partes de la figura, los hallazgos en vm1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vm1 contralateral se ilustran en amarillo vm1d.

6.1.3. Potencia espectral

La última variable de interés es la potencia espectral (PS, por sus siglas en inglés *power spectrum*) de la actividad neuronal de ambas cortezas. Para esto, se comparó la PS absoluta antes (PS basal, Figura 26) y después de un estímulo con la I75 en el parche de vibrisas izquierdo (PS post-estímulo, Figura 27). Adicionalmente, se realizaron análisis tiempo-frecuencia (T-F) con la interfaz de análisis sináptico desarrollada en el Laboratorio de Neurofisiología Comportamental por Gauthier-Umaña *et al.* [49].

Para vm1i, en la PS basal (Figura 26A) se observa una prevalencia de las frecuencias lentas sobre las altas. En especial, hay una potencia espectral mayor para las bandas theta, alpha y beta, más específicamente en la banda entre los 7 y 16 Hz. Por otro lado, en las frecuencias más altas se evidencia una prevalencia de gamma bajo (26 a 59 Hz) sobre gamma alto (61-100 Hz). En vm1d (Figura 26B) se observa algo similar a vm1i para PS basal. Sin embargo, el rango de la banda de frecuencia que predomina abarca también frecuencias más bajas (desde los 4 Hz).

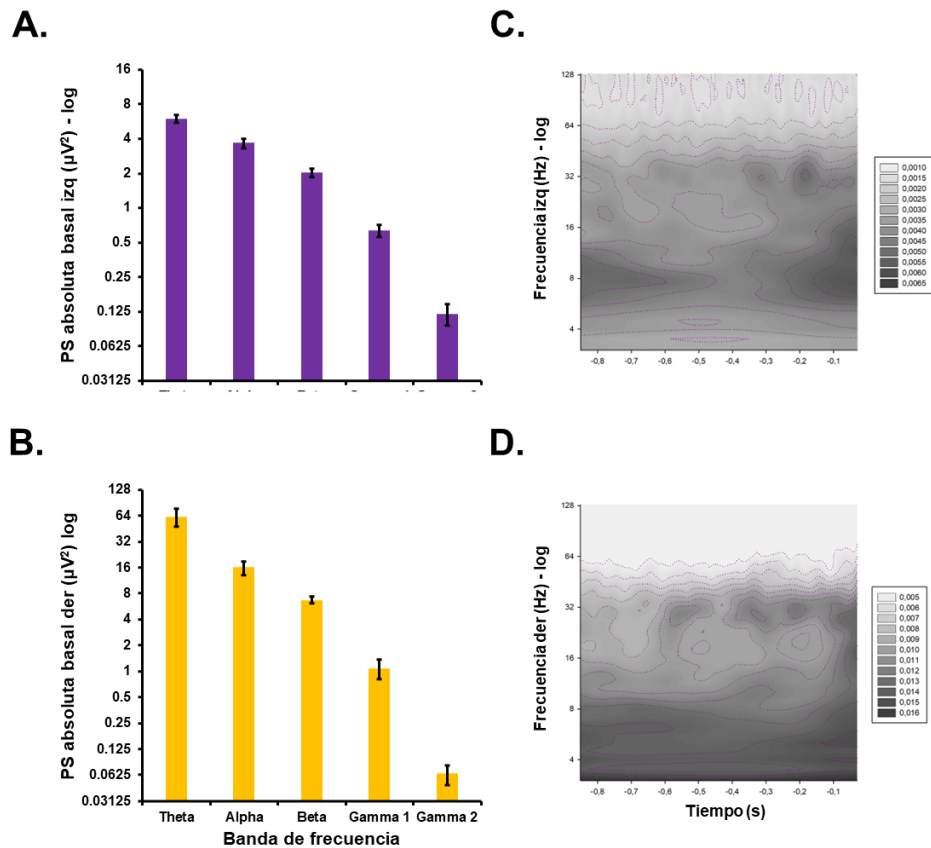


Figura 26. Potencia espectral absoluta del potencial de campo en vM1 de ambos hemisferios en ausencia de estimulación somatosensorial antes de la inyección. A la izquierda, diagramas de barras ilustrativos de la PS en cada banda de frecuencia; a la derecha, mapas de contorno ilustrando distribución en tiempo y frecuencia de la PS (**A** y **C**, en vM1i; **B** y **D**, en vM1d). Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d.

En cuando a la PS post-estímulo, se observa la misma tendencia de predominancias de frecuencias bajas sobre altas para ambas cortezas, siendo la PS de éstas mayor a la observada en la PS basal. Ahora bien, en vM1i (Figura 27A) se observa una predominancia en la banda de 7-16 Hz -que abarca parte de theta, alpha y beta- hasta alrededor de los 200 ms luego del estímulo. Adicionalmente, hay una predominancia de theta (entre los 6 y 8 Hz) que se extiende hasta los 700 ms luego del estímulo. Finalmente, se observa un incremento de gamma bajo alrededor de los 175 ms, que se extiende hasta, aproximadamente, los 400 ms luego del estímulo.

Por otra parte, en vM1d (Figura 27B) se evidencia un aumento en la banda desde los 4 a los 16 Hz que se extiende hasta aproximadamente los 275 ms después del estímulo. Por otro lado, el aumento de la banda theta en específico (4-8 Hz) se extiende hasta aproximadamente los 700 ms después del estímulo. Por último, se evidencia un aumento de la PS de gamma bajo (26-59

Hz) que es más prominente entre los 175 y 225 ms después del estímulo, pero que se extiende hasta aproximadamente los 475 ms.

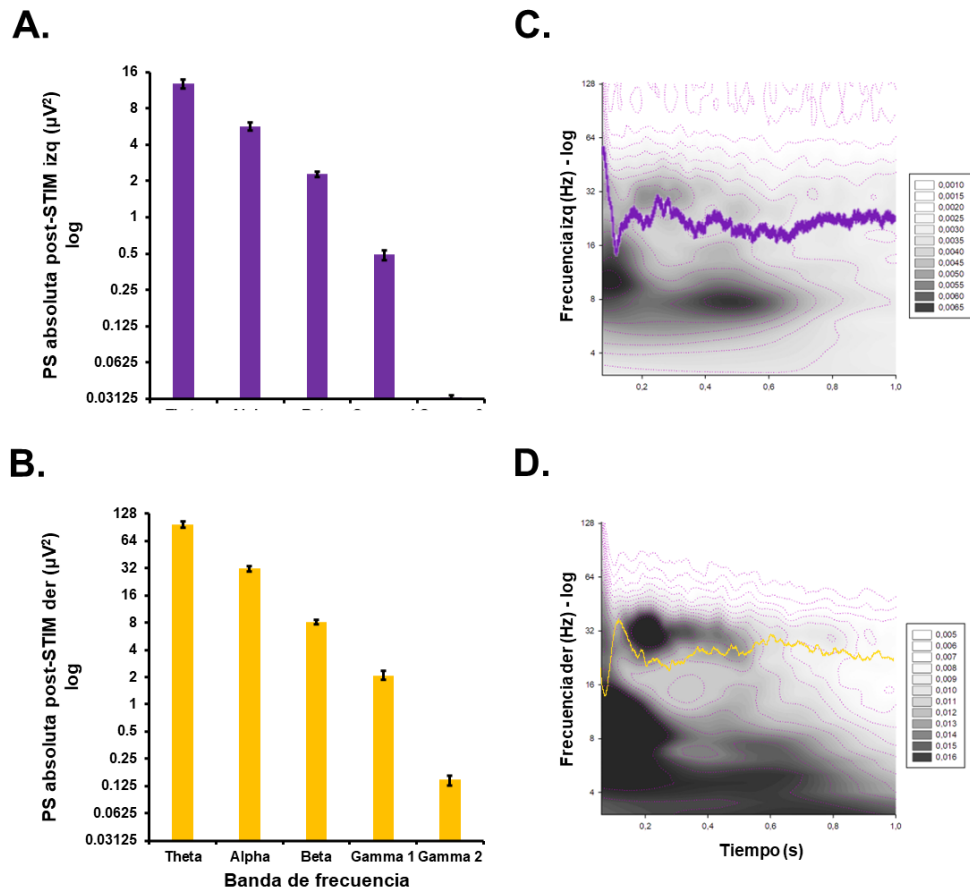


Figura 27. Potencia espectral absoluta del potencial de campo en vM1 de ambos hemisferios en respuesta a la estimulación somatosensorial en el parche de vibrisas izquierdo antes de la inyección. A la izquierda, diagramas de barras ilustrativos de la PS en cada banda de frecuencia; a la derecha, mapas de contorno ilustrando distribución en tiempo y frecuencia de la PS a los cuales se ha superpuesto un trazo del potencial de campo provocado por el estímulo (A y C, en vM1i; B y D, en vM1d). Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d.

6.2. Efectos de la inyección intracortical de DMSO en vM1i sobre la actividad en vM1 de ambos hemisferios cerebrales en respuesta al estímulo en el parche de vibrisas izquierdo

Para analizar los efectos del vehículo, se evaluaron las tres variables de interés en los sujetos experimentales a los que se les inyectó DMSO en vM1i.

6.2.1. Amplitud de los componentes del potencial provocado

La inyección de DMSO en vM1i no provocó cambios significativos en la amplitud de los componentes del potencial provocado por cada intensidad de estimulación en el parche de vibrisas izquierdo en ninguno de los hemisferios cerebrales. Sin embargo, al considerar el ABC de las curvas I/O se evidenció un incremento significativo de la misma tanto en vM1i, como en vM1d. Dicho incremento fue transitorio en ambas cortezas, aunque fue más duradero en vM1d (Figura 28).

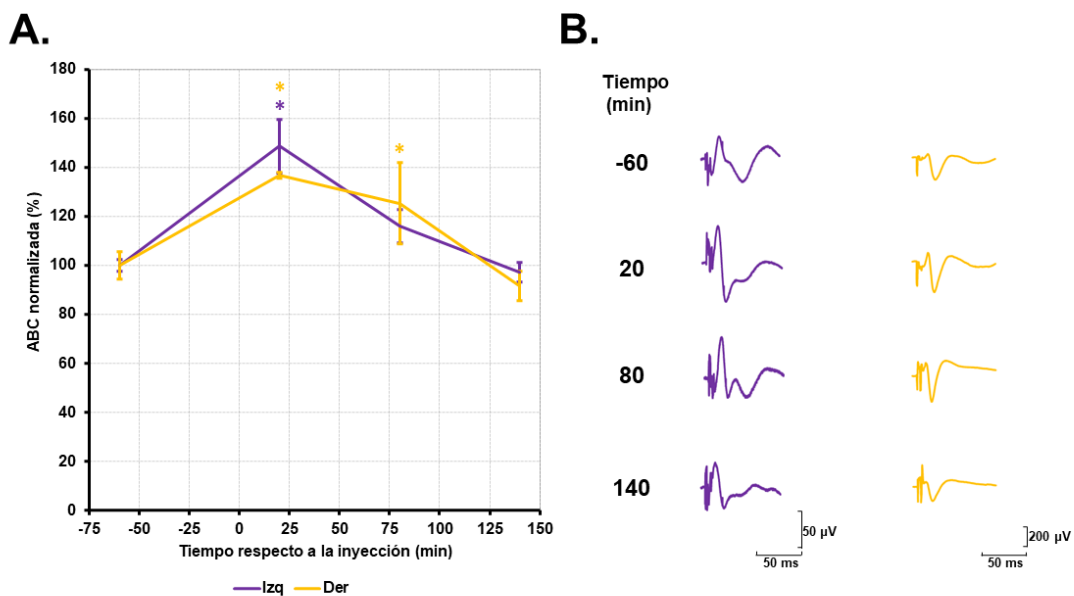


Figura 28. Efecto de la inyección de DMSO en vM1i sobre la amplitud del potencial provocado en vM1 de ambos hemisferios por estimulación en el parche de vibrisas izquierdo. **A.** Evolución temporal del ABC de las curvas i/o de la amplitud del potencial provocado en vM1 en cada hemisferio antes y después de la inyección de DMSO. **B.** Trazos representativos del potencial provocado con estímulos de intensidad I75 en cada hemisferio en cada época. Como en figuras anteriores, los hallazgos en vM1 ipsilateral se ilustran en violeta y aquellos en vM1 contralateral se ilustran en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la ABC de la curva i/o preinyección, $p < 0,05$.

6.2.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)

La inyección de DMSO en vM1i provocó cambios en la tasa entre dos respuestas sucesivas con diferentes intervalos interestímulo, revelando alteraciones de la circuitería cortical. En cuanto a los resultados con IIE 50 ms, en vM1i, la PPR aumenta significativamente en los 95 y 155 minutos luego de la inyección, indicando una facilitación (Figura 29A). Para vM1d, se observa un aumento significativo de la PPR en las tres épocas evaluadas luego de la inyección (Figura 29A).

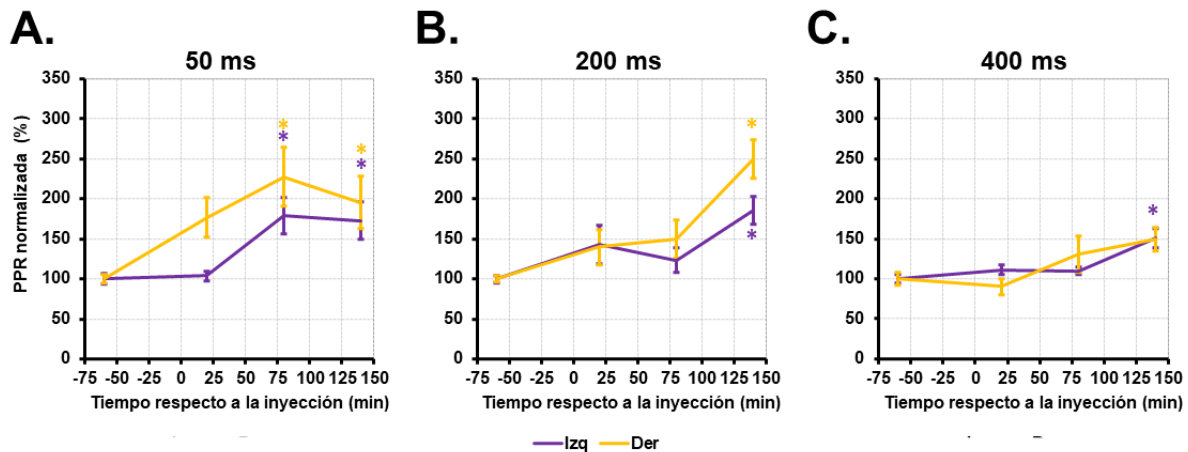


Figura 29. Variaciones de la razón de la segunda respuesta sobre la primera debido a la inyección de DMSO en vM1 izquierda. Cambios en la PPR normalizados respecto a la inyección para el IIE de 50 (A), 200 (B) y 400 ms (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$.

Por otra parte, para el IIE de 200 ms en vM1i, a los 155 minutos de la inyección, la PPR aumenta significativamente (Figura 29B). Por otro lado, en vM1d se evidencia un comportamiento similar.

Finalmente, para el IIE de 400 ms, en vM1i sólo se evidencia un aumento significativo en la PPR a los 155 minutos luego de la inyección (Figura 29C). En cuanto a vM1d, no se observan cambios significativos estadísticamente de la PPR en ninguna de las épocas posteriores a la inyección.

6.2.3. Potencia espectral

La inyección de DMSO en vM1i alteró la potencia espectral de la actividad cortical oscilatoria en las bandas de frecuencia theta, alpha, beta, gamma baja y gamma alta de ambas vM1.

En primer lugar, se estudió la PS basal. En cuanto a la banda theta (4-8 Hz), se observa un aumento significativo en vM1i a los 20 min luego de la inyección, a los 80 minutos retorna a su valor basal y luego vuelve a aumentar a los 140 min (Figura 30A). Este aumento se evidencia en toda la extensión de la ventana de tiempo analizada (Figura 34B y 34D). Por otro lado, en vM1d no se observan cambios significativos estadísticamente en ninguna de las épocas luego de la inyección, sin embargo, en los análisis T-F se evidencia una mayor PS de theta que se extiende hasta los 80 minutos luego de la inyección (Figura 34B y 34C).

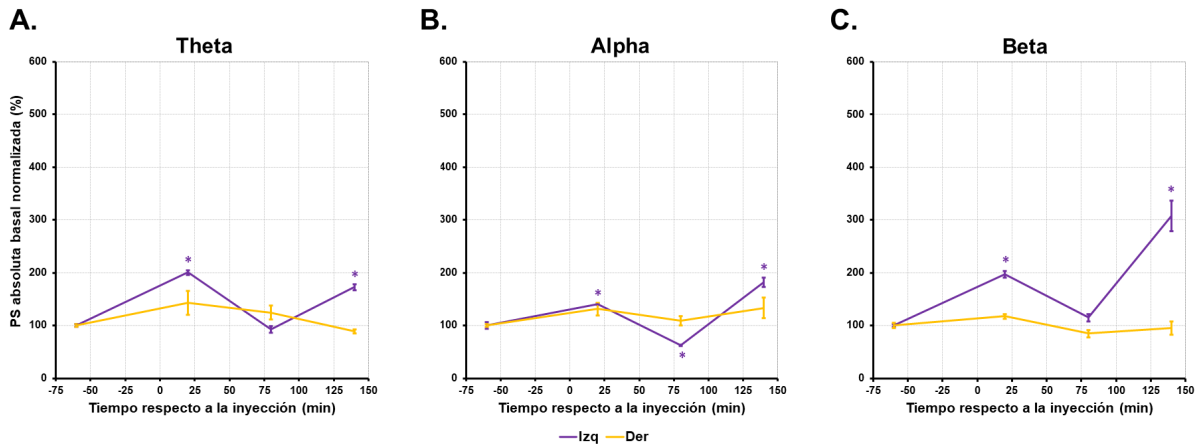


Figura 30. Cambios en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia lentas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en theta (A), alpha (B) y beta (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$.

En cuanto a la banda de frecuencia alpha (9-12 Hz), en vM1i se observa un aumento significativo de la PS basal a los 20 min luego de la inyección, para posteriormente disminuir a los 80 y volver a aumentar a los 140 minutos (Figura 30B). Los aumentos observados no se extienden en toda la actividad cerebral evaluada, sino en algunos instantes, como se observa en los análisis T-F (Figura 34A y 34D). Por otra parte, en vM1d no se evidencian cambios significativos estadísticamente.

Para las bandas de frecuencia beta (16-25 Hz, Figura 30C), gamma bajo (26-59 Hz, Figura 32A) y gamma alto (60-100 Hz, Figura 32B), en la PS basal se observa un comportamiento similar en vM1i, el cual es un aumento significativo a los 20 minutos para luego retornar al valor basal a los 80 min y volver a aumentar a los 140 min luego de la inyección. Según los análisis T-F, los aumentos de la PS de beta y gamma bajo se dan por brotes, mientras que el de gamma alto es un aumento más uniforme en el tiempo (Figura 34B y 34D). Por otra parte, en vM1d se observa una disminución sostenida en el tiempo de la PS basal gamma bajo en la actividad basal (Figura 32A), mientras que para gamma alta se evidencia un aumento a los 20 y 80 minutos después de la inyección (Figura 32B).

En cuanto a la potencia espectral absoluta de theta luego del estímulo en WPi (PS postestímulo), se observa un aumento a los 20 y a los 80 minutos después de la inyección para luego volver al estado basal a los 140 minutos tanto para vM1i como para vM1d (Figura 31A). Sin embargo, en vM1i se observa que el aumento es más prominente a los 20 minutos postinyección y se extiende uniformemente por lo menos hasta los 450 ms después del estímulo, mientras que a los 80 min después de la inyección el aumento no se mantiene en el tiempo sino que se da por brotes (Figura 35B y 35C). Por otra parte, en vM1d las frecuencias bajas de theta (4-6 Hz) mantienen su PS aumentada hasta aproximadamente los 325 ms después del estímulo, mientras

que en las altas (7-8 Hz) se extiende hasta por lo menos los 450 ms después del estímulo. Por último, a los 80 minutos luego de la inyección se observa un aumento uniforme de la PS de toda la banda de theta en el tiempo (Figura 35F y 35G).

Por otra parte, en la PS pos-estímulo de las bandas alpha y beta, se observa un comportamiento similar al de la banda theta en vM1d, a excepción de una disminución significativa a los 140 minutos (Figuras 31B, 31C, 35B y 35C). Por otro lado, en vM1i la PS postestímulo de las bandas alpha (Figura 31B) y beta (Figura 31C) muestran un aumento significativo pronunciado a los 20 minutos, el cual disminuye con el pasar del tiempo, pero se sigue manteniendo por encima del 100 %.

Finalmente, en las bandas gamma baja y gamma alta se evidencia un aumento de la PS post-estímulo en vM1i a los 20 y 140 minutos (Figuras 33A Y 33B), mientras que en vM1d sólo se observa una disminución significativa a los 140 minutos de la PS de gamma baja (Figura 33A).

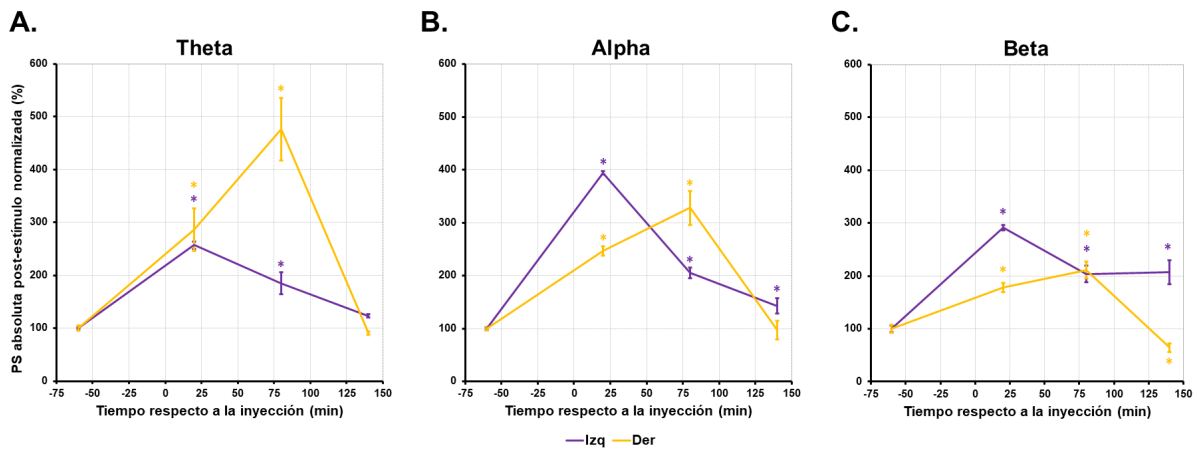


Figura 31. Cambios en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia lentas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en theta (A), alpha (B) y beta (C). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$.

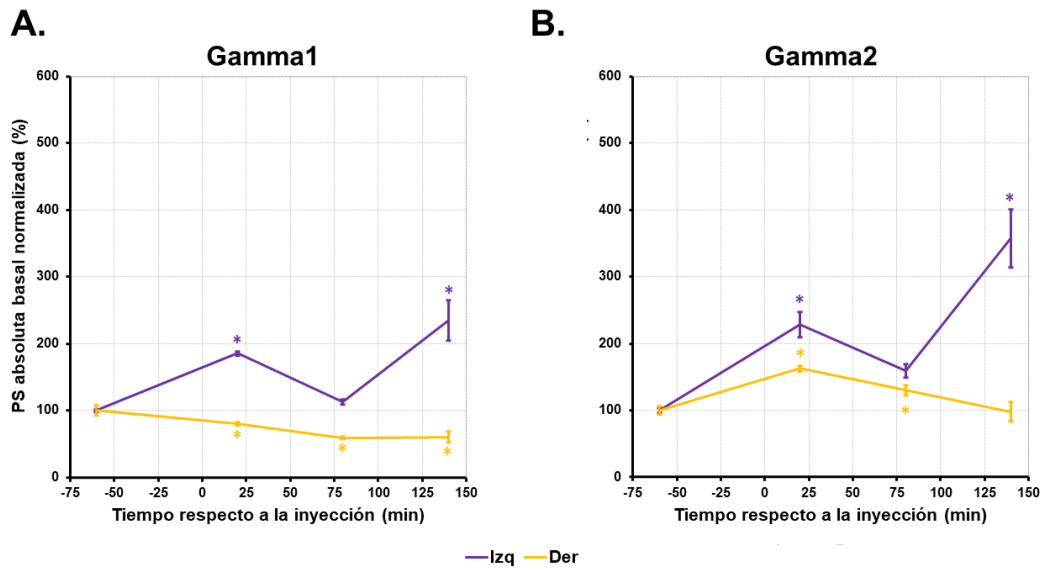


Figura 32. Cambios en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia rápidas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en gamma baja (A) y gamma alta (B). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$.

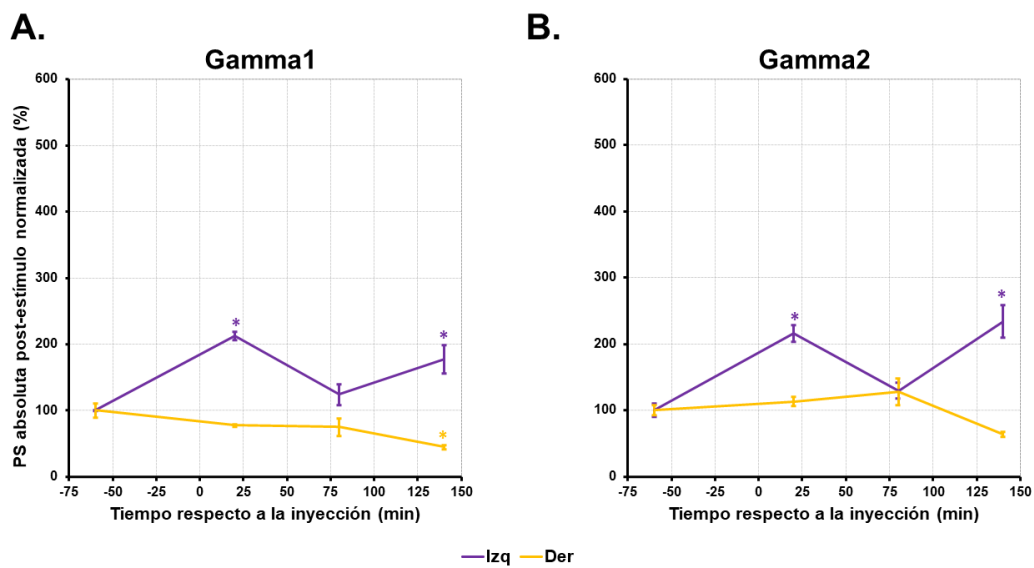


Figura 33. Cambios en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia rápidas debido a la inyección de DMSO en vM1i normalizada respecto a la preinyección. Cambios en gamma baja (A) y gamma alta (B). En violeta se representa vM1i y en amarillo vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$.

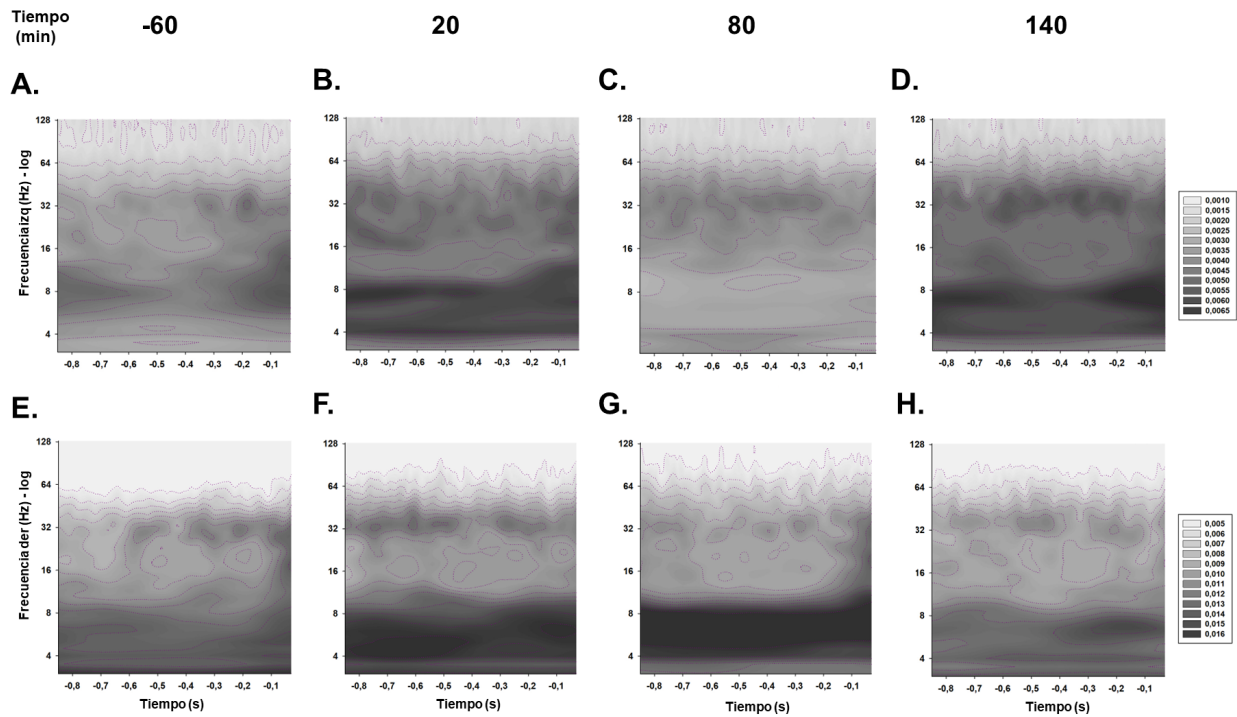


Figura 34. Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de DMSO en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de DMSO en vM1i en la corteza ipsilateral (A, B, C y D) y contralateral (E, F, G y H) a la inyección.

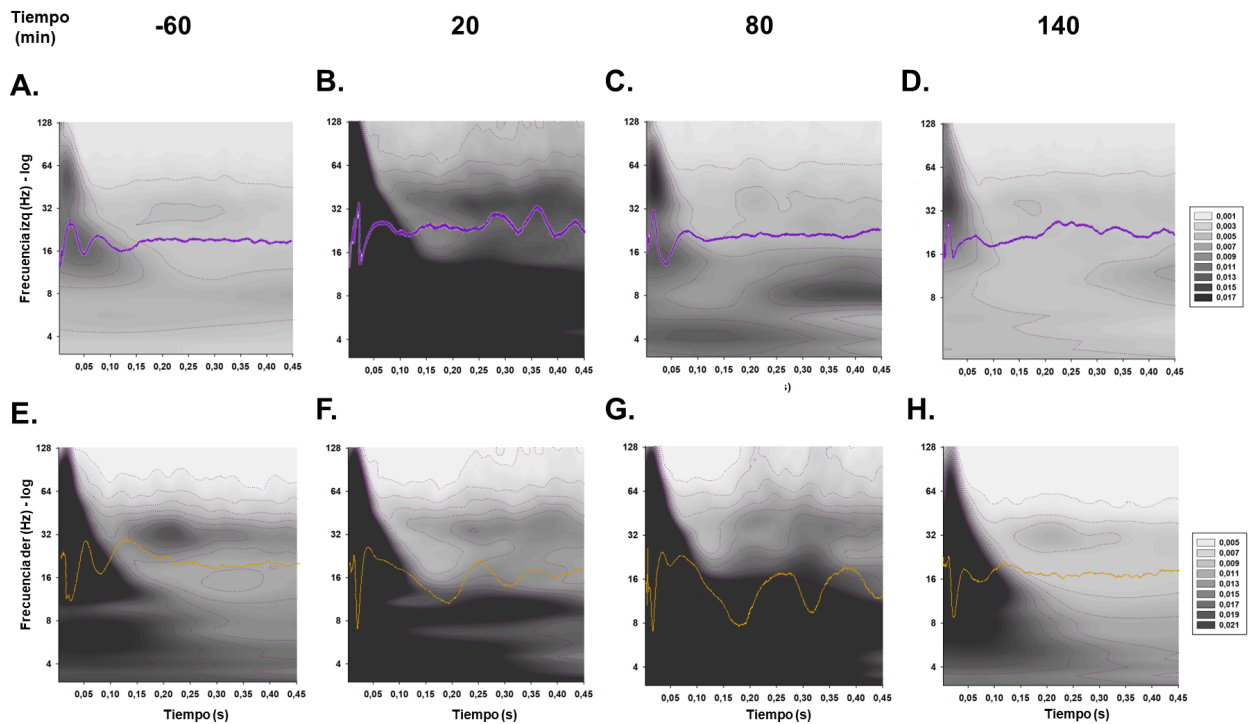


Figura 35. Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de DMSO en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral luego de un estímulo en WPI antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de DMSO en vM1i en la corteza ipsilateral (A, B, C y D) y contralateral (E, F, G y H) a la inyección.

6.3. Efectos de la inyección intracortical en vM1i de lidocaína al 2% (LIDO2) o al 5% (LIDO5) en en vM1 ipsilateral y contralateral al estímulo en el parche de vibrisas izquierdo

Debido a que inyectar el vehículo en vM1i no fue inocuo, se procedió a cuantificar los efectos netos de inyectar lidocaína al 2% y al 5% restándole a cada uno de los grupos el efecto del DMSO, para posteriormente realizar las pruebas estadísticas correspondientes para el factor de tiempo respecto a la preinyección y tratamiento respecto al DMSO (Tablas en Anexos 9). Se hará referencia a resultados significativos cuando los cambios sean estadísticamente significativos para ambos factores a menos que se especifique lo contrario.

6.3.1. Amplitud

El bloqueo parcial (LIDO2) o extenso (LIDO5) de vM1i provocó cambios en la amplitud del potencial provocado por estimulación en el parche de vibrisas izquierdo tanto en vM1i como en vM1d.

En primer lugar, se observa que al inyectar LIDO2, hay una disminución significativa en vM1i a los 20 minutos luego de la inyección, la cual se va revirtiendo paulatinamente en el tiempo hasta volver al valor basal a los 140 minutos luego de la inyección. Por otra parte, en vM1d hay un aumento a los 20 minutos de la inyección que no es significativo estadísticamente, sin embargo, este aumento perdura en el tiempo y es significativo a partir de los 80 minutos luego de la inyección.

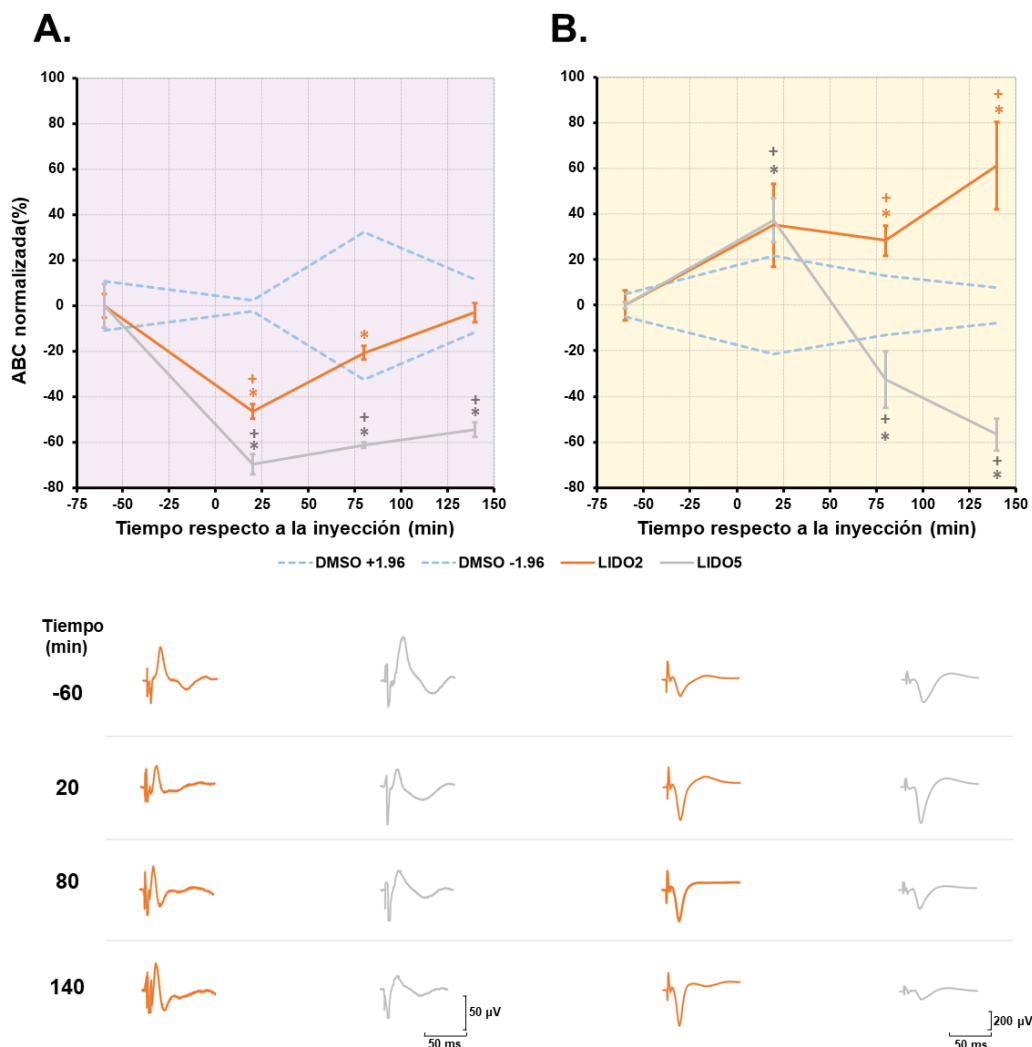


Figura 36. Cambios neto en la amplitud de la respuesta al inyectar LIDO2 o LIDO5 en vM1i. Variaciones de la ABC normalizada neta después de la inyección para vM1i (A) y vM1d (B). Abajo se muestran trazos representativos para cada época. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

En cuanto a LIDO5, en vM1i se evidencia una disminución significativa desde los 20 hasta los 140 minutos luego de la inyección. Por otro lado, en vM1 hay un aumento inicial significativo a los 20 minutos posteriores a la inyección, para luego disminuir significativamente desde los 80 hasta a los 140 minutos luego de la inyección.

6.3.2. Razón entre pares de pulsos (PPR)

Para diferentes intervalos interestímulo (50, 200 y 400 ms), el bloqueo parcial (LIDO2) o extenso (LIDO5) de vM1i provocó cambios en la tasa de la segunda respuesta provocada sobre la primera debido a un estímulo en WPi tanto de vM1i como de vM1d.

Al aplicar dos pulsos con un intervalo de 50 ms luego de inyectar LIDO2 en vM1i, hay una disminución significativa de la PPR a los 35 minutos después de la inyección, indicando una defacilitación de la respuesta (Figura 37B). En contraste, al evaluar los cambios al inyectar L5 con este mismo IIE, se advierte una disminución significativa en vM1i de la PPR en las tres épocas postinyección evaluadas (Figura 37A). Por otro lado, en vM1d se observa una disminución de la PPR en las tres épocas posteriores a la inyección (Figura 37B).

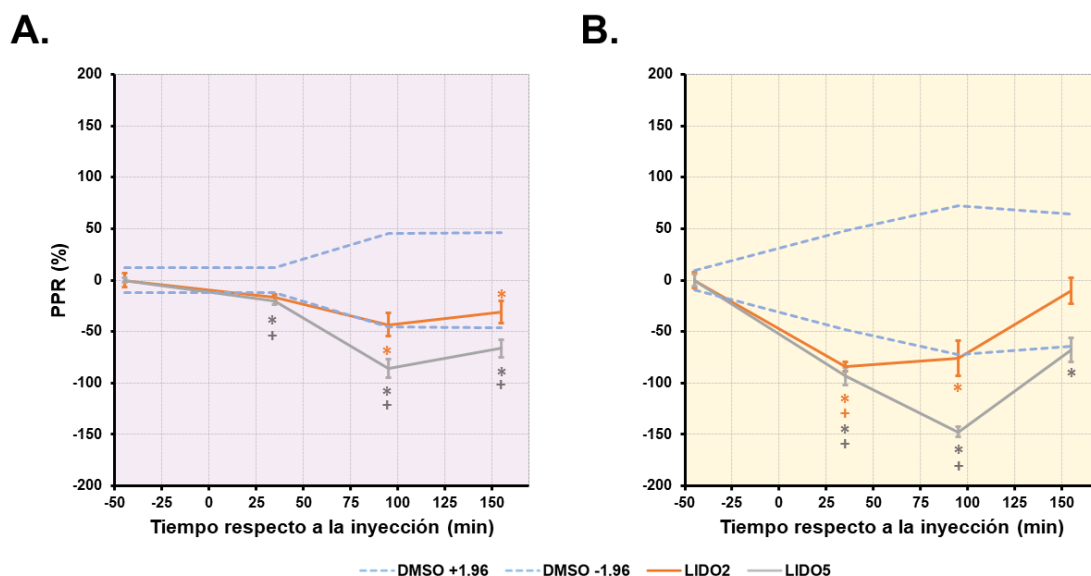


Figura 37. Variaciones de la razón entre la segunda respuesta y la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 50 ms. Cambios en la PPR en vM1i (A) y vM1d (B) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

Por otro lado, con el IIE de 200 ms, al inyectar LIDO2, ipsilateralmente se observa una dismi-

nución significativa de la PPR en todas las épocas posteriores a la inyección (Figura 38A). En cuanto a vM1d, se advierte una desfacilitación significativa a los 35 minutos después de la inyección (Figura 38B). Por el contrario, para este mismo intervalo, al inyectar LIDO5, no se observa una desfacilitación aparente en ninguna de las cortezas, salvo por una pequeña desfacilitación en vM1i a los 155 min (Figuras 38A y 38B).

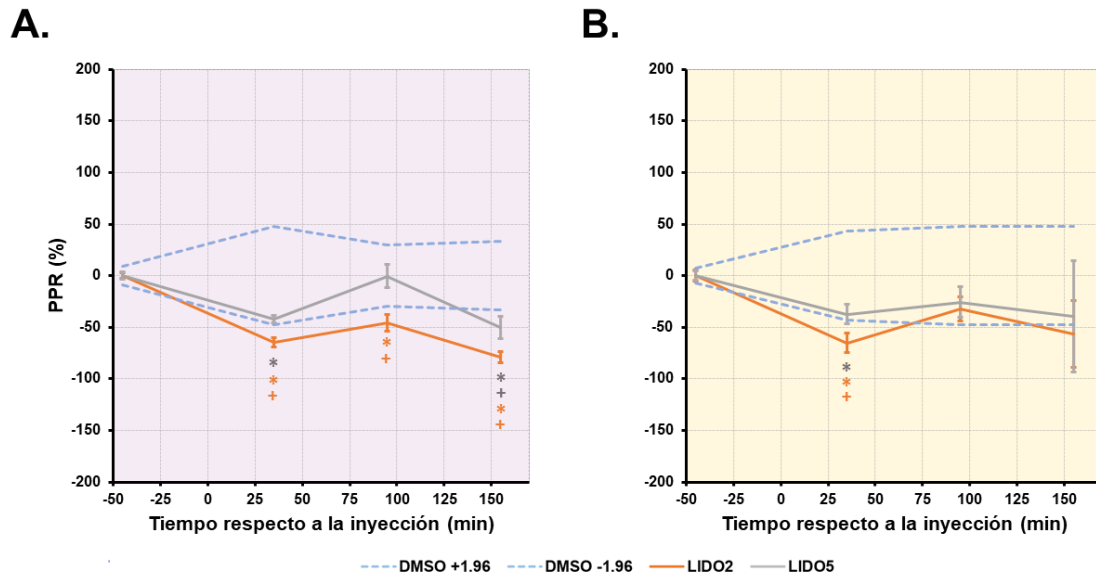


Figura 38. Variaciones de la razón entre la segunda respuesta sobre la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 200 ms. Cambios en la PPR en vM1i (A) y vM1d (B) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

Por último, con el IIE de 400 ms, al inyectar LIDO2 se observa una disminución significativa en vM1i de la PPR a los 155 min después de la inyección (Figura 39A). Por otro lado, vM1d muestra una disminución significativa de la PPR de los 95 a los 155 minutos después de la inyección (Figura 39B). En contraste, con la inyección de LIDO5 no se evidencian cambios aparentes en la facilitación o desfacilitación de la respuesta en ninguna de las cortezas (Figuras 39A y 39B).

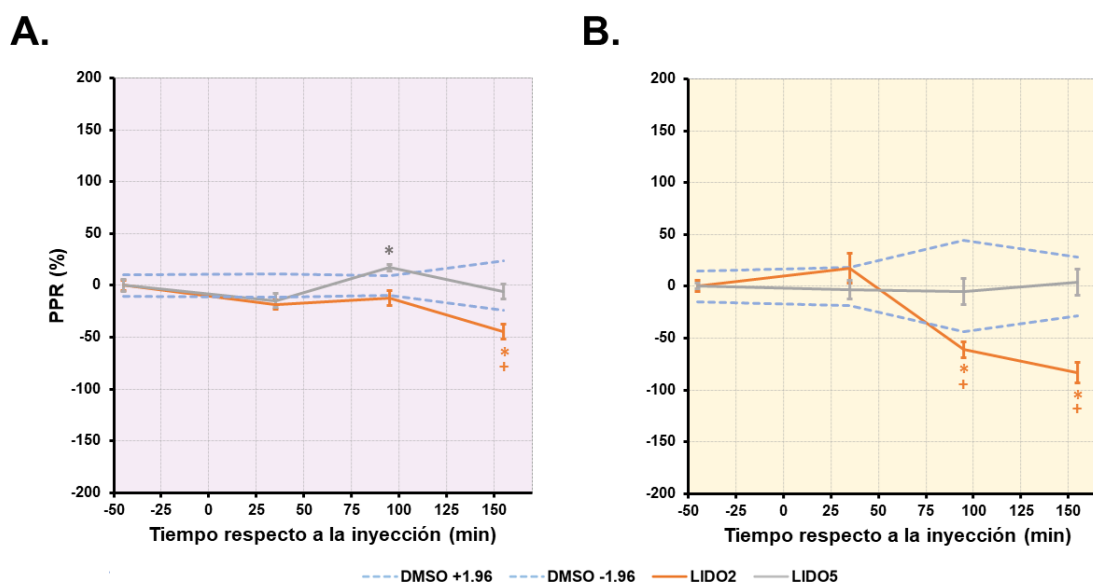


Figura 39. Variaciones de la razón de la segunda respuesta sobre la primera en ambas cortezas por inyección de LIDO2 y LIDO5 en vM1i para el IIE de 400 ms. Cambios en la PPR en vM1i (**A**) y vM1d (**B**) normalizados respecto a la preinyección y restándole el efecto del DMSO. En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

6.3.3. Potencia espectral

El bloqueo parcial (LIDO2) o extenso (LIDO5) de vM1i provocó cambios en la potencia espectral de la actividad basal (PS basal) y de la actividad posterior a un estímulo en WPi (PS post-estímulo) tanto de vM1i como de vM1d.

En cuanto a la banda theta, al inyectar LIDO2 en vM1i, ipsilateralmente se evidencia una disminución significativa de la PS basal de los 20 a los 80 min después de la inyección (Figura 40A), mientras que en la PS post-estímulo se observa una disminución sólo a los 20 minutos (Figura 41A). Por otro lado, en la corteza vM1d se observan algunos cambios significativos en el tiempo, pero no respecto al DMSO en ambas PS (Figuras 40B y 41B).

Respecto a la inyección de LIDO5, en vM1i se advierte una disminución significativa de la PS basal y post-estímulo de theta en todas las épocas postinyección (Figuras 40A y 40A). Por otra parte, en vM1d se evidencia una disminución significativa de la PS post-estímulo de los 80 a los 140 min después de la inyección (Figura 41B).

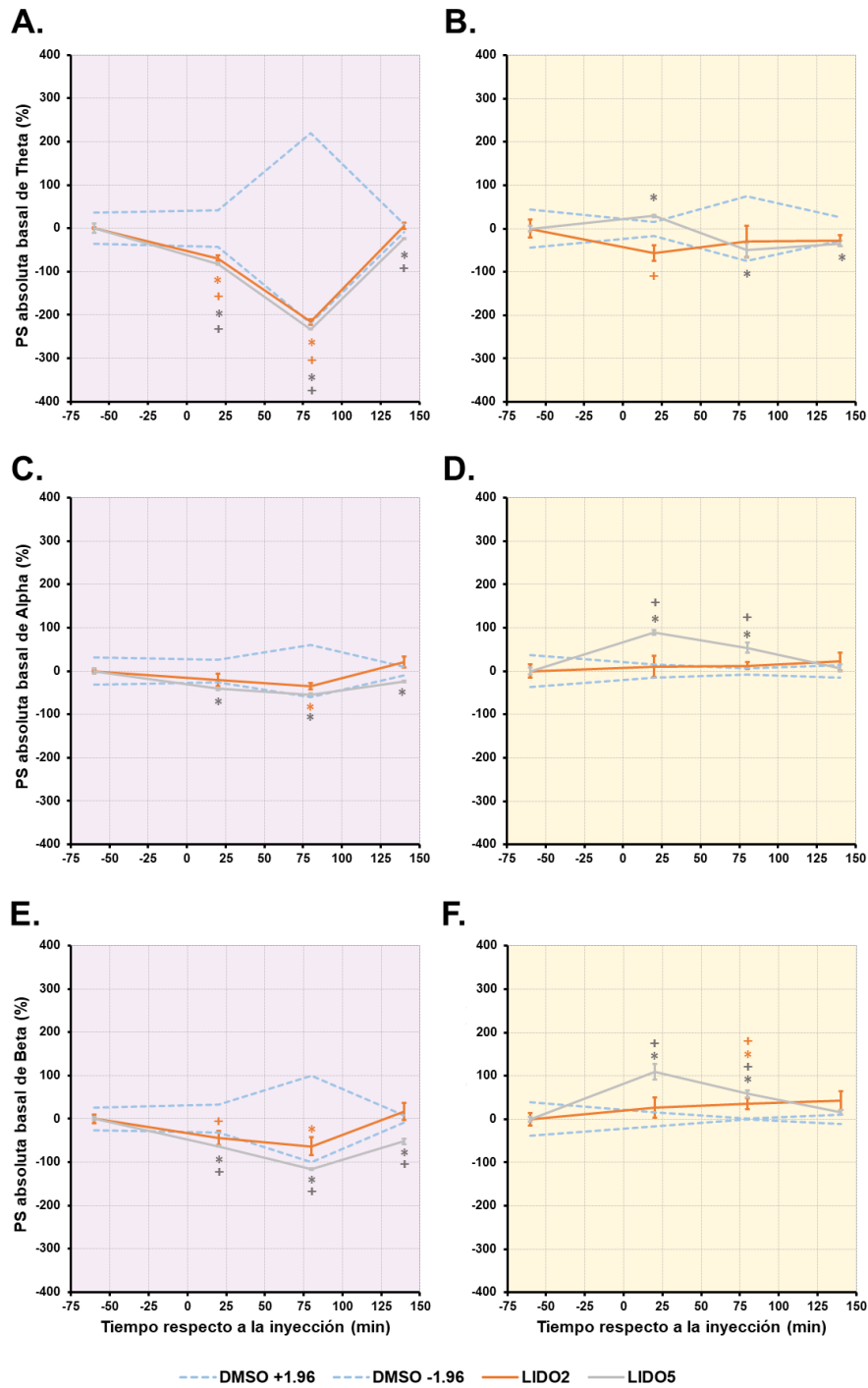


Figura 40. Variaciones en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia lentas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de theta (A), alpha (C) y beta (E). Cambios en vM1d de theta (B), alpha (D) y beta (F). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

En la banda alpha, al inyectar LIDO2 se produce una disminución significativa de PS post-estímulo en vM1i a los 20 minutos luego de la inyección, mientras que al inyectar LIDO5 se evidencia una disminución en todas las épocas posteriores a la inyección (Figura 41C). En cuanto a vM1d, se observa un aumento significativo de PS basal de alpha a los 20 y 80 minutos luego de inyectar LIDO5 en vM1i (Figura 40D) y una disminución significativa de PS post-estímulo a los 20 y 140 min posteriores a la inyección (Figura 41D).

En la banda beta se observa una disminución significativa de PS basal y post-estímulo en vM1i en todas las épocas luego de inyectar LIDO5 en VM1i (Figuras 40E y 41E). Por otro lado, en vM1d se observa un aumento significativo de PS basal a los 20 y 80 min luego de la inyección (Figura 40F), mientras que para la PS post-estímulo el aumento se da en los primeros minutos, para luego disminuir significativamente a los 80 min y posteriormente tender al valor de base (Figura 41F).

En cuanto a la inyección de LIDO2 en vM1i, ipsilateralmente se evidencia una disminución significativa de PS post-estímulo de la banda beta a los 20 min luego de la inyección y un aumento a los 140 min (Figura 41E). Por otra parte, en vM1d se observa un aumento significativo de PS basal a los 80 min postinyección, mientras que la PS post-estímulo aumenta significativamente en todas las épocas postinyección (Figuras 40F y 41F).

Al inyectar LIDO2 en vM1i, en las bandas gamma baja y alta se evidenciaron cambios significativos principalmente en PS post-estímulo. En primer lugar, en vM1i se produjo una disminución a los 20 minutos postinyección de la PS de ambas bandas (Figuras 43A y 43C). Por otra parte, en vM1d se observa un aumento de ambas bandas de los 80 a los 140 minutos después de la inyección (Figuras 43B y 43D).

Por último, posterior a la inyección de LIDO5 en vM1i, se advierte un aumento significativo de PS basal de gamma bajo en vM1d a los 80 min postinyección (Figura 42B). Por otro lado, la PS post-estímulo de gamma baja en vM1i muestra una disminución significativa en todas las épocas postinyección, mientras que gamma alta sólo en la época inicial postinyección (Figuras 43A y 43C). Finalmente, en vM1d se observa un aumento significativo de gamma baja a los 20 min postinyección y en gamma alta un aumento a los 20 y 140 min postinyección (Figuras 43B y 43D).

Con el fin de indagar en los cambios en la PS post-estímulo en función del tiempo, se realizaron análisis tiempo-frecuencia, haciendo énfasis en los instantes de interés de los 50, 200 y 400 ms después del estímulo.

En cuanto a la inyección de LIDO2 en vM1i, a los 20 minutos se observa que en la corteza ipsilateral a la inyección hay una disminución de la PS a los 50 ms luego del estímulo de las bandas de frecuencia lentas (theta, beta y alpha) y de la banda de 32 hasta 100 Hz, es decir, casi toda gamma baja y toda gamma alta. A los 200 ms post-estímulo hay una disminución de las banda de los 4-16 Hz (theta y alpha), mientras que en la banda de los 17 a aproximadamente 40 Hz (beta y una parte de gamma bajo) presentan un aumento. Por último, los 400 ms post-estímulo no se evidencian grandes cambios en general (Figura 44B).

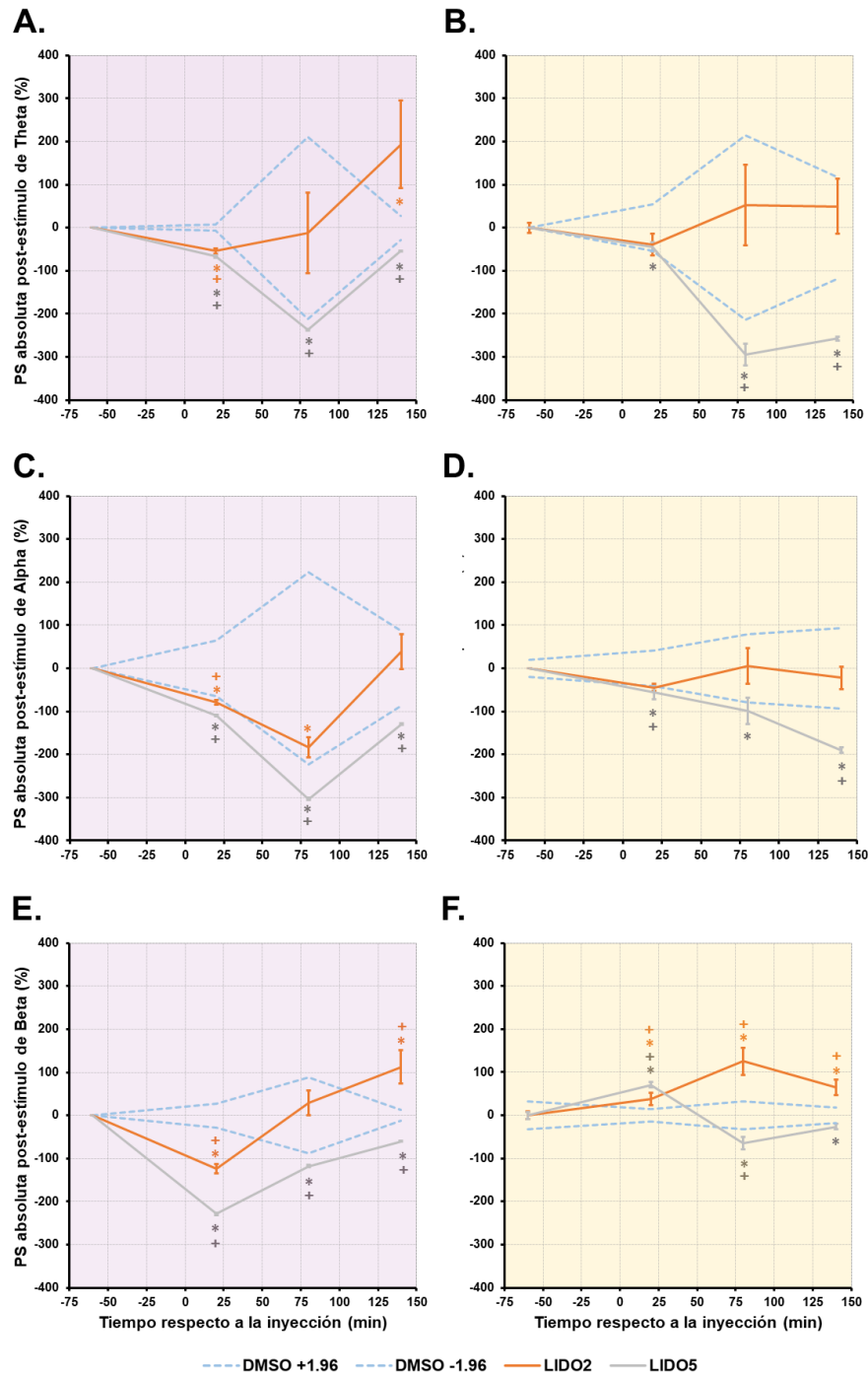


Figura 41. Variaciones en la PS absoluta luego de un estímulo en WPI de las bandas de frecuencia lentas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de theta (A), alpha (C) y beta (E). Cambios en vM1d de theta (B), alpha (D) y beta (F). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

A los 80 minutos luego de la inyección (Figura 44C) de LIDO2 en vM1i, a los 50 ms luego del estímulo se observa que en la misma corteza se produce una disminución de PS de las bandas de frecuencia lentas (theta, alpha y beta, con énfasis en theta), y más altas (gammas baja y alta), a excepción de un aumento entre los 25 y 30 Hz (parte de beta y gamma bajo). Por otro lado, a los 200 ms se evidencia un comportamiento similar, sin embargo, el aumento es principalmente en la banda gamma bajo, aproximadamente entre los 30-40 Hz. Por último, a los 400 ms, de igual manera hay una disminución pronunciada de las bandas lentas, mientras que las gammas baja y alta (especialmente entre los 32-50 Hz) aumentaron su potencia (Figura 44C).

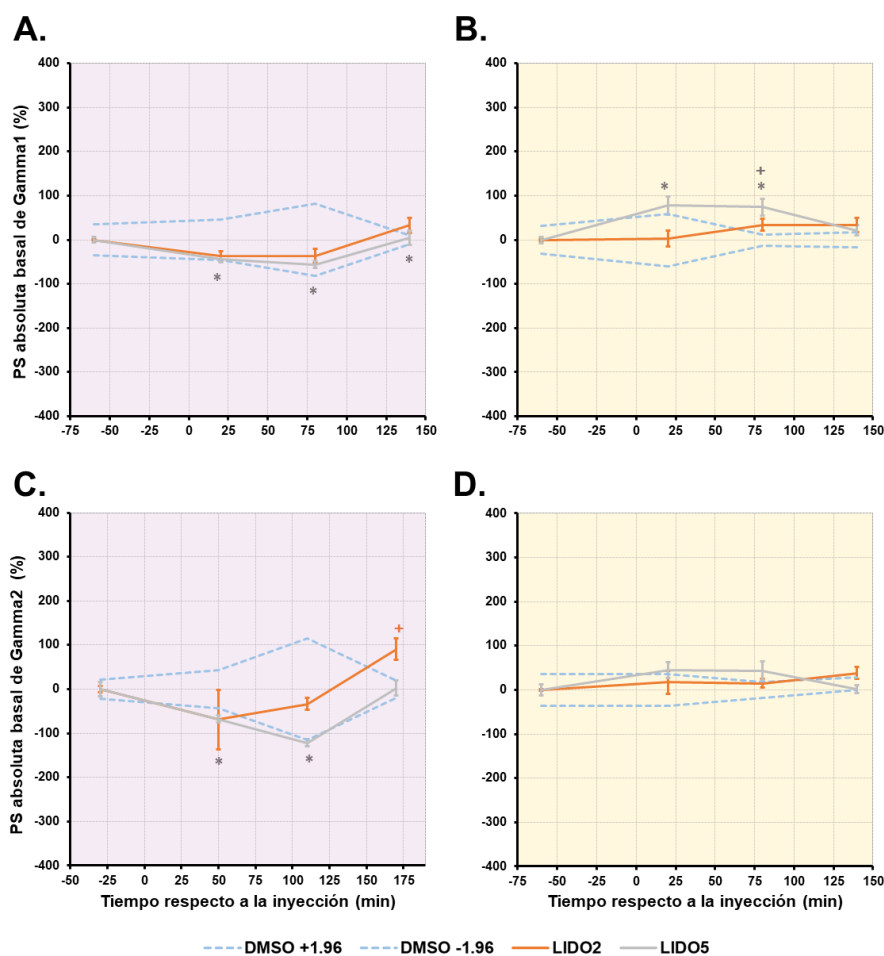


Figura 42. Variaciones en la PS absoluta basal de las bandas de frecuencia rápidas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de gamma baja (A) y gamma alta (C). Cambios en vM1d de gamma baja (B) y gamma alta (D). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

Finalmente, a los 140 minutos luego de la inyección de LIDO2 en vM1i, a los 50 ms post-estímulo en la corteza ipsilateral se observa que las frecuencias más lentas (4-8 Hz) y más altas (40-100 Hz) empiezan a regresar a su valor basal, mientras que de los 8-30 Hz (parte de theta, alpha, beta y parte de gamma bajo) se observa un aumento. A los 200 ms post-estímulo, se evidencia principalmente un aumento de los 8-100 Hz, con énfasis en las bandas alpha y gamma baja. Finalmente, a los 400 ms luego del estímulo, el aumento se produce especialmente en las bandas alpha, beta y gamma baja (Figura 44D).

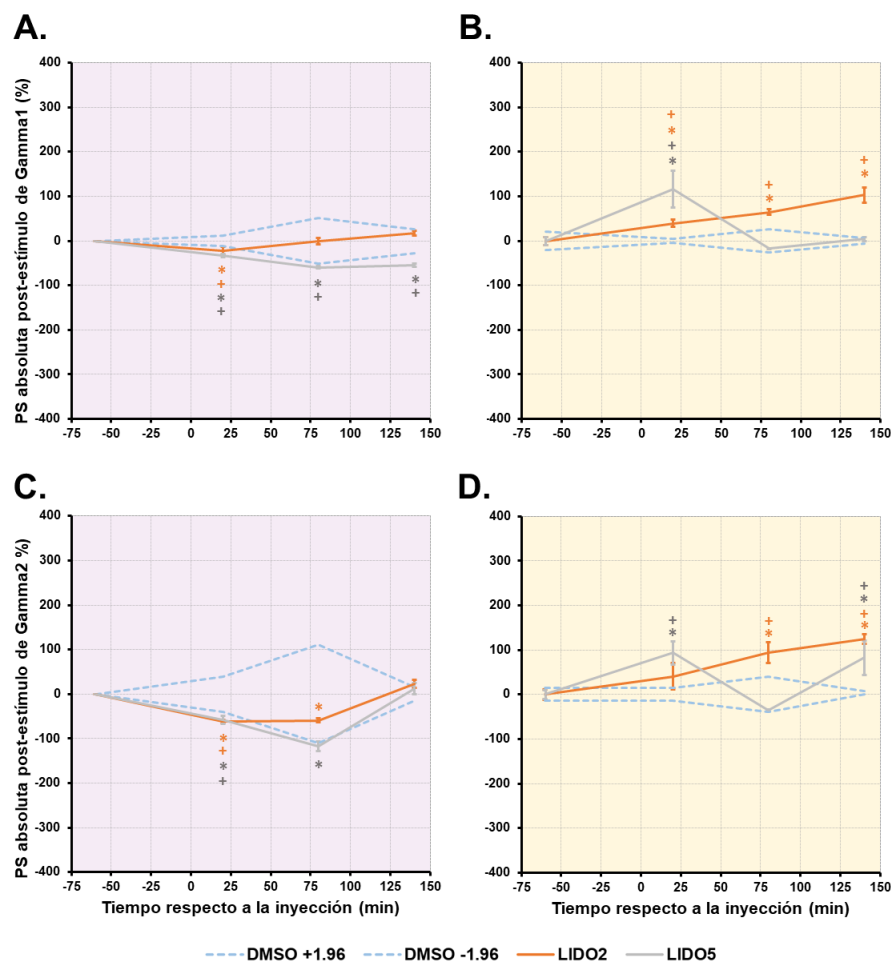


Figura 43. Variaciones en la PS absoluta luego de un estímulo en WPi de las bandas de frecuencia rápidas normalizada respecto a la preinyección y restando el efecto del DMSO. Cambios en vM1i de gamma baja (A) y gamma alta (C). Cambios en vM1d de gamma baja (B) y gamma alta (D). En naranja se representa LIDO2, en gris LIDO5 y en celeste el intervalo de confianza del DMSO. El fondo violeta corresponde a vM1i y el amarillo a vM1d. Abreviaturas: *, diferencia significativa respecto a la preinyección, $p < 0,05$. +, diferencia significativa respecto al DMSO, $p < 0,05$.

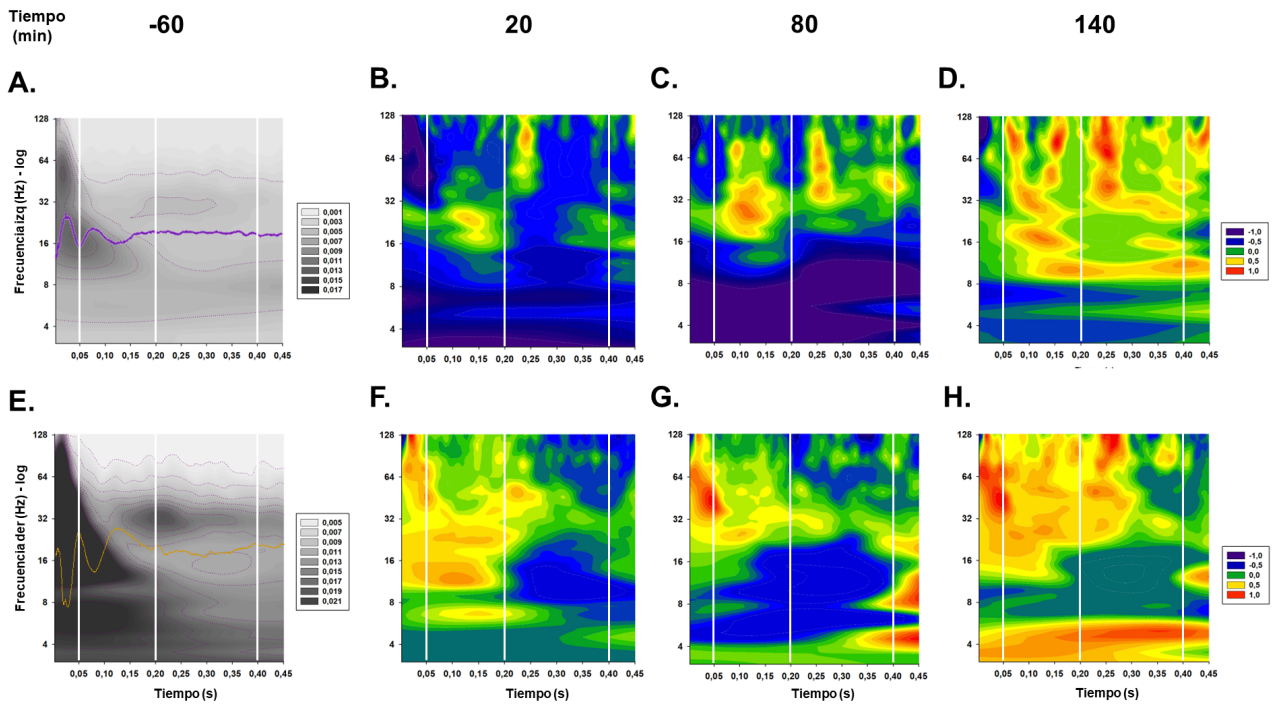


Figura 44. Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de LIDO2 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia normalizado neto para la actividad cerebral post-estímulo antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO2 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. En blanco líneas delimitando instantes de interés (50, 200 y 400 ms).

Ahora, al evaluar los cambios en vM1d luego de inyectar LIDO2 en vM1i, se evidencia que a los 20 minutos iniciales, tanto a los 50 como a los 200 ms posteriores al estímulo hay un aumento de las bandas theta (entre los 6-8 Hz), alpha, beta y gamma baja y alta. En cuanto a los 400 ms post-estímulo, se advierte principalmente una disminución entre los 7-10 Hz y un aumento en gamma baja (Figura 44F).

Posteriormente, a los 80 min luego de la inyección, a los 50 ms post-estímulo se evidencia principalmente un aumento de gamma baja y alta. A los 200 ms se evidencia una disminución de la potencia de las bandas theta, alpha y beta, mientras que en la de las bandas gamma baja y alta se presenta un aumento. Por último, a los 400 ms post-estímulo hay un aumento principalmente en las bandas theta, beta y gamma alta (Figura 44G).

Finalmente, a los 140 min posteriores a la inyección, a los 50 ms post-estímulo se advierte un aumento en la potencia de todas las bandas, especialmente de alpha, beta y gamma baja. A los 200 ms se observa un aumento de la potencia de theta, beta y gamma baja y alta. Y en cuanto a los 400 ms post-estímulo, hay principalmente un aumento en theta, beta y gamma

alta (Figura 44H).

En otro orden de ideas, también se analizaron los cambios en la potencia luego del estímulo de las diferentes bandas de frecuencia en función del tiempo al inyectar LIDO5 en vM1i. En primer lugar, al estudiar los cambios en la corteza ipsilateral, tanto a los 20 como a los 80 minutos post-inyección (Figuras 45B y 45C) se observa que en todos los instantes de interés hay una disminución de la potencia de virtualmente todas las bandas de frecuencia. Por otro lado, a pesar de que a los 140 min hay cierta recuperación, se mantiene igualmente una disminución generalizada (Figura 45D).

Por último, en cuanto a los cambios en vM1d, se evidencia que a los 20 min iniciales el comportamiento es similar a los que se observa con la inyección de LIDO2 (Figura 45F). Sin embargo, a los 80 y 140 min posteriores, se observa que, en todos los instantes de interés hay una disminución marcada de la potencia de las bandas de frecuencia lentas (theta, alpha y beta), mientras que las altas (gamma baja y alta) se mantienen aumentadas (Figuras 45G y 45H).

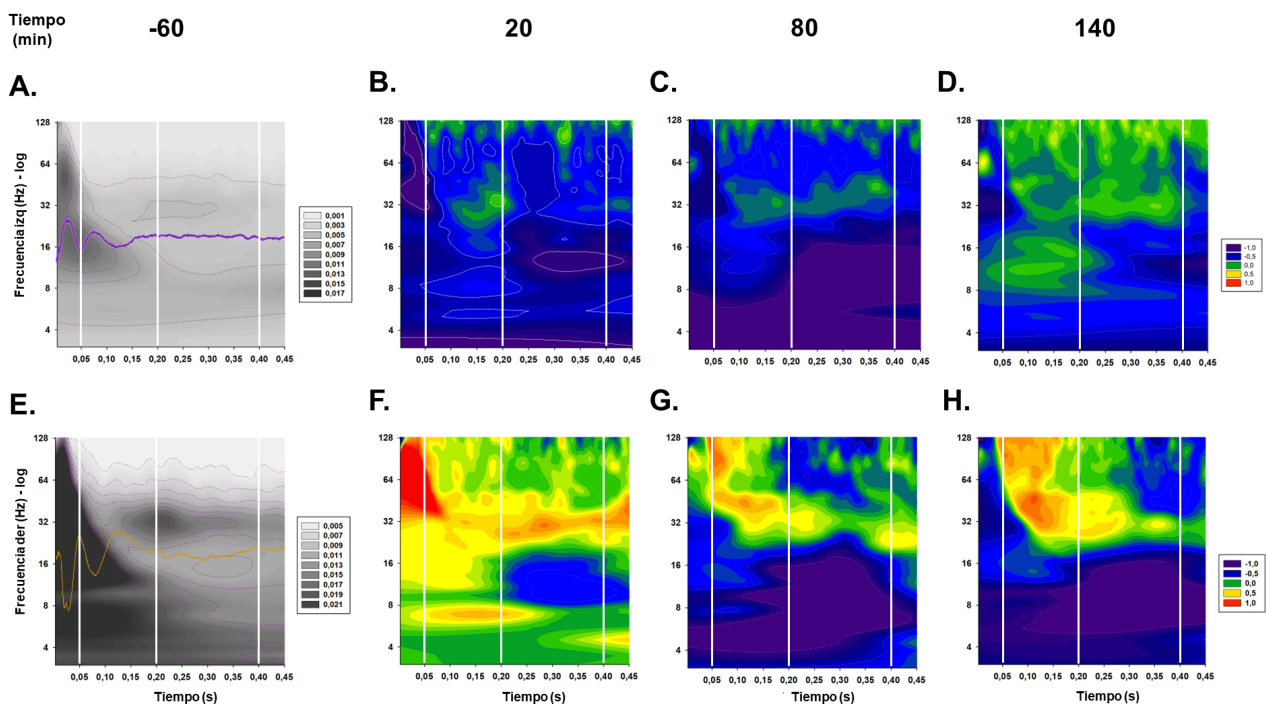


Figura 45. Cambios en la PS absoluta post-estímulo debido a la inyección de LIDO5 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia normalizado neto para la actividad cerebral post-estímulo antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO5 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (**A, B, C y D**) y contralateral (**E, F, G y H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO. En blanco líneas delimitando instantes de interés (50, 200 y 400 ms).

En otro contexto, también se realizaron análisis de tiempo-frecuencia para la PS basal. Estos

resultados muestran que, a pesar de que con el cálculo de la transformada rápida de Fourier no se observaron cambios significativos estadísticamente en las bandas lentas de alpha y beta en vM1i, la inyección de LIDO2 en esta corteza provoca una disminución generalizada de la PS basal de todas las frecuencias lentas a los 20 y 80 min post-inyección (Figura 46B y 47C) y un aumento de las bandas alpha y beta a los 140 min (Figura 46C). Para las bandas de frecuencia rápidas se observó un patrón similar.

Respecto a vM1d, la inyección de LIDO2 en vM1i muestra una tendencia a la disminución de la banda theta, mientras que las bandas alpha, beta y gamma baja y alta tienden a presentar brotes de aumento en todos los momentos evaluados (Figuras 46F-H).

Finalmente, con la inyección de LIDO5 en vM1i, ipsilateralmente se observa la tendencia generalizada a la disminución de la PS basal de todas las bandas de frecuencia en todos los instantes de tiempo evaluados (Figuras 47B-C). En vM1d, por otro lado, se observa un aumento transitorio de todas las bandas de frecuencia (Figura 47F), para posteriormente tender a la disminución (Figuras 47G y 47H).

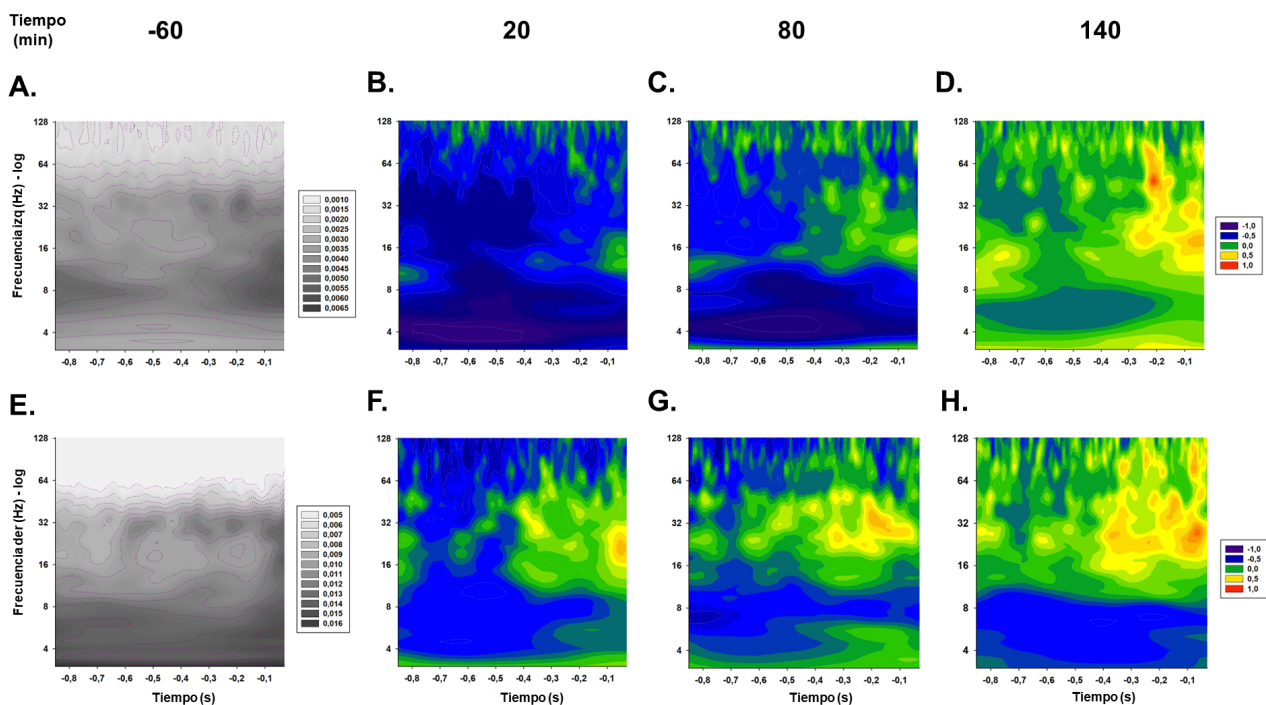


Figura 46. Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de LIDO2 en vM1i en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO2 en vM1i en la corteza ipsilateral a la inyección (A, B, C y D) y contralateral (E, F, G y H). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO.

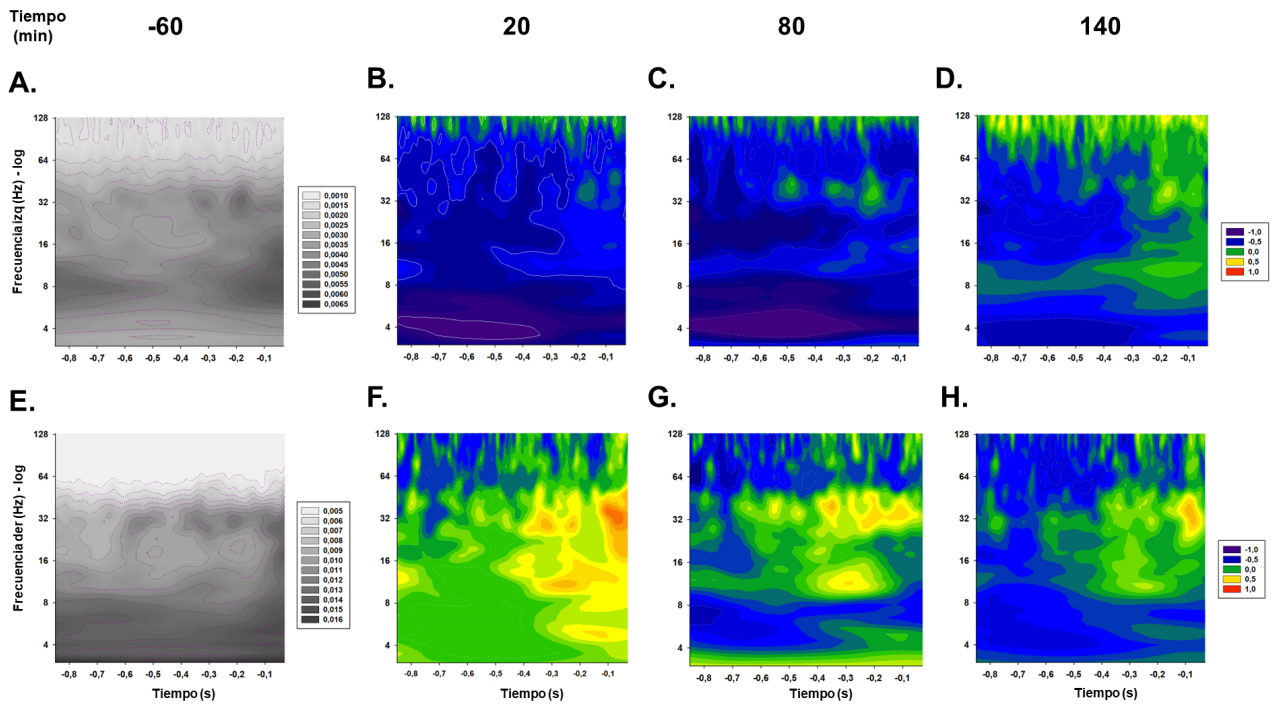


Figura 47. Cambios en la PS absoluta basal debido a la inyección de LIDO5 en vM1 en función del tiempo. Análisis tiempo-frecuencia para la actividad cerebral espontánea (basal) antes (-60 min) y después (20, 80 y 140 min) de la inyección de LIDO5 en vM1 en la corteza ipsilateral a la inyección (**A**, **B**, **C** y **D**) y contralateral (**E**, **F**, **G** y **H**). Los análisis después de la inyección fueron normalizados respecto a la preinyección y se les restó el efecto del DMSO.

7. Discusión

El sistema sensoriomotor de las vibrisas en ratas ha sido un modelo ampliamente utilizado para estudiar la integración sensorial y motora en mamíferos. Para las ratas, este órgano sensorial es de gran importancia ecológica debido a los entornos cerrados y oscuros en que estos animales desarrollan gran parte de su vida. La información obtenida por medio de las vibrisas es procesada a nivel central por estructuras tanto subcorticales como corticales, entre las cuales se encuentra la región de interés de la presente investigación: la corteza motora primaria de las vibrisas (vM1). [61, 62, 125]

Una de las características fundamentales para el buen funcionamiento del sistema de las vibrisas es poder procesar de manera integral la información sensorial y motora, ya que de esta integración depende la precisión y fiabilidad que le permite al animal relacionarse de manera efectiva con el entorno en el que se encuentra embebido [45, 83, 34]. En este sentido, vM1, a pesar de su nombre, no sólo se relaciona con la generación de comandos motores por medio de las neuronas de la capa 5 (L5) que proyectan por el tracto piramidal, sino que también procesa

información somatosensorial [46, 72]. Una de las vías involucradas en este proceso, y que fue de interés en este trabajo, es la paralemniscal, por medio de la cual vM1 recibe aferencias del núcleo talámico POm con información somatosensorial sin intermediación de cortezas somatosensoriales [61, 98, 2]. Otra vía de importancia es la vía comisural o callosal de vM1 hacia la corteza homotópica contralateral [62, 125]. Esta vía está asociada con la coordinación y sincronización del movimiento de las vibrisas en ambos lados del rostro [38, 55]. El presente trabajo investigó el papel de esta vía comisural en el procesamiento de la información somatosensorial en vM1, la cual proyecta desde neuronas con el soma en la capa 2/3 (L2/3) hasta neuronas ubicadas entre la L2/3 y L5 (superficial, L5a, y profunda, L5b) en vM1 contralateral [108, 125]. Además, las entradas de la vía paralemniscal llegan tanto a neuronas de L2/3 como de L5 [61, 62]. Esta organización respalda la elección de posicionar el quimioelectrodo en la corteza ipsilateral al estímulo (vM1i) a niveles de L2/3 y L5a, y el electrodo contralateral (vM1d) a nivel de L5 (Cuadro 1).

Para investigar el papel de las proyecciones comisurales en el procesamiento somatosensorial en vM1, se optó por emplear un anestésico local para inactivarlas, siendo la lidocaína la sustancia seleccionada por su capacidad para bloquear canales de sodio dependientes de voltaje [30]. Se prefirió la forma no cargada de la lidocaína, respaldada por evidencia que sugiere su mayor eficiencia en comparación con la forma cargada [123]. Dado que la lidocaína no cargada es más hidrofóbica, se empleó dimetil sulfóxido (DMSO) como solvente orgánico para su disolución, debido a su amplio uso en la investigación biológica [10], con el cual se hicieron dos soluciones de lidocaína: una al 2% (LIDO2) y otra al 5% (LIDO5). Sin embargo, al inyectar DMSO sin lidocaína en vM1i como control, se observaron cambios significativos en el circuito, revelando que este solvente no era inocuo. Este efecto inesperado podría deberse a dos razones: *i.* En ciertos casos, el volumen de una inyección intracortical puede afectar la actividad neuronal debido a oclusiones vasculares o alteraciones de la barrera hematoencefálica [80]. *ii.* El DMSO, a pesar de su consideración como vehículo universal, puede tener efectos en el funcionamiento celular. En cuanto a esto, aunque los mecanismos son desconocidos, hay evidencia de que el DMSO puede interactuar directamente con la membrana celular y afectar la estabilidad de algunas proteínas [102]. Adicionalmente, se ha observado que el DMSO aumenta las contracciones en el músculo liso de la vejiga de rata por medio de la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa, lo cual sugiere que puede llegar a afectar la neurotransmisión a nivel cerebral [107]. Además, en un estudio se encontró que el DMSO puede llegar a causar excitotoxicidad debido al aumento de la liberación de neurotransmisores [88]. Estos hallazgos indican que el DMSO puede no ser un solvente inocuo y puede causar efectos secundarios en el ambiente celular. Esto podría explicar el aumento en el tamaño de la respuesta tanto en vM1i como vM1d, así como los cambios en la organización del circuito y la actividad oscilatoria. Por lo tanto, los resultados de los grupos LIDO2 y LIDO5 se analizaron sustrayendo los del grupo DMSO para revelar el efecto neto de la lidocaína.

En términos generales, los resultados señalan que los efectos inducidos por la inyección de lidocaína en vM1i sobre el funcionamiento de vM1 ipsilateral y contralateral son sensibles a la concentración. La administración de LIDO2 en vM1i resultó en una disminución transitoria

de la respuesta cortical ipsilateral a los 20 minutos, mientras que en la corteza contralateral se observó un aumento que persistió desde los 80 hasta los 140 minutos después de la inyección. En contraste, con LIDO5 hubo una disminución sostenida en vM1i que se mantuvo hasta 140 min después de la administración, mientras que en vM1d se registró un aumento transitorio a los 20 minutos, seguido de una disminución continua desde los 80 hasta los 140 minutos. En lo que respecta a la organización del circuito, al emplear el protocolo de pulsos emparejados, se observaron patrones distintivos. Con un intervalo inter-estímulo (IIE) de 50 ms, se destacó predominantemente una defacilitación sostenida en el tiempo de la respuesta en las áreas vM1i y vM1d como resultado de la inyección de LIDO5 en vM1i. En contraste, la inyección de LIDO2 sólo indujo defacilitación en vM1d durante los primeros momentos después de la inyección. Por otro lado, con un IIE de 200 ms, la inyección de LIDO2 generó una defacilitación continua en el tiempo en vM1i, mientras que en vM1d sólo se observó una disminución en la etapa inicial postinyección. Finalmente, con un IIE de 400 ms, se destacaron principalmente alteraciones tardías después de la inyección de LIDO2 en vM1i: una defacilitación a los 155 minutos postinyección en la corteza ipsilateral y otra en el intervalo de los 95 a 155 minutos postinyección en la corteza contralateral. En cuanto a la actividad neuronal oscilatoria, se observó que la inyección tanto de LIDO2 como de LIDO5 en vM1i indujo cambios en la potencia espectral tanto de la actividad en bandas de frecuencia lentas (theta, alpha y beta) como en las rápidas (gamma baja y alta) en ambas cortezas. Estos cambios abarcaron tanto la potencia espectral de la actividad espontánea o basal, así como la de la actividad posterior a un estímulo en el parche de vibras izquierdo (WPi).

Ahora bien, a diferencia del paradigma clínico prevalente que postula la inhibición interhemisférica de las cortezas motoras, donde la activación de una corteza resulta en la inhibición de la corteza homotópica contralateral, existen estudios que indican que la comunicación interhemisférica entre estas cortezas a través de las fibras comisurales tendría un efecto facilitador del movimiento. Por ejemplo, Maggiolini *et al.* [87] observaron que al inyectar lidocaína en M1 de ratas, se incrementaba el umbral de estimulación en la corteza contralateral para inducir movimientos en el rostro y las extremidades ipsilaterales a la inyección. Esto sugiere que, en ciertos casos, las proyecciones comisurales pueden desempeñar una función de facilitación interhemisférica, al menos en la generación de movimientos. En humanos, también se ha visto que cuando se realizan movimientos unilateralmente de manera intencional, en lugar de experimentar una inhibición neta, se observa una facilitación neta de las vías neuronales que se proyectan hacia los músculos homólogos de la extremidad opuesta [21]. No obstante, estos descubrimientos se centran en la producción del movimiento, mientras que el conocimiento sobre el procesamiento de un estímulo somatosensorial en M1 es limitado. En 2021, una investigación llevada a cabo por Ramírez [113] en la Universidad Nacional de Colombia reveló que al inducir una potenciación a largo plazo en la vía comisural de vM1, se potenciaba la vía somatosensorial, sin embargo, no era claro si este cambio era heterosináptico u homosináptico. Este hallazgo sugiere que la vía comisural podría desempeñar un papel facilitador en el procesamiento de un estímulo somatosensorial.

En el presente estudio, al administrar LIDO2 en vM1i, se observó una disminución esperada y

transitoria de la respuesta en la corteza ipsilateral a la inyección, mientras que en la contralateral se evidenció un aumento sostenido en el tiempo. Este incremento que se observó hasta los 140 min postinyección con el análisis del área bajo la curva de las CI/O, no fue estadísticamente significativo en los primeros 20 min. No obstante, al examinar la R1 de los pulsos emparejados con IIE de 50 ms, se identificó un aumento significativo de la amplitud de la respuesta con la I75 a los 35 minutos ($\bar{x}=22.76$, $\sigma_m=4.02$, $p < 0,05$). Lo anterior sugiere que el aumento en la amplitud observado en vM1d comenzó en los momentos iniciales postinyección, pero se manifestó de manera significativa después de los 30 minutos, que teóricamente corresponde al tiempo de mayor eficiencia de la lidocaína [87]. Estos resultados indican que la inyección de LIDO2 en vM1i generó de alguna manera un aumento de la excitabilidad en vM1d, resultando en un potencial de mayor amplitud. En contraste, la inyección de LIDO5 en vM1i generó una disminución sostenida en el tiempo en vM1i, mientras que en vM1d, inicialmente, mostró un comportamiento similar a la LIDO2, pero en estadíos posteriores comenzó a disminuir de manera continua. Estas discrepancias en los resultados entre estos dos grupos podrían estar relacionadas con la menor concentración de LIDO2, lo que podría provocar un bloqueo menos extenso de fibras axonales. La cuestión que surge es si existe alguna preferencia de la lidocaína al bloquear los axones. Respecto a esto, aunque no se comprende completamente cuáles axones son los más afectados por la lidocaína, un estudio sugiere que ésta bloquea preferentemente las fibras mielinizadas pequeñas [51]. En la neocorteza, las fibras más pequeñas corresponden a los axones de las interneuronas inhibitoras (INs) [142] y los axones intracorticales de circuito local de las neuronas piramidales (PyrNs) [68, 138]. De éstas, tanto los axones intracorticales de PyrNs como los de las interneuronas, especialmente las parvalbúmina positivas (PV+), pueden estar mielinizados [139, 95, 130, 13]. Por otro lado, a pesar de que la mayoría de proyecciones comisurales son fibras excitadoras de las PyrNs corticofugales de L2/3 y L5a, se conoce que en la neocorteza aproximadamente un sexto de las neuronas son INs GABAérgicas, de las cuales se estima que entre el 1% y el 10% pueden proyectar a distintas regiones subcorticales y de la corteza [150, 118]. Algunas de éstas fibras, pertenecientes a las INs PV+ y péptido intestinal vasoactivo positivas (VIP+), proyectan comisuralmente [143, 94]. Ahora, entre todo el conjunto de fibras comisurales hay tanto no-mielinizadas como mielinizadas. De estas últimas, son las fibras inhibitoras las que tienen un diámetro menor [12].

En ese sentido, los axones más susceptibles a la lidocaína podrían ser los intracorticales de las PyrNs, los de las INs PV+ y los comisurales inhibitoros PV+ y VIP+. Por lo tanto, es probable que el efecto de LIDO2 haya sido más notable en estas fibras. En vM1i, la inactivación de estos axones podría haberse reflejado a nivel de circuito local en una reducción de la actividad de las INs PV+, VIP+ y somatostatina positivas (SOM+), debido al bloqueo de las fibras intracorticales de las PyrNs que, además de proyectar a otras PyrNs, establecen circuitos de retroalimentación con estas interneuronas [61, 143]. Esto habría resultado en una facilitación de las proyecciones excitadoras comisurales, debido a una disminución neta de la inhibición sobre las PyrNs. Lo anterior, sumado al bloqueo de las fibras inhibitoras callosales, habría conducido a un aumento neto de la excitabilidad en vM1d, lo que se traduciría en una amplitud significativamente mayor del potencial provocado por la estimulación del parche de vibras izquierdo. No obstante, la investigación sobre las proyecciones inhibitoras callosales

es relativamente reciente, y aún falta información crucial, como el tipo específico de neuronas hacia el cual se dirigen, ya que, en otras regiones corticales, se ha observado evidencia de que estas proyecciones pueden contribuir tanto a la formación de circuitos de desinhibición como de inhibición [143, 118]. Adicionalmente, valdría la pena hacer un análisis de los cambios en la amplitud para los diferentes componentes de la respuesta por separado, ya que cada uno estaría relacionándose con procesos distintos del cómputo de la información somatosensorial [99].

En cuanto a LIDO5, al tener una concentración más elevada, probablemente logró afectar de manera más extensa los axones de vM1i, provocando la inactivación de un mayor porcentaje de fibras callosales, incluyendo las excitadoras. En la corteza contralateral, esto resultó en un comportamiento inicial similar al provocado por la inyección de LIDO2, pero con una disminución continua de la amplitud de la respuesta posterior. Esto sugiere que, aunque existen fibras comisurales inhibitorias, todo el conjunto de las fibras callosales desempeña un papel neto de facilitación contralateral, en concordancia con los hallazgos de Ramírez [113].

En otro contexto, como se anticipaba en investigaciones previas [156, 152, 67], vM1 presentó una amplia capacidad de oscilación en diversas frecuencias. Éstas abarcaron las bandas theta (4-8 Hz), alfa (9-14 Hz), beta (15-25 Hz), gamma baja (26-59Hz) y gamma alta (61-100 Hz). Cada una de estas frecuencias está vinculada a aspectos específicos de la fisiología y organización cortical. Adicionalmente, aunque la evidencia específica para M1 es limitada, investigaciones en otras regiones corticales, como la corteza auditiva, han demostrado que las proyecciones callosales desempeñan un papel fundamental en la modulación de la actividad oscilatoria contralateral al agudizar la sintonización de frecuencia en la corteza del hemisferio opuesto, mejorando así la precisión en el procesamiento de estímulos auditivos, subrayando la influencia de las conexiones callosas en el procesamiento sensorial [127].

En particular, la corteza motora se vincula significativamente con la actividad oscilatoria en la banda beta, indicando funciones específicas en la atención y el control sensoriomotor [26, 3]. Además, destaca la coherencia de las oscilaciones beta con la actividad electromiográfica durante tareas que demandan un agarre preciso. Esta relación se vincula con un incremento en la excitabilidad corticoespinal, sugiriendo su posible origen en la capa 5 *in vivo* [120, 42, 64]. Otros estudios plantean que esta banda de frecuencia se genera no sólo a través de la actividad de las neuronas piramidales de L5, sino también de L2/3 [126]. No obstante, se evidencia que la generación de oscilaciones en esta banda de frecuencia también está relacionada con la actividad de interneuronas GABAérgicas de disparo lento, como las INs SOM+ [159, 24].

En este estudio, se observó que la inyección de LIDO2 en vM1i afectó principalmente la potencia de la banda beta durante el procesamiento de estímulos somatosensoriales, en la que se evidenciaron variaciones significativas tanto en vM1i como en vM1d. Inicialmente, se identificó una disminución transitoria en vM1i, posiblemente atribuible al impacto de LIDO2 en los axones intracorticales de PyrNs. Esta disminución podría haber afectado la transmisión sináptica desde las capas más superficiales hasta las más profundas, donde se encuentran las neuronas de proyección corticoespinal [62, 61] relacionadas con las oscilaciones beta, según se ha propuesto en estudios anteriores. Además, el bloqueo de estos axones también pudo haber producido una

disminución en la actividad de las INs SOM+, presentes tanto en L2/3 como en L5 [148], y relacionadas con la actividad en la banda beta. A pesar de esta disminución transitoria inicial, se observó un aumento significativo de la potencia espectral de beta 140 minutos después de la inyección, lo que sugiere posibles mecanismos de adaptación del circuito que derivaron en un efecto rebote.

Por otro lado, en vM1d se registró un aumento sostenido en el tiempo de la potencia espectral post-estímulo de la banda beta, lo cual concuerda con el aumento de la amplitud del potencial provocado. Hay evidencia que respalda que los componentes P0 y N1 de esta respuesta se relacionan con entradas sinápticas excitadoras de circuito local activadas después de un estímulo somatosensorial [99, 62, 61]. Dado que la inyección en vM1i resultó en un aumento de la excitabilidad de vM1d, se infiere que esto fortaleció las entradas locales excitadoras relacionadas con estos componentes y los circuitos de retroalimentación con INs SOM+ asociados, lo que contribuyó al incremento de la potencia espectral de la banda beta y la excitabilidad de las proyecciones corticoespinales.

En relación con la inyección de LIDO5 en vM1i, se observaron cambios en ambas cortezas tanto en la potencia espectral espontánea o basal como después de un estímulo en WPi. En cuanto a la potencia espectral basal, se evidenció una disminución sostenida en el tiempo en vM1i, presumiblemente debido al bloqueo generalizado de LIDO5 en los axones de circuito local, tanto de PyrNs como de INs. En contraste, la potencia espectral basal de vM1d mostró un aumento transitorio que podría atribuirse al incremento inicial de la excitabilidad de vM1d. Por otro lado, la potencia espectral después de un estímulo en WPi presentó una disminución sostenida en el tiempo en vM1i, probablemente por razones similares a las sugeridas para la potencia espectral basal. En vM1d, sin embargo, se registró un aumento sólo a los 20 minutos, lo cual concuerda con el comportamiento similar de LIDO5 con LIDO2 en el momento inicial posterior a la inyección, seguido de una disminución coherente con la reducción de la amplitud de la respuesta en vM1d.

En una perspectiva adicional, se ha observado que M1 presenta un circuito distintivo capaz de generar y sintonizar oscilaciones en el rango de 7-14 Hz, abarcando la parte alta de la banda theta y toda la banda alpha. Este circuito implica la sincronización de la actividad de las neuronas piramidales de la capa 5 (PyrNs) en la corteza motora primaria sin dependencia de interneuronas GABAérgicas, y muestra relevancia funcional, especialmente en el contexto del movimiento activo de las vibras durante el comportamiento exploratorio de los roedores [22, 78]. Adicionalmente, investigaciones previas han señalado que, en humanos, las oscilaciones coordinadas en la frecuencia alpha y beta en esta misma región cortical desempeñan un papel crucial en el mantenimiento de contracciones estables en los músculos de las extremidades del lado opuesto [48].

Al realizar la inyección de LIDO2 en vM1i, se observaron cambios significativos exclusivamente en la potencia espectral de alpha posterior al estímulo. Inicialmente, se detectó una disminución transitoria en la corteza ipsilateral, sugiriendo un posible bloqueo de las entradas excitadoras locales a las neuronas piramidales de la capa 5. En contraste, en vM1d no se evidenciaron

cambios significativos. Respecto a esto, es importante tener en cuenta que al calcular la potencia espectral mediante la transformada rápida de Fourier, se asume que la señal no varía en el tiempo. Sin embargo, al analizar los cambios en las potencias de distintas bandas a lo largo del tiempo, se observó que la potencia de la banda alpha experimentó tanto aumentos como disminuciones en diferentes momentos de la respuesta provocada.

En términos generales, la potencia de la banda alpha aumentaba al inicio de la respuesta, disminuía aproximadamente a los 175 ms y se mantenía así hasta los 400 ms, momento en el cual regresaba a su estado basal o experimentaba un nuevo aumento. Estos aumentos, presumiblemente, podrían asociarse al previamente mencionado aumento de la excitabilidad en vM1d. Por otra parte, es relevante destacar que la disminución en la banda alpha ocurrió casi simultáneamente con un aumento en la potencia de la banda gamma baja. Esta última está vinculada, en primer lugar, con un incremento en la inhibición de las PyrNs debido a la activación de interneuronas PV+ [47]. Además, existe evidencia que indica una correlación negativa entre la banda gamma baja y la alpha, al menos en la corteza visual de primates no humanos y humanos [124, 15]. Esto podría dar cuenta del hecho de que, a pesar del aumento en la excitabilidad de vM1d, se evidencia una notoria disminución en esa ventana de tiempo de dicha banda de frecuencia.

Con la inyección de LIDO5 en vM1i, se observaron cambios tanto en la potencia espectral (PS) basal como post-estímulo de alpha. En relación con vM1i, aunque la PS basal no mostró cambios estadísticamente significativos, se evidenció una tendencia a la disminución. En contraste, en vM1d se registró un aumento transitorio, posiblemente atribuible al incremento inicial de la excitabilidad en esta región cortical. En lo que respecta a la PS post-estímulo, se observó una disminución sostenida en el tiempo en vM1i, presumiblemente debido al bloqueo extenso provocado por LIDO5. En vM1d, por otra parte, se registró un comportamiento inicial similar al observado con la inyección de LIDO2, ya que los análisis de tiempo-frecuencia revelaron patrones similares. Sin embargo, en estadíos posteriores se evidenció una disminución sostenida, posiblemente debido a la disminución en la excitabilidad de esta corteza.

Por otro lado, se ha establecido que las bandas gamma baja y alta están principalmente vinculadas a la actividad de las interneuronas PV+ [47, 129, 20]. Asimismo, investigaciones indican que las bandas gamma podrían potenciar el procesamiento motor, sugiriendo el posible papel de las oscilaciones gamma en el rendimiento y control motor [75, 3]. De igual manera, en humanos, se ha observado que estas bandas están estrechamente relacionada con el procesamiento sensorial en cortezas prefrontales y parietales [43, 53, 135]. Adicionalmente, la evidencia sugiere que la generación de gamma baja y alta involucra actividad tanto de L2/3 como de L5, que son capas en las que hay presencia de INs PV+ [67, 148]

La inyección de tanto LIDO2 como LIDO5 reveló cambios significativos principalmente en la potencia espectral posterior al estímulo en WPi de ambas bandas gamma, consistente con el hecho de que estas bandas se asocian con el procesamiento de información tanto motora como sensorial. Al administrar LIDO2 en vM1i, se observó una disminución transitoria de la PS en las bandas gamma baja y alta en la corteza ipsilateral, posiblemente debido a la afectación de

los axones de las interneuronas PV+. En contraste, en vM1d se evidenció un aumento sostenido en ambas bandas. Este aumento podría atribuirse al incremento de la actividad de las PyrNs de L5, lo que, a su vez, aumentaría las entradas excitadoras en las interneuronas PV+ debido a circuitos locales de retroalimentación. Alternativamente, este aumento podría vincularse al mismo incremento de la actividad de las entradas excitadoras callosales, que podrían proyectarse hacia dichas interneuronas, formando circuitos de proalimentación [82, 143, 21].

En relación con LIDO5, se observó una disminución sostenida en el tiempo de la banda gamma baja y una disminución transitoria en la gamma alta en vM1i, posiblemente atribuible al bloqueo generalizado de los axones, especialmente los de las interneuronas PV+. En la corteza contralateral, se notó un aumento inicial en la PS de ambas bandas, presumiblemente por razones similares a las observadas con LIDO2, seguido aparentemente por un retorno a niveles basales. Sin embargo, los análisis de tiempo-frecuencia indican un aumento en la gamma baja en algunos momentos de la respuesta. Este incremento podría estar relacionado con el hecho de que las proyecciones comisurales también alcanzan a interneuronas VIP+ en L2/3 [148, 82]. Estas interneuronas suelen formar circuitos de desinhibición local [143] y se ha visto que inhiben tanto a INs SOM+ como PV+ [111]. Por lo tanto, al estar desfacilitadas debido a la disminución de la actividad de las proyecciones comisurales excitadoras, podrían disminuir la inhibición sobre las interneuronas PV+, lo que provocaría los aumentos observados en la banda gamma baja. Adicionalmente, evidencia reciente sugiere que las INs VIP+ estarían involucradas en la generación de estas oscilaciones [133, 5]. Sin embargo, se requiere una investigación más extensa para comprender completamente estos fenómenos.

En otro estudio, se destaca la presencia de actividad frontal continua en la banda de 7-8.5 Hz durante la fase de retención. Este hallazgo indica que las oscilaciones theta están vinculadas a los procesos de memoria de trabajo, sugiriendo una conexión entre las oscilaciones theta en la corteza motora y funciones cognitivas como la memoria y la atención [71]. Además, se ha relacionado a la actividad theta cortical con el aprendizaje motor y la actividad theta del hipocampo [144, 106, 73]. Asimismo, la investigación realizada por Wendiggensen *et al.* [147] destaca la interacción entre las bandas alfa y theta en la corteza occipitotemporal derecha, la zona motora suplementaria (AMS) y áreas frontales superiores. Este hallazgo sugiere que la generación de oscilaciones theta en la corteza motora podría implicar actividad neural coordinada en diversas regiones cerebrales. Además, a pesar de que se ha visto relación entre la generación de la banda theta alta (7-8 Hz) con la actividad de PyrNs en L5 [22], se ha encontrado que la generación de theta está también estrechamente relacionada con la actividad de L2/3 de la corteza motora [67].

En el curso de esta investigación, se identificó que la administración de LIDO2 en vM1i generó una marcada disminución en la PS basal de la banda theta sólo en la corteza ipsilateral, la cual revirtió a los 140 minutos. Este fenómeno puede atribuirse al efecto más notable en las neuronas de la capa L2/3 y L5a, que fueron las capas en las que se posicionó el quimioelectrodo. En relación con la PS post-estímulo, se observó principalmente una disminución transitoria en vM1i, posiblemente relacionada con las mismas causas que afectaron la PS basal. En contraste, en vM1d no se registraron cambios significativos en la potencia espectral absoluta al realizar

la transformada rápida de Fourier; sin embargo, al examinar los análisis de tiempo-frecuencia, se identificó un patrón similar al observado en la banda alpha, especialmente en las frecuencias altas de theta (7-8 Hz). Este patrón podría estar vinculado a la relación previamente documentada entre estas dos bandas en estudios anteriores [22, 147]. No obstante, se requieren estudios adicionales para comprender estos fenómenos, iniciando con el análisis separado de las frecuencias altas y bajas de la banda theta.

En lo que respecta a la inyección de LIDO5 en vM1i, se observó una reducción en la potencia espectral basal, similar a la ocasionada por la inyección de LIDO2 en la corteza ipsilateral, presumiblemente debido a las mismas razones. En cuanto a la PS posterior al estímulo en WPi, se registró una disminución continua en el tiempo en vM1i, posiblemente relacionada con los mismos factores mencionados anteriormente. En contraste, en vM1d se manifestó un comportamiento inicial similar al provocado por LIDO2, especialmente evidente en el patrón similar del análisis tiempo-frecuencia. Sin embargo, en las etapas posteriores se observó una disminución, probablemente atribuible a la reducción de la excitabilidad de esta corteza debido al bloqueo extenso de las fibras comisurales.

Los resultados previos acerca de la potencia espectral en diversas bandas de frecuencia subrayan la importancia de la comunicación entre las cortezas motoras primarias de ambos hemisferios en la actividad oscilatoria de estas áreas. Estos hallazgos sugieren que estas proyecciones callosales juegan un papel crucial en la sintonización de M1 a diferentes bandas de frecuencia, lo cual, según estudios mencionados anteriormente, impacta en el procesamiento sensoriomotor y en procesos cognitivos como la atención, coordinación, memoria y aprendizaje motores. Comprender cómo las conexiones interhemisféricas modulan las oscilaciones neuronales, su interrelación y su conexión con procesos cognitivos es un campo extenso que amerita seguir siendo explorado. Por ejemplo, el acoplamiento entre frecuencias lentas como theta y rápidas como gamma baja y alta se ha asociado con el comportamiento y la coordinación motora [67]. Asimismo, investigaciones han evidenciado la existencia de acoplamiento fase-amplitud entre las propias bandas gamma baja y alta en las cortezas prefrontales humanas, siendo este fenómeno modulado por actividades motoras y lingüísticas [101]. Por lo anterior, resultaría de gran utilidad llevar a cabo un análisis de las modificaciones en el acoplamiento fase-amplitud debido a la inactivación de las proyecciones comisurales, abordando tanto las interacciones entre las frecuencias gamma y las ondas más lentas, así como la dinámica específica dentro de las dos bandas gamma. Adicionalmente, dada la relación entre la alteración de la actividad oscilatoria de M1 con el envejecimiento [155, 154] y diversos trastornos, como los del espectro autista, del lenguaje y la epilepsia [4, 33, 66, 17], persistir en la búsqueda de la comprensión de los mecanismos que generan y modulan estas oscilaciones, incluyendo los que se relacionan con la comunicación interhemisférica, es de gran relevancia en la actualidad.

Por último, con el objetivo de profundizar en la comprensión de la organización del circuito, se implementó un protocolo de estimulación somatosensorial mediante pulsos emparejados. Aunque en estudios previos se ha empleado este protocolo para investigar mecanismos excitadores e inhibidores, se ha centrado principalmente en la estimulación magnética transcraneal de la corteza [104, 140, 131, 60, 93, 115]. En el contexto de la corteza motora, el equilibrio entre la

excitación y la inhibición es crucial para regular la excitabilidad cortical y la función motora. Estudios han demostrado que la excitabilidad de ésta está influenciada por el equilibrio entre la excitación y la inhibición, y las alteraciones en este equilibrio se han relacionado con condiciones como la epilepsia y la enfermedad de Parkinson [54, 160]. Además, se ha observado que intervenciones como la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal de corriente continua pueden modular el equilibrio entre la excitación y la inhibición en la corteza motora, resaltando su importancia en el control motor, el dolor crónico y la plasticidad [151, 161, 84]. Sin embargo, la evidencia acerca del procesamiento de dos estímulos somatosensoriales consecutivos en vM1 es limitada.

Dentro de esta investigación, se implementó un protocolo de pulsos emparejados para estimular el parche de vibras izquierdo (WPI), variando los intervalos entre estímulos (IIE) en tres modalidades: 50 ms, 200 ms y 400 ms. Lo anterior con el propósito de analizar los mecanismos y organización del circuito local, involucrando tanto neuronas excitadoras como inhibitoras. En primer lugar, antes de la administración del tratamiento, se evidenció una desfacilitación de la respuesta con todos los intervalos, lo que apunta hacia una posible activación de interneuronas inhibitoras. Adicionalmente, se observaron variaciones en la potencia espectral de las bandas de frecuencia lentas y rápidas a lo largo del tiempo, lo que indica una relación con los componentes de la respuesta. En vM1i, se observó que P0 se asoció principalmente con una prevalencia en la banda de 8-64 Hz, mientras que N1 mostró un predominio en las frecuencias de 8-32 Hz. En el caso de vM1d, durante N1 se destacó una predominancia en la banda de 4-64 Hz, y en P1 se evidenció una mayor presencia en la banda de 4-46 Hz.

Teniendo esto en cuenta, con el IIE de 50 ms, el segundo pulso se aplicó durante la ocurrencia del componente N1 en vM1i y durante P1 en vM1d. En relación con las frecuencias lentas, previamente se ha resaltado la asociación de la banda beta con la activación de interneuronas GABAérgicas SOM+. Por otro lado, las frecuencias rápidas, como se ha mencionado anteriormente, están relacionadas con la activación de interneuronas PV+. De esta manera, la desfacilitación de la respuesta observada podría estar vinculada con la activación de estas interneuronas. Además, la evidencia sugiere que el componente P1 en vM1d se asocia con una fuente de corriente, indicando posiblemente una entrada de iones de cloro [99]. Este hallazgo refuerza la hipótesis mencionada. Cabe destacar que el análisis de densidad de corriente para la respuesta en la corteza ipsilateral al estímulo aún está pendiente.

En cuanto al IIE de 200 ms, de manera general, se observó que en vM1i se relaciona con el final de una deflexión negativa posterior a N1 (N2), mientras que en vM1d se relaciona con el final de una segunda deflexión positiva (P2). Durante esta ventana de tiempo de las respuestas en ambas cortezas, se evidencia principalmente una predominancia de las bandas theta y gamma baja, la cual se extiende, aunque en menor medida, hasta los 400 ms, que es el otro IIE utilizado. Estos hallazgos sugieren que la desfacilitación de la respuesta observada con dichos intervalos podría estar relacionada con la activación de interneuronas PV+. Se requerirá realizar análisis posteriores de densidad de corriente para corroborar la presencia de fuentes de corriente que indiquen la activación de estas neuronas en esos momentos específicos.

Ahora bien, para el IIE 50 ms, la inyección de lidocaína en vM1i tuvo distintos efectos en cada uno de estos mecanismos. En primer lugar, la administración de LIDO2 provocó principalmente una desfacilitación más pronunciada en vM1d durante los momentos iniciales. Al estudiar el análisis T-F, se observa un aumento en las frecuencias tanto lentas, asociadas con la activación excitadora (alpha y beta), como rápidas, relacionadas con la activación inhibidora (gamma baja y alta). Al analizar los cambios en ambas respuestas, se constata que los resultados anteriores son coherentes, ya que la primera respuesta aumentó en tamaño ($\bar{x}=22.76$, $\sigma_m=4.02$, $p < 0,05$), posiblemente debido al incremento de la actividad excitadora, mientras que la segunda mostró una disminución ($\bar{x}=-18.46$, $\sigma_m=5.06$, $p < 0,05$), atribuible probablemente a un aumento de la activación de las interneuronas inhibitoras durante el componente P1.

En cambio, la inyección de LIDO5 indujo un incremento en la desfacilitación tanto en la corteza ipsilateral como en la contralateral a la inyección. Aunque el patrón inicial se asemeja al observado con LIDO2 en ambas cortezas, con el tiempo se destacan diferencias en los análisis T-F. En vM1i, se evidencia una desfacilitación más pronunciada debido a una disminución en ambas respuestas. Este efecto podría atribuirse a la afectación general de las conexiones locales resultante del bloqueo extenso de LIDO5. Por otro lado, en vM1d, como se mencionó anteriormente, se observó un comportamiento inicial similar al de L2, probablemente por las mismas razones. Sin embargo, entre los 95 y 155 minutos, la disminución persistió y, al analizar la frecuencia en el tiempo, se observa una prevalencia de las bandas rápidas y una marcada disminución de las bandas lentas en esos dos momentos. Este fenómeno puede vincularse, como se discutió anteriormente, con la pérdida de las entradas excitadoras callosales a las interneuronas VIP+, resultando en una liberación de las interneuronas PV+ y favoreciendo la generación de estas oscilaciones rápidas.

Por otro lado, con un IIE de 200 ms, sólo se observaron cambios significativos con la inyección de LIDO2. Esto podría deberse a que, con la LIDO5, ambas respuestas disminuyeron en proporciones similares y los mecanismos locales subyacentes se vieron más afectados que con el bloqueo parcial de LIDO2, lo que resultó en la ausencia de cambios en la tasa de ambas respuestas. En contraste, con LIDO2, ipsilateralmente se notó un aumento sostenido en el tiempo de la desfacilitación, que, al analizar los resultados de los análisis T-F, probablemente estuvo relacionado una afectación de la actividad de neuronas excitadoras, debido a que se observó una disminución de la potencia espectral de bandas de frecuencia lentas, principalmente de la banda theta. Por otro lado, en la corteza contralateral se observó una mayor desfacilitación en los momentos iniciales, probablemente debido al aumento de la activación de interneuronas tanto SOM+ como PV+, ya que se evidenció que en dicho instante se produjo un aumento tanto de gamma como de beta.

En relación con el IIE de 400 ms, al igual que en el caso anterior, con la inyección de LIDO5 no se observaron cambios significativos en la tasa de ambas respuestas, posiblemente debido a razones similares. Contrariamente, con la inyección de LIDO2 se evidenciaron incrementos en la desfacilitación, especialmente en las etapas más posteriores a la inyección. En vM1i, se observó un aumento significativo de la desfacilitación sólo a los 155 minutos, momento en el cual se registró un aumento las bandas de frecuencia gamma baja y beta. Este aumento sugiere

una posible activación de las interneuronas SOM+ y PV+ durante las fases más tardías del procesamiento del estímulo somatosensorial aplicado. En cuanto a vM1d, el incremento en la desfacilitación se manifestó después de los 95 minutos, coincidiendo con un aumento sostenido de R1 (a los 95 min: $\bar{x}=49.51$, $\sigma_m=6.88$, $p < 0,05$, y a los 155 min: $\bar{x}=32.89$, $\sigma_m=2.30$, $p < 0,05$) y un aumento de la potencia espectral de beta. Esto también sugiere la posible participación de las interneuronas mencionadas anteriormente en el procesamiento más tardío del estímulo en la corteza contralateral. Sin embargo, la organización y los mecanismos específicos involucrados en este microcircuito cortical durante las fases más tardías de la respuesta aún requieren de una mayor investigación.

Para finalizar, de acuerdo a todos los hallazgos de la presente investigación, se plantearon dos modelos explicativos sobre lo que el bloqueo parcial o extenso de las proyecciones comisurales revela sobre la función de éstas en la fisiología del procesamiento de información somatosensorial en vM1.

En primer lugar, la inyección de lidocaína al 2% en vM1i tuvo un efecto parcial (Figura 48), presumiblemente impactando más a los axones intracorticales de PyrNs, afectando tanto la activación de otras PyrNs más profundas como la actividad de las interneuronas PV+, SOM+ y VIP+. Además, es probable que también haya afectado directamente a los axones de las INs PV+ y a las proyecciones inhibitoras callosales PV+ y VIP+. Estos efectos, presumiblemente, condujeron a una liberación de las proyecciones callosales excitadoras y una disminución de la inhibición comisural, resultando en un aumento de la excitabilidad contralateral. A su vez, esto provocaría una mayor activación posterior de INs SOM+ y PV+. Estos eventos se reflejarían en los resultados discutidos previamente en relación con los cambios en la amplitud, actividad oscilatoria y organización del microcircuito.

Por otro lado, la inyección de la lidocaína al 5% (Figura 49) posiblemente indujo un bloqueo más generalizado de los axones en la corteza ipsilateral a la inyección, afectando tanto a las proyecciones comisurales inhibitoras como excitadoras. Esto resultó en una desfacilitación neta del procesamiento somatosensorial de la corteza contralateral, respaldando la evidencia sobre el papel facilitador de la comunicación interhemisférica entre las cortezas motoras. Esta desfacilitación se manifestó en la disminución de la actividad de las neuronas piramidales y las interneuronas PV+ y SOM+, especialmente en la capa 5, donde estas proyecciones tienen una presencia más marcada. Lo anterior se reflejó en los cambios en el procesamiento somatosensorial discutidos previamente. Además, es probable que haya impactado también en la actividad de las interneuronas VIP+ en L2/3, ya que al recibir menos entradas excitadoras, se reduciría la inhibición sobre otras interneuronas, alterando el equilibrio entre excitación e inhibición y la actividad oscilatoria de la corteza.

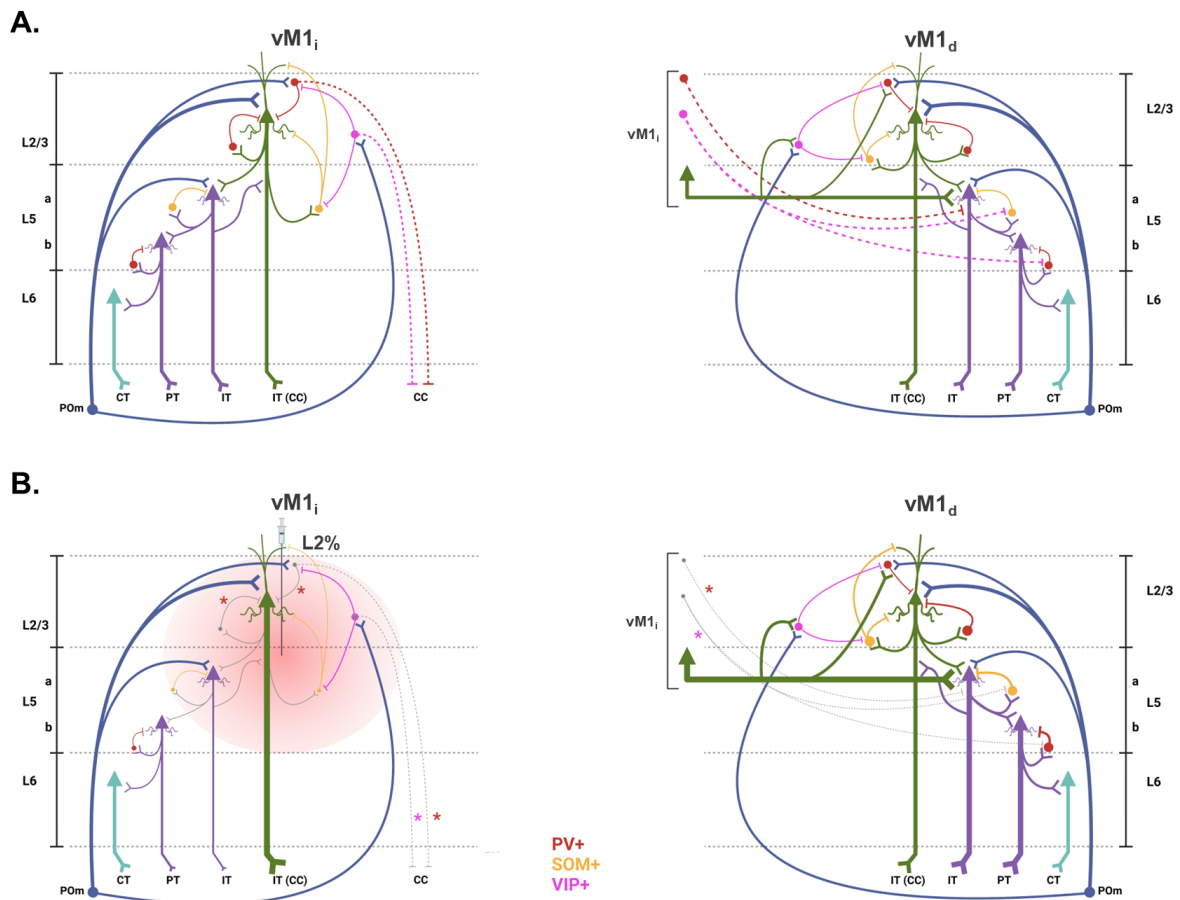


Figura 48. Modelo explicativo propuesto para LIDO2. **A.** Esquema del circuito en ausencia de tratamiento. **B.** En gris de ilustran los axones afectados directamente por la lidocaína en vM1i. Los axones afectados directa o indirectamente presentan un mayor o menor grosor de su axón dependiendo del posible efecto. En azul oscuro las proyecciones talamocorticales, en verde las PyrNs comisurales, en violeta las intertelencefálicas de L5a y las del tracto piramidal de L5b y en cian las corticotálamicas.

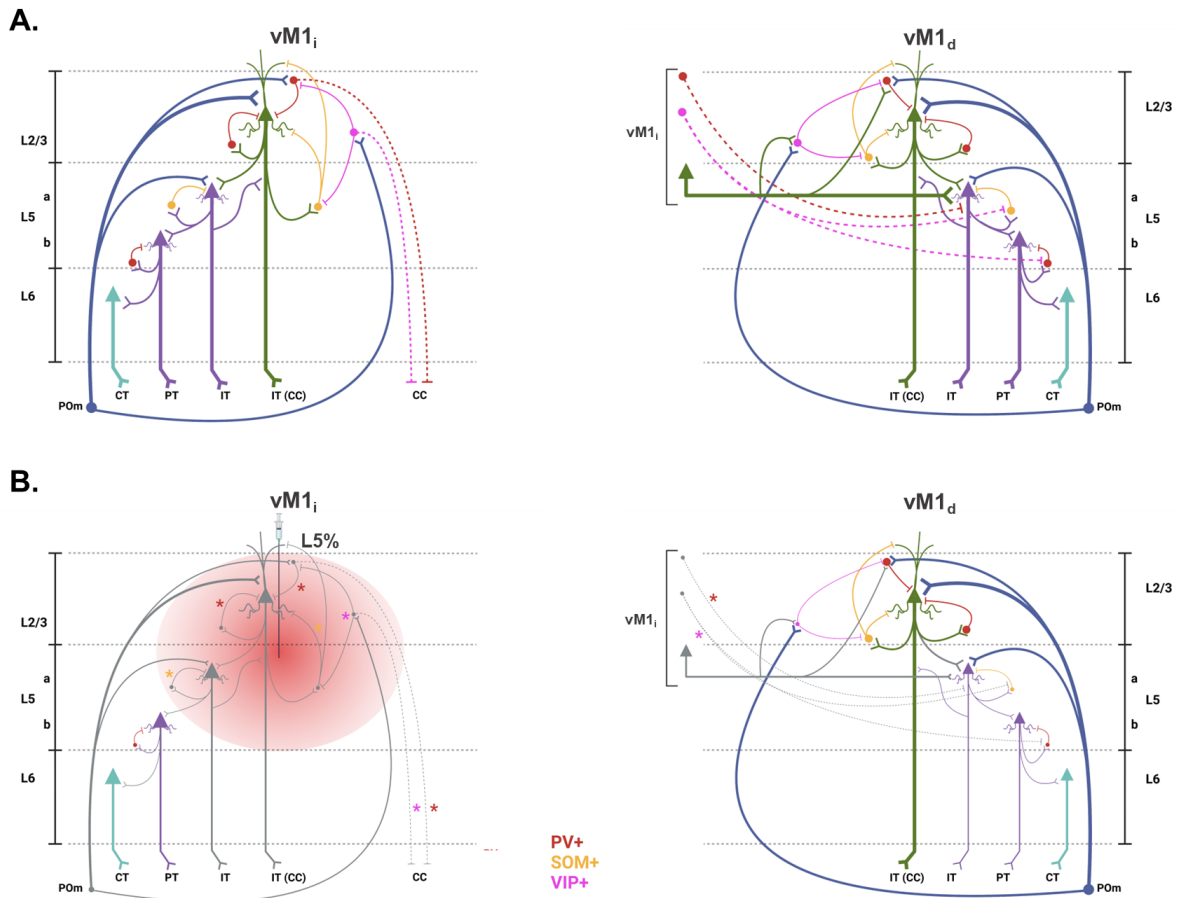


Figura 49. Modelo explicativo propuesto para LIDO5. **A.** Esquema del circuito en ausencia de tratamiento. **B.** En gris de ilustran los axones afectados directamente por la lidocaína en vM1i. Los axones afectados directa o indirectamente presentan un mayor o menor grosor de su axón dependiendo del posible efecto. En azul oscuro las proyecciones talamocorticales, en verde las PyrNs comisurales, en violeta las intertelencefálicas de L5a y las del tracto piramidal de L5b y en cian las corticotálamicas.

8. Alcances, limitaciones y perspectivas

La investigación proporcionó una comprensión de los mecanismos de procesamiento de información somatosensorial en vM1, considerando el papel de las conexiones comisurales. Gracias al método de registro utilizado, se logró examinar la actividad neuronal poblacional en la región, brindando información sobre la organización y fisiología del circuito a diferentes escalas. No obstante, es importante reconocer las limitaciones inherentes a este enfoque electrofisiológico, como su resolución espacial limitada y la incapacidad de observar la actividad neuronal a nivel individual, lo que restringe la investigación de los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al procesamiento cortical de la información [85, 56, 19].

Por otro lado, otra limitación en esta investigación fue el hecho de que el fármaco utilizado para inactivación intracortical era hidrofóbico, por lo que el solvente que se utilizó para su disolución fue el DMSO, el cual resultó teniendo efectos significativos en el sistema. Por ende, valdría la pena considerar el uso de un fármaco distinto a la lidocaína para la inactivación, como por ejemplo el muscimol, el cual es un agonista de los receptores GABA y se ha mostrado que tiene una alta solubilidad en vehículos acuosos [86, 41]. Por otro lado, también se podrían considerar métodos de inactivación no farmacológicos, como la inactivación por enfriamiento cortical [32].

Para futuras investigaciones, sería interesante llevar a cabo análisis adicionales sobre los cambios en la actividad oscilatoria debido a la inactivación de las conexiones comisurales, como por ejemplo estudiar el acople entre fases o entre la amplitud y la fase de dos oscilaciones (e.g. entre alpha y gamma o entre las oscilaciones gamma baja y alta), debido a que en otras investigaciones se ha observado la importancia de la interacción de los ritmos neuronales en el proceso de integración sensoriomotora [8, 101].

Además, se podría investigar el papel de las conexiones comisurales inhibitoras mediante técnicas de transfección de opsinas en neuronas PV+ o VIP+, lo que permitiría indagar si estas conexiones tienen un efecto netamente inhibitor o podrían estar involucradas en circuitos de desinhibición [143].

Por último, se sugiere llevar a cabo pruebas *in vivo* con el animal despierto en un entorno enriquecido, lo que estimularía la exploración activa mediante el movimiento de las vibrisas, mientras se registra la actividad de vM1 utilizando electrodos de silicio y se inactivan selectivamente las conexiones comisurales. Esto podría lograrse mediante la transfección de neuronas corticocorticales comisurales con optogenética, como el uso de ArchT, que permitiría la inactivación específica con luz [44].

9. Conclusiones

Este estudio investigó el papel de las proyecciones comisurales en el procesamiento somatosensorial en la corteza motora primaria de las vibrisas en ratas. De éste se pudo concluir que:

- El DMSO, a pesar de ser considerado un solvente universal, no es inocuo y provoca cambios significativos en el sistema.
- La estimulación del parche de vibrisas izquierdo provoca una respuesta poblacional en ambas vM1, indicando la presencia de proyecciones talamocorticales en ambos hemisferios cerebrales.
- La lidocaína provoca cambios en la actividad de la corteza inyectada que dependen de la dosis del fármaco.
- Las dos dosis utilizadas de lidocaína revelaron que las proyecciones comisurales de vM1 ejercen un papel tanto inhibitor como excitador en el procesamiento sensoriomotor de la corteza homotópica contralateral.

- La actividad oscilatoria cortical en diferentes bandas de frecuencia depende de distintos grupos de interneuronas y del circuito local, los cuales se vieron afectados de manera diferenciada por el efecto de las dos dosis de lidocaína en vM1 y las proyecciones callosales.
- Las proyecciones comisurales inhibitoras y excitadoras de vM1 modulan la organización y actividad del circuito local de la corteza homotópica contralateral.
- La potenciación a largo plazo en la vía somatosensorial observada en la investigación llevada a cabo por Ramírez [113] probablemente se deba a cambios homosinápticos en las entradas comisurales excitadoras.

Referencias

- [1] Aboitiz, F. and Montiel, J. (2003). One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Brazilian journal of medical and biological research*, 36:409–420.
- [2] Ahissar, E. (2008). And motion changes it all. *Nature neuroscience*, 11(12):1369–1370.
- [3] An, K.-m., Ikeda, T., Hirosawa, T., Hasegawa, C., Yoshimura, Y., Tanaka, S., Saito, D. N., Yaoi, K., Iwasaki, S., and Kikuchi, M. (2020a). Brain oscillatory coupling during motor control as a potential biomarker for autism spectrum disorders: a comparative study.
- [4] An, K.-m., Ikeda, T., Hirosawa, T., Hasegawa, C., Yoshimura, Y., Tanaka, S., Saito, D. N., Yaoi, K., Iwasaki, S., and Kikuchi, M. (2020b). Brain oscillatory coupling during motor control as a potential biomarker for autism spectrum disorders: a comparative study.
- [5] Antonoudiou, P., Tan, Y. L., Kontou, G., Upton, A. L., and Mann, E. O. (2019). Complementary roles for parvalbumin and somatostatin interneurons in the generation of hippocampal gamma oscillations. *bioRxiv*, page 595546.
- [6] Aroniadou, V. A. and Keller, A. (1995). Mechanisms of ltp induction in rat motor cortex in vitro. *Cerebral Cortex*, 5(4):353–362.
- [7] Axelson, H. W., Winkler, T., Flygt, J., Djupsjö, A., Hånell, A., and Marklund, N. (2013). Plasticity of the contralateral motor cortex following focal traumatic brain injury in the rat. *Restorative neurology and neuroscience*, 31(1):73–85.
- [8] Bachiller, A., Gomez-Pilar, J., Poza, J., Núñez, P., Gómez, C., Lubeiro, A., Molina, V., and Hornero, R. (2017). Event-related phase-amplitude coupling: A comparative study. In *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II: Proceedings of the 3rd International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2016), October 18-21, 2016, Segovia, Spain*, pages 757–761. Springer.
- [9] Bailey, C. H., Giustetto, M., Huang, Y.-Y., Hawkins, R. D., and Kandel, E. R. (2000). Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing hebbian plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1):11–20.

- [10] Balakin, K. V., Savchuk, N. P., and Tetko, I. V. (2006). In silico approaches to prediction of aqueous and dmsolubility of drug-like compounds: Trends, problems and solutions. *Current Medicinal Chemistry*.
- [11] Baranyi, A. and Fehér, O. (1978). Conditioned changes of synaptic transmission in the motor cortex of the cat. *Experimental brain research*, 33(2):283–298.
- [12] Basu, K., Appukuttan, S., Manchanda, R., and Sik, A. (2023). Difference in axon diameter and myelin thickness between excitatory and inhibitory callosally projecting axons in mice. *Cerebral Cortex*, 33(7):4101–4115.
- [13] Benamer, N., Vidal, M., Balia, M., and Angulo, M. (2020). Myelination of parvalbumin interneurons shapes the function of cortical sensory inhibitory circuits. *nat. commun.* 11, 5151.
- [14] Biane, J. S., Takashima, Y., Scanziani, M., Conner, J. M., and Tuszynski, M. H. (2016). Thalamocortical projections onto behaviorally relevant neurons exhibit plasticity during adult motor learning. *Neuron*, 89(6):1173–1179.
- [15] Bonnefond, M. and Jensen, O. (2015). Gamma activity coupled to alpha phase as a mechanism for top-down controlled gating. *PloS one*, 10(6):e0128667.
- [16] Bosman, L. W., Houweling, A. R., Owens, C. B., Tanke, N., Shevchouk, O. T., Rahmati, N., Teunissen, W. H., Ju, C., Gong, W., Koekkoek, S. K., et al. (2011). Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Frontiers in integrative neuroscience*, 5:53.
- [17] Breshears, J., Sharma, M., Anderson, N., Rashid, S., and Leuthardt, E. C. (2010). Electro-corticographic frequency alteration mapping of speech cortex during an awake craniotomy: case report. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 88(1):11–15.
- [18] Brus-Ramer, M., Carmel, J. B., and Martin, J. H. (2009). Motor cortex bilateral motor representation depends on subcortical and interhemispheric interactions. *Journal of Neuroscience*, 29(19):6196–6206.
- [19] Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes. *Nature reviews neuroscience*, 13(6):407–420.
- [20] Buzsáki, G. and Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual review of neuroscience*, 35:203–225.
- [21] Carson, R. G. (2020). Inter-hemispheric inhibition sculpts the output of neural circuits by co-opting the two cerebral hemispheres. *The Journal of Physiology*, 598(21):4781–4802.
- [22] Castro-Alamancos, M. A. (2013). The motor cortex: a network tuned to 7-14 hz. *Frontiers in neural circuits*, 7:21.
- [23] Charan, J. and Kantharia, N. (2013). How to calculate sample size in animal studies? *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 4(4):303.

- [24] Chen, G., Zhang, Y., Li, X., Zhao, X., Ye, Q., Lin, Y., Tao, H. W., Rasch, M. J., and Zhang, X. (2017). Distinct inhibitory circuits orchestrate cortical beta and gamma band oscillations. *Neuron*, 96(6):1403–1418.
- [25] Chistiakova, M., Bannon, N. M., Bazhenov, M., and Volgushev, M. (2014). Heterosynaptic plasticity: multiple mechanisms and multiple roles. *The Neuroscientist*, 20(5):483–498.
- [26] Chung, J. W., Ofori, E., Misra, G., Hess, C. W., and Vaillancourt, D. E. (2017). Beta-band activity and connectivity in sensorimotor and parietal cortex are important for accurate motor performance. *Neuroimage*, 144:164–173.
- [27] Cicinelli, P., Traversa, R., Oliveri, M., Palmieri, M. G., Filippi, M. M., Pasqualetti, P., and Rossini, P. M. (2000). Intracortical excitatory and inhibitory phenomena to paired transcranial magnetic stimulation in healthy human subjects: differences between the right and left hemisphere. *Neuroscience letters*, 288(3):171–174.
- [28] Citri, A. and Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1):18–41.
- [29] David-Jürgens, M. and Dinse, H. R. (2010). Effects of aging on paired-pulse behavior of rat somatosensory cortical neurons. *Cerebral Cortex*, 20(5):1208–1216.
- [30] Dib-Hajj, S. D., Cummins, T. R., Black, J. A., and Waxman, S. G. (2010). Sodium channels in normal and pathological pain. *Annual Review of Neuroscience*.
- [31] Dina, L. (2017). Roger sperry’s split brain experiments. *Embryo Project Encyclopedia*, 27.
- [32] Diwakar, S., Lombardo, P., Solinas, S., Naldi, G., and D’Angelo, E. (2011). Local field potential modeling predicts dense activation in cerebellar granule cells clusters under ltp and ltd control. *PLoS one*, 6(7):e21928.
- [33] Doesburg, S. M., Ibrahim, G. M., Smith, M. L., Sharma, R., Viljoen, A., Chu, B., Rutka, J. T., Snead III, O. C., and Pang, E. W. (2013). Altered rolandic gamma-band activation associated with motor impairment and ictal network desynchronization in childhood epilepsy. *PLoS One*, 8(1):e54943.
- [34] Dooley, J. C., Glanz, R. M., Sokoloff, G., and Blumberg, M. S. (2020). Self-generated whisker movements drive state-dependent sensory input to developing barrel cortex.
- [35] Dorst, M. C., Tokarska, A., Zhou, M., Lee, K., Stagkourakis, S., Broberger, C., Masmanidis, S., and Silberberg, G. (2020). Polysynaptic inhibition between striatal cholinergic interneurons shapes their network activity patterns in a dopamine-dependent manner. *Nature Communications*, 11(1):5113.
- [36] Ebbesen, C. L. and Brecht, M. (2017). Motor cortex—to act or not to act? *Nature Reviews Neuroscience*, 18(11):694–705.
- [37] Ebbesen, C. L., Doron, G., Lenschow, C., and Brecht, M. (2017a). Vibrissa motor cortex activity suppresses contralateral whisking behavior. *Nature neuroscience*, 20(1):82–89.

- [38] Ebbesen, C. L., Doron, G., Lenschow, C., and Brecht, M. (2017b). Vibrissa motor cortex activity suppresses contralateral whisking behavior. *Nature neuroscience*, 20(1):82–89.
- [39] Economo, M. N., Viswanathan, S., Tasic, B., Bas, E., Winnubst, J., Menon, V., Graybiel, L. T., Nguyen, T. N., Smith, K. A., Yao, Z., et al. (2018). Distinct descending motor cortex pathways and their roles in movement. *Nature*, 563(7729):79–84.
- [40] Estebanez, L., Hoffmann, D., Voigt, B. C., and Poulet, J. F. (2017). Parvalbumin-expressing gabaergic neurons in primary motor cortex signal reaching. *Cell reports*, 20(2):308–318.
- [41] Falandysz, J., Medyk, M., and Treu, R. (2018). Bio-concentration potential and associations of heavy metals in *amanita muscaria* (l.) lam. from northern regions of poland. *Environmental Science and Pollution Research*, 25:25190–25206.
- [42] Feurra, M., Bianco, G., Santarnecchi, E., Del Testa, M., Rossi, A., and Rossi, S. (2011). Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *Journal of Neuroscience*, 31(34):12165–12170.
- [43] Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual review of neuroscience*, 32:209–224.
- [44] Funken, M., Malan, D., Sasse, P., and Bruegmann, T. (2019). Optogenetic hyperpolarization of cardiomyocytes terminates ventricular arrhythmia. *Frontiers in physiology*, 10:498.
- [45] Férézou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B., and Petersen, C. C. H. (2007a). Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron*.
- [46] Férézou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B., and Petersen, C. C. H. (2007b). Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron*.
- [47] Gaetz, W., Edgar, J. C., Wang, D., and Roberts, T. P. (2011). Relating meg measured motor cortical oscillations to resting γ -aminobutyric acid (gaba) concentration. *Neuroimage*, 55(2):616–621.
- [48] Gao, L., Wu, H., Cheng, W., Lan, B., Ren, H., Zhang, L., and Wang, L. (2021). Enhanced descending corticomuscular coupling during hand grip with static force compared with enhancing force. *Clinical EEG and Neuroscience*, 52(6):436–443.
- [49] Gauthier-Umaña, C., Valderrama, M., Múnera, A., and Nava-Mesa, M. O. (2023). Board-ftd-pacc: a graphical user interface for the synaptic and cross-frequency analysis derived from neural signals. *Brain Informatics*, 10(1):1–17.
- [50] Gloor, C., Luft, A., and Hosp, J. (2015). Biphasic plasticity of dendritic fields in layer v motor neurons in response to motor learning. *Neurobiology of learning and memory*, 125:189–194.
- [51] Gokin, A. P., Philip, B., and Strichartz, G. R. (2001). Preferential block of small myelinated

- sensory and motor fibers by lidocaine: In vivo electrophysiology in the rat sciatic nerve. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 95(6):1441–1454.
- [52] Greenough, W. T., Larson, J. R., and Withers, G. S. (1985). Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex. *Behavioral and neural biology*, 44(2):301–314.
- [53] Gross, J., Schnitzler, A., Timmermann, L., and Ploner, M. (2007). Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS biology*, 5(5):e133.
- [54] Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A. R., and McCormick, D. A. (2006). Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *Journal of Neuroscience*, 26(17):4535–4545.
- [55] Hattox, A. M., Priest, C. A., and Keller, A. (2002). Functional circuitry involved in the regulation of whisker movements. *Journal of Comparative Neurology*, 442(3):266–276.
- [56] Herreras, O. (2016). Local field potentials: myths and misunderstandings. *Frontiers in neural circuits*, 10:101.
- [57] Hess, G. (2004a). Synaptic plasticity of local connections in rat motor cortex. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 64(2):271–276.
- [58] Hess, G. (2004b). Synaptic plasticity of local connections in rat motor cortex. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 64(2):271–276.
- [59] Hess, G. and Donoghue, J. P. (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of neurophysiology*, 71 6:2543–7.
- [60] Höffken, O., Veit, M., Knossalla, F., Lissek, S., Bliem, B., Ragert, P., Dinse, H. R., and Tegenthoff, M. (2007). Sustained increase of somatosensory cortex excitability by tactile coactivation studied by paired median nerve stimulation in humans correlates with perceptual gain. *The Journal of Physiology*, 584(2):463–471.
- [61] Hooks, B. M. (2017). Sensorimotor convergence in circuitry of the motor cortex. *The Neuroscientist*, 23(3):251–263.
- [62] Hooks, B. M., Mao, T., Gutnisky, D. A., Yamawaki, N., Svoboda, K., and Shepherd, G. M. (2013). Organization of cortical and thalamic input to pyramidal neurons in mouse motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(2):748–760.
- [63] Hu, S., Liu, Y., Chen, T., Liu, Z., Yu, Q., Deng, L., Yin, Y., and Hosaka, S. (2013). Emulating the paired-pulse facilitation of a biological synapse with a niox-based memristor. *Applied Physics Letters*, 102(18):183510.
- [64] Hussain, S. J., Cohen, L. G., and Bönstrup, M. (2019). Beta rhythm events predict corticospinal motor output. *Scientific Reports*, 9(1):18305.

- [65] Ibarra-Lecue, I., Haegens, S., and Harris, A. Z. (2022). Breaking down a rhythm: Dissecting the mechanisms underlying task-related neural oscillations. *Frontiers in Neural Circuits*, 16.
- [66] Ibrahim, G. M., Akiyama, T., Ochi, A., Otsubo, H., Smith, M. L., Taylor, M. J., Donner, E., Rutka, J. T., Snead III, O. C., and Doesburg, S. M. (2012). Disruption of rolandic gamma-band functional connectivity by seizures is associated with motor impairments in children with epilepsy. *PLoS one*, 7(6):e39326.
- [67] Igarashi, J., Isomura, Y., Arai, K., Harukuni, R., and Fukai, T. (2013). A θ - γ oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(47):18515–18530.
- [68] Innocenti, G. M., Vercelli, A., and Caminiti, R. (2014). The diameter of cortical axons depends both on the area of origin and target. *Cerebral Cortex*, 24(8):2178–2188.
- [69] Iriki, A., Pavlides, C., Keller, A., and Asanuma, H. (1991). Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *Journal of neurophysiology*, 65(6):1435–1441.
- [70] Ishikawa, M., Otaka, M., Huang, Y. H., Neumann, P. A., Winters, B. D., Grace, A. A., Schlüter, O. M., and Dong, Y. (2013). Dopamine triggers heterosynaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, 33(16):6759–6765.
- [71] Jensen, O. and Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European journal of Neuroscience*, 15(8):1395–1399.
- [72] Jia, Q., Ye, C., Naskar, S., Inácio, A. R., and Lee, M. K. (2022). Posteromedial thalamic nucleus activity significantly contributes to perceptual discrimination.
- [73] Jones, M. W. and Wilson, M. A. (2005). Theta rhythms coordinate hippocampal–prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS biology*, 3(12):e402.
- [74] Jones, T. A., Chu, C. J., Grande, L. A., and Gregory, A. D. (1999). Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *Journal of Neuroscience*, 19(22):10153–10163.
- [75] Joundi, R. A., Jenkinson, N., Brittain, J.-S., Aziz, T. Z., and Brown, P. (2012). Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Current Biology*, 22(5):403–407.
- [76] Kaas, J. H. (2014). *Mutable Brain: Dynamic and Plastic Features of the Developing and Mature Brain*. CRC Press.
- [77] Kami, A., Meyer, G., Jezard, P., Adams, M. M., Turner, R., and Ungerleider, L. G. (1995). Functional mri evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545):155–158.

- [78] Karamah, F. N., Dahleh, M. A., Brown, E. N., and Massaquoi, S. G. (2006). Modeling the contribution of lamina 5 neuronal and network dynamics to low frequency eeg phenomena. *Biological cybernetics*, 95:289–310.
- [79] Kauer, J. A. and Malenka, R. C. (2006). Ltp: Ampa receptors trading places. *Nature neuroscience*, 9(5):593–594.
- [80] Kozai, T. D. Y., Jaquins-Gerstl, A., Vazquez, A. L., Michael, A. C., and Cui, X. T. (2015). Brain tissue responses to neural implants impact signal sensitivity and intervention strategies. *Acs Chemical Neuroscience*.
- [81] Krishnan, C. (2019). Effect of paired-pulse stimulus parameters on the two phases of short interval intracortical inhibition in the quadriceps muscle group. *Restorative neurology and neuroscience*, 37(4):363–374.
- [82] Lee, C., Côté, S. L., Raman, N., Chaudhary, H., Mercado, B. C., and Chen, S. X. (2023). Whole-brain mapping of long-range inputs to the vip-expressing inhibitory neurons in the primary motor cortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 17:41.
- [83] Lee, S.-H., Carvell, G. E., and Simons, D. J. (2008). Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nature Neuroscience*.
- [84] Li, H., Chalavi, S., Rasooli, A., Rodríguez-Nieto, G., Seer, C., Mikkelsen, M., Edden, R. A., Sunaert, S., Peeters, R., Mantini, D., et al. (2023). Baseline gaba+ levels in areas associated with sensorimotor control predict initial and long-term motor learning progress. *Human Brain Mapping*.
- [85] Lindén, H., Tetzlaff, T., Potjans, T. C., Pettersen, K. H., Grün, S., Diesmann, M., and Einevoll, G. T. (2011). Modeling the spatial reach of the lfp. *Neuron*, 72(5):859–872.
- [86] Ludvig, N., Baptiste, S. L., Tang, H. M., Medveczky, G., Von Gizycki, H., Charchafieh, J., Devinsky, O., and Kuzniecky, R. I. (2009). Localized transmeningeal muscimol prevents neocortical seizures in rats and nonhuman primates: therapeutic implications. *Epilepsia*, 50(4):678–693.
- [87] Maggiolini, E., Veronesi, C., and Franchi, G. (2007). Plastic changes in the vibrissa motor cortex in adult rats after output suppression in the homotopic cortex. *European Journal of Neuroscience*, 25(12):3678–3690.
- [88] Majdi, S., Najafinobar, N., Dunevall, J., Lovric, J., and Ewing, A. G. (2017). Dms0 chemically alters cell membranes to slow exocytosis and increase the fraction of partial transmitter released. *ChemBioChem*, 18(19):1898–1902.
- [89] Malenka, R. C. (2003). The long-term potential of ltp. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11):923–926.
- [90] Manita, S., Suzuki, T., Inoue, M., Kudo, Y., and Miyakawa, H. (2007). Paired-pulse ratio

of synaptically induced transporter currents at hippocampal ca1 synapses is not related to release probability. *Brain research*, 1154:71–79.

- [91] Mao, T., Kusefoglou, D., Hooks, B. M., Huber, D., Petreanu, L., and Svoboda, K. (2011). Long-range neuronal circuits underlying the interaction between sensory and motor cortex. *Neuron*, 72(1):111–123.
- [92] Martin, J. H. and Ghez, C. (1999). Pharmacological inactivation in the analysis of the central control of movement. *Journal of neuroscience methods*, 86(2):145–159.
- [93] Matsumoto, R., Kinoshita, M., Taki, J., Hitomi, T., Mikuni, N., Shibasaki, H., Fukuyama, H., Hashimoto, N., and Ikeda, A. (2005). In vivo epileptogenicity of focal cortical dysplasia: a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia*, 46(11):1744–1749.
- [94] Melzer, S. and Monyer, H. (2020). Diversity and function of corticopetal and corticofugal gabaergic projection neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(9):499–515.
- [95] Micheva, K. D., Wolman, D., Mensh, B. D., Pax, E., Buchanan, J., Smith, S. J., and Bock, D. D. (2016). A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons. *elife*, 5:e15784.
- [96] Múnera, A., Cuestas, D., and Troncoso, J. (2012). Peripheral facial nerve lesions induce changes in the firing properties of primary motor cortex layer 5 pyramidal cells. *Neuroscience*, 223:140–151.
- [97] Muñoz-Cabrera, J. M., Sandoval-Hernández, A. G., Niño, A., Báez, T., Bustos-Rangel, A., Cardona-Gómez, G. P., Múnera, A., and Arboleda, G. (2019). Bexarotene therapy ameliorates behavioral deficits and induces functional and molecular changes in very-old triple transgenic mice model of alzheimer’s disease. *PloS one*, 14(10).
- [98] Musall, S. (2015). *The relation of sensory adaptation and stimulus perception in the rat whisker-system*. PhD thesis, University of Zurich.
- [99] Múnera, A. (2019). Vibrissal primary motor cortex (vm1) functional interactions during motor command generation. Simposio Max Planck, Colombia, Fronteras de la Ciencia, Bogotá, DC, Bogotá, Colombia.
- [100] Ni, Z., Gunraj, C., Kailey, P., Cash, R. F., and Chen, R. (2014). Heterosynaptic modulation of motor cortical plasticity in human. *Journal of Neuroscience*, 34(21):7314–7321.
- [101] Nie, J. Z., Flint, R. D., Prakash, P., Hsieh, J. K., Mugler, E. M., Tate, M. C., Rosenow, J. M., and Slutzky, M. W. (2024). High-gamma activity is coupled to low-gamma oscillations in precentral cortices and modulates with movement and speech. *Eneuro*.
- [102] Nishimura, K., Shimada, R., Yamana, K., Kawasaki, R., Nakaya, T., and Ikeda, A. (2022). Effect of β -meso/ β -positioned substituents on the stability and photodynamic activity of lipid-membrane-incorporated porphyrin derivatives. *Chemmedchem*.

- [103] Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M.-M., and Kato, K. (2000). Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. *Nature*, 408(6812):584–588.
- [104] Nitsche, M. A. and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(Pt 3):633.
- [105] Nowak, M., Zich, C., and Stagg, C. J. (2018). Motor cortical gamma oscillations: what have we learnt and where are we headed? *Current behavioral neuroscience reports*, 5:136–142.
- [106] Nuñez, A. and Buño, W. (2021). The theta rhythm of the hippocampus: from neuronal and circuit mechanisms to behavior. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15:649262.
- [107] Obara, K., Matsuoka, Y., Iwata, N., Abe, Y., Ikegami, Y., Fujii, A., Yoshioka, K., and Tanaka, Y. (2023). Dimethyl sulfoxide enhances acetylcholine-induced contractions in rat urinary bladder smooth muscle by inhibiting acetylcholinesterase activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*.
- [108] Oswald, M. J., Tantirigama, M. L., Sonntag, I., Hughes, S. M., and Empson, R. M. (2013). Diversity of layer 5 projection neurons in the mouse motor cortex. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7:174.
- [109] Papale, A. E. and Hooks, B. M. (2018). Circuit changes in motor cortex during motor skill learning. *Neuroscience*, 368:283–297.
- [110] Peters, A. J., Liu, H., and Komiyama, T. (2017). Learning in the rodent motor cortex. *Annual review of neuroscience*, 40:77–97.
- [111] Pi, H.-J., Hangya, B., Kvitsiani, D., Sanders, J. I., Huang, Z. J., and Kepecs, A. (2013). Cortical interneurons that specialize in disinhibitory control. *Nature*, 503(7477):521–524.
- [112] Pimiento, J., Ramírez, E., Martínez, A., and Múnera, A. (2023). La potenciación de las proyecciones interhemisféricas a la corteza motora primaria de las vibrisas se propaga heterosinápticamente al procesamiento de información somatosensorial. *Congreso Nacional de Neurociencias - COLNE, Cali, colombia*.
- [113] Ramírez Mosquera, E. (2021). *Estimulación cortical motora contralateral como mecanismo para inducir plasticidad sináptica en la corteza motora primaria de las vibrisas*. PhD thesis.
- [114] Raymond, C. R. (2007). Ltp forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the ‘long’in long-term potentiation. *Trends in neurosciences*, 30(4):167–175.
- [115] Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., Perez, M. A., Ragert, P., Rothwell, J. C., and Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *The Journal of physiology*, 586(2):325–351.

- [116] Rema, V., Armstrong-James, M., and Ebner, F. (1998). Experience-dependent plasticity of adult rat s1 cortex requires local nmda receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 18(23):10196–10206.
- [117] Rock, C. and junior Apicella, A. (2015). Callosal projections drive neuronal-specific responses in the mouse auditory cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(17):6703–6713.
- [118] Rock, C., Zurita, H., Leiby, S., Wilson, C. J., and Apicella, A. j. (2018a). Cortical circuits of callosal gabaergic neurons. *Cerebral Cortex*, 28(4):1154–1167.
- [119] Rock, C., Zurita, H., Leiby, S., Wilson, C. J., and Apicella, A. j. (2018b). Cortical circuits of callosal gabaergic neurons. *Cerebral Cortex*, 28(4):1154–1167.
- [120] Roopun, A. K., Middleton, S. J., Cunningham, M. O., LeBeau, F. E., Bibbig, A., Whittington, M. A., and Traub, R. D. (2006). A beta2-frequency (20–30 hz) oscillation in nonsynaptic networks of somatosensory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(42):15646–15650.
- [121] Saito, K., Onishi, H., Miyaguchi, S., Kotan, S., and Fujimoto, S. (2015). Effect of paired-pulse electrical stimulation on the activity of cortical circuits. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9:671.
- [122] Sakamoto, T., Porter, L. L., and Asanuma, H. (1987). Long-lasting potentiation of synaptic potentials in the motor cortex produced by stimulation of the sensory cortex in the cat: a basis of motor learning. *Brain research*, 413(2):360–364.
- [123] Sano, S., Yokono, S., Kinoshita, H., Ogli, K., Satake, H., Kageyama, T., and Kaneshina, S. (1999). Intra-axonal continuous measurement of lidocaine concentration and ph in squid giant axon. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46:1156–1163.
- [124] Scheeringa, R., Fries, P., Petersson, K.-M., Oostenveld, R., Grothe, I., Norris, D. G., Hagoort, P., and Bastiaansen, M. C. (2011). Neuronal dynamics underlying high-and low-frequency eeg oscillations contribute independently to the human bold signal. *Neuron*, 69(3):572–583.
- [125] Schwarz, C. and Chakrabarti, S. (2015). Whisking control by motor cortex. *Scholarpedia*, 10(3):7466. revision #150634.
- [126] Sherman, M. A., Lee, S., Law, R., Haegens, S., Thorn, C. A., Hämäläinen, M. S., Moore, C. I., and Jones, S. R. (2016). Neural mechanisms of transient neocortical beta rhythms: Converging evidence from humans, computational modeling, monkeys, and mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(33):E4885–E4894.
- [127] Slater, B. J. and Isaacson, J. S. (2020). Interhemispheric callosal projections sharpen frequency tuning and enforce response fidelity in primary auditory cortex. *Eneuro*, 7(4).
- [128] Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2009a). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247):698–702.

- [129] Sohal, V. S., Zhang, F., Yizhar, O., and Deisseroth, K. (2009b). Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459(7247):698–702.
- [130] Stedehouder, J. and Kushner, S. (2017). Myelination of parvalbumin interneurons: a parsimonious locus of pathophysiological convergence in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 22(1):4–12.
- [131] Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G., and Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *The Journal of physiology*, 543(2):699–708.
- [132] Swanson, O. K. and Maffei, A. (2019). From hiring to firing: activation of inhibitory neurons and their recruitment in behavior. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12:168.
- [133] Szadai, Z., Pi, H.-J., Chevy, Q., Ócsai, K., Albeanu, D. F., Chiovini, B., Szalay, G., Katona, G., Kepecs, A., and Rózsa, B. (2022). Cortex-wide response mode of vip-expressing inhibitory neurons by reward and punishment. *Elife*, 11:e78815.
- [134] Tam, W.-k., Wu, T., Zhao, Q., Keefer, E., and Yang, Z. (2019). Human motor decoding from neural signals: a review. *BMC Biomedical Engineering*, 1:1–22.
- [135] Tan, L. L., Oswald, M. J., Heintz, C., Retana Romero, O. A., Kaushalya, S. K., Monyer, H., and Kuner, R. (2019). Gamma oscillations in somatosensory cortex recruit prefrontal and descending serotonergic pathways in aversion and nociception. *Nature communications*, 10(1):983.
- [136] Teskey, G. C. and Kolb, B. (2011). Functional organization of rat and mouse motor cortex. In *Animal Models of Movement Disorders*, pages 117–137. Springer.
- [137] Thomson, A. M. (2010). Neocortical layer 6, a review. *Frontiers in neuroanatomy*, 4:13.
- [138] Tomasi, S., Caminiti, R., and Innocenti, G. M. (2012). Areal differences in diameter and length of corticofugal projections. *Cerebral Cortex*, 22(6):1463–1472.
- [139] Tomassy, G. S., Berger, D. R., Chen, H.-H., Kasthuri, N., Hayworth, K. J., Vercelli, A., Seung, H. S., Lichtman, J. W., and Arlotta, P. (2014). Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. *Science*, 344(6181):319–324.
- [140] Torii, T., Sato, A., Iwahashi, M., and Iramina, K. (2019). Using repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation for evaluation motor cortex excitability. *AIP Advances*, 9(12).
- [141] Torp, K. D., Metheny, E., and Simon, L. V. (2022). Lidocaine toxicity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- [142] Tremblay, R., Lee, S., and Rudy, B. (2016). Gabaergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron*, 91(2):260–292.
- [143] Urrutia-Piñones, J., Morales-Moraga, C., Sanguinetti-González, N., Escobar, A. P., and

- Chiu, C. Q. (2022). Long-range gabaergic projections of cortical origin in brain function. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16:841869.
- [144] Van Der Cruysen, J., Manoochehri, M., Jonker, Z. D., Andrinopoulou, E.-R., Frens, M. A., Ribbers, G. M., Schouten, A. C., and Selles, R. W. (2021). Theta but not beta power is positively associated with better explicit motor task learning. *NeuroImage*, 240:118373.
- [145] Volgushe, M., Voronin, L. L., Chistiakova, M., and Singer, W. (1997). Relations between long-term synaptic modifications and paired-pulse interactions in the rat neocortex. *European Journal of Neuroscience*, 9(8):1656–1665.
- [146] Wang, L., Conner, J. M., Rickert, J., and Tuszynski, M. H. (2011). Structural plasticity within highly specific neuronal populations identifies a unique parcellation of motor learning in the adult brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(6):2545–2550.
- [147] Wendiggensen, P., Prochnow, A., Pscherer, C., Münchau, A., Frings, C., and Beste, C. (2023). Interplay between alpha and theta band activity enables management of perception-action representations for goal-directed behavior. *Communications Biology*, 6(1):494.
- [148] Williams, R. H. and Riedemann, T. (2021). Development, diversity, and death of mge-derived cortical interneurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17):9297.
- [149] Wise, S. (2001). Motor cortex. In Smelser, N. J. and Baltes, P. B., editors, *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, pages 10137–10140. Pergamon, Oxford.
- [150] Wong, F. K., Bercsenyi, K., Sreenivasan, V., Portalés, A., Fernández-Otero, M., and Marín, O. (2018). Pyramidal cell regulation of interneuron survival sculpts cortical networks. *Nature*, 557(7707):668–673.
- [151] Wu, G. K., Arbuckle, R., Liu, B.-h., Tao, H. W., and Zhang, L. I. (2008). Lateral sharpening of cortical frequency tuning by approximately balanced inhibition. *Neuron*, 58(1):132–143.
- [152] Xu, W., de Carvalho, F., and Jackson, A. (2019). Sequential neural activity in primary motor cortex during sleep. *Journal of Neuroscience*, 39(19):3698–3712.
- [153] Yang, G., Pan, F., and Gan, W.-B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 462(7275):920–924.
- [154] Yordanova, J., Falkenstein, M., and Kolev, V. (2020). Aging-related changes in motor response-related theta activity. *International Journal of Psychophysiology*, 153:95–106.
- [155] Yordanova, J., Falkenstein, M., and Kolev, V. (2024). Aging alters functional connectivity of motor theta networks during sensorimotor reactions. *Clinical Neurophysiology*, 158:137–148.
- [156] Yu, H., Ba, S., Guo, Y., Guo, L., and Xu, G. (2022). Effects of motor imagery tasks on brain functional networks based on eeg mu/beta rhythm. *Brain Sciences*, 12(2):194.

- [157] Yu, X. and Zuo, Y. (2011). Spine plasticity in the motor cortex. *Current opinion in neurobiology*, 21(1):169–174.
- [158] Zeigler, P. and Keller, A. (2009). Whisking pattern generation. *Scholarpedia*, 4(12):7271. revision #150519.
- [159] Zhao, S., Zhou, J., Zhang, Y., and Wang, D.-H. (2023). γ and β band oscillation in working memory given sequential or concurrent multiple items: A spiking network model. *eneuro*, 10(11).
- [160] Zhou, M., Liang, F., Xiong, X. R., Li, L., Li, H., Xiao, Z., Tao, H. W., and Zhang, L. I. (2014). Scaling down of balanced excitation and inhibition by active behavioral states in auditory cortex. *Nature neuroscience*, 17(6):841–850.
- [161] Zhu, D.-Y., Cao, T.-T., Fan, H.-W., Zhang, M.-Z., Duan, H.-K., Li, J., Zhang, X.-J., Li, Y.-Q., Wang, P., and Chen, T. (2022). The increased in vivo firing of pyramidal cells but not interneurons in the anterior cingulate cortex after neuropathic pain. *Molecular Brain*, 15(1):1–10.

Anexos

Tablas de estadísticas

Cuadro 4: Estadística ABC L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significative
-60 vs. 20	46,384	8,931	<0,001	0,013	Yes
-60 vs. 80	20,643	3,975	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	2,908	0,560	0,578	0,050	No

Cuadro 5: Estadística ABC L2 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	37,356	-1,808	0,084	0,050	No
-60 vs. 80	28,314	3,057	0,006	0,050	Yes
-60 vs. 140	61,252	3,028	0,006	0,050	Yes

Cuadro 6: Estadística ABC L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significative
-60 vs. 20	69,649	9,885	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	61,244	8,692	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	54,471	7,731	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 7: Estadística ABC L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significative
-60 vs. 20	37,356	3,154	0,003	0,025	Yes
-60 vs. 80	32,710	2,762	0,008	0,050	Yes
-60 vs. 140	56,713	4,789	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 8: Estadística L2 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	37,356	-1,808	0,084	0,050	No
-60 vs. 80	28,314	3,057	0,006	0,050	Yes
-60 vs. 140	61,252	3,028	0,006	0,050	Yes

Cuadro 9: Estadística R1 L2 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	22,765	3,333	0,002	0,017	Yes
-60 vs. 80	19,532	2,860	0,006	0,025	Yes
-60 vs. 140	10,049	1,471	0,148	0,050	No

Cuadro 10: Estadística R1 L5 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	38,469	11,992	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	58,893	18,359	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	37,578	11,715	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 11: Estadística R1 L5 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	28,870	2,756	0,008	0,050	Yes
-60 vs. 80	30,663	2,927	0,005	0,025	Yes
-60 vs. 140	62,090	5,928	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 12: Estadística R1 L2 izquierda - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	4,276	0,445	0,659	0,050	No
-60 vs. 80	5,489	0,571	0,571	0,025	No
-60 vs. 140	31,425	3,269	0,002	0,017	Yes

Cuadro 13: Estadística R1 L2 derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	12,279	1,978	0,054	0,050	No
-60 vs. 80	49,519	7,978	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	32,894	5,300	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 14: Estadística R1 L5 izquierda - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	26,793	6,122	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	60,584	13,843	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	21,694	4,957	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 15: Estadística R1 L5 derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	4,641	0,513	0,611	0,050	No
-60 vs. 80	46,224	5,105	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	47,539	5,250	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 16: Estadística R1 L2 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	6,455	0,777	0,442	0,050	No
-60 vs. 80	18,701	2,250	0,030	0,025	No
-60 vs. 140	36,193	4,354	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 17: Estadística R1 L2 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	30,792	5,769	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	36,964	6,925	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	42,255	7,916	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 18: Estadística R1 L5 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	6,644	1,350	0,184	0,050	No
-60 vs. 80	70,312	14,283	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	15,117	3,071	0,004	0,025	Yes

Cuadro 22: Estadística R2 L5 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	59,063	12,444	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	188,210	39,654	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	48,672	10,255	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 19: Estadística R1 L5 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	10,267	1,380	0,175	0,050	No
-60 vs. 80	50,823	6,830	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	43,508	5,847	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 20: Estadística R2 L2 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	36,851	3,031	0,004	0,025	Yes
-60 vs. 80	128,696	10,585	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	12,824	1,055	0,297	0,050	No

Cuadro 21: Estadística R2 L2 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	60,812	2,760	0,008	0,017	Yes
-60 vs. 80	16,719	0,759	0,452	0,025	No
-60 vs. 140	5,356	0,243	0,809	0,050	No

Cuadro 23: Estadística R2 L5 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	70,472	6,841	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	160,427	15,574	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	87,080	8,454	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 24: Estadística R2 L2 izquierda - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	69,176	12,291	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	79,580	14,140	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	5,084	0,903	0,371	0,050	No

Cuadro 25: Estadística R2 L2 derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	63,947	3,628	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	31,074	1,763	0,085	0,025	No
-60 vs. 140	8,550	0,485	0,630	0,050	No

Cuadro 26: Estadística R2 L5 izquierda - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	75,476	13,123	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	96,555	16,788	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	56,483	9,821	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 27: Estadística R2 L5 derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	47,933	5,812	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	89,540	10,857	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	96,104	11,653	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 28: Estadística R2 L2 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	8,723	1,394	0,170	0,050	No
-60 vs. 80	39,169	6,261	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	28,569	4,567	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 29: Estadística R2 L2 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	53,095	3,415	0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	23,511	1,512	0,138	0,025	No
-60 vs. 140	22,468	1,445	0,155	0,050	No

Cuadro 30: Estadística R2 L5 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	18,261	3,373	0,002	0,050	Yes
-60 vs. 80	65,096	12,025	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	23,978	4,429	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 31: Estadística R2 L5 derecha- 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	13,404	0,989	0,328	0,050	No
-60 vs. 80	51,699	3,815	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	38,824	2,865	0,006	0,025	Yes

Cuadro 32: Estadística PPR L2 izquierda- 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	16,974	1,366	0,179	0,050	No
-60 vs. 80	43,362	3,490	0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	30,779	2,477	0,017	0,025	Yes

Cuadro 33: Estadística PPR L2 derecha- 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	84,333	5,218	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	76,125	4,710	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	10,040	0,621	0,538	0,050	No

Cuadro 34: Estadística PPR L5 izquierda- 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	20,142	2,166	0,036	0,050	Yes
-60 vs. 80	85,775	9,223	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	66,285	7,127	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 35: Estadística PPR L5 derecha- 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	93,250	8,061	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	147,763	12,774	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	67,463	5,832	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 36: Estadística PPR L2 izquierda- 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	64,403	8,359	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	45,653	5,925	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 140	78,979	10,251	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 37: Estadística PPR L2 derecha- 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	65,124	5,847	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 38: Estadística PPR L5 izquierda- 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	42,235	3,609	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	0,602	0,0514	0,959	0,050	No
-60 vs. 140	50,266	4,295	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 39: Estadística PPR L5 derecha- 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	37,172	3,624	0,002	0,025	Yes

Cuadro 40: Estadística PPR L2 izquierda- 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	64,403	8,359	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	45,653	5,925	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 140	78,979	10,251	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 41: Estadística PPR L2 derecha- 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	17,324	1,227	0,226	0,050	No
-60 vs. 80	60,995	4,320	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	82,998	5,878	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 42: Estadística THETA post-estímulo L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	54,249	7,754	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	39,740	6,997	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 43: Estadística THETA post-estímulo L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	66,679	25,318	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	237,343	90,120	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	53,679	20,382	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 44: Estadística THETA post-estímulo L2 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	79,477	14,216	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 45: Estadística THETA post-estímulo L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	44,207	2,230	0,031	0,050	Yes
-60 vs. 80	294,635	14,861	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	257,520	12,989	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 46: Estadística ALPHA post-estímulo L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	79,477	2,379	0,022	0,025	Yes
-60 vs. 80	182,805	5,471	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	38,852	1,163	0,251	0,050	No

Cuadro 47: Estadística ALPHA post-estímulo L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	109,745	40,935	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	302,965	113,005	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	128,946	48,096	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 48: Estadística ALPHA post-estímulo L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	73,118	2,958	0,005	0,050	Yes
-60 vs. 80	140,670	5,692	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	198,658	8,038	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 49: Estadística BETA post-estímulo L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	123,475	13,957	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	28,658	0,831	0,410	0,025	No
-60 vs. 140	112,613	3,266	0,002	0,017	Yes

Cuadro 50: Estadística BETA post-estímulo L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	228,905	25,875	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	117,568	41,121	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	60,033	20,997	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 51: Estadística BETA post-estímulo L2 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	-15,644	-4,422	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	73,438	3,113	0,003	0,017	Yes
-60 vs. 140	-73,438	-4,422	0,032	0,025	Yes

Cuadro 52: Estadística BETA post-estímulo L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	70,802	5,175	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	65,000	3,847	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 140	25,947	2,452	0,023	0,025	Yes

Cuadro 53: Estadística GAMMA1 post-estímulo L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	82,452	8,406	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	16,531	1,773	0,083	0,025	No
-60 vs. 140	0,658	0,0706	0,944	0,050	No

Cuadro 54: Estadística GAMMA1 post-estímulo L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	32,648	8,366	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 80	59,655	15,286	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	55,308	14,172	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 55: Estadística GAMMA1 post-estímulo L2 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	39,318	2,525	0,015	0,050	Yes
-60 vs. 80	64,307	4,130	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	102,655	6,593	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 56: Estadística GAMMA1 post-estímulo L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	116,223	3,918	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	17,690	0,596	0,554	0,025	No
-60 vs. 140	4,249	0,143	0,887	0,050	No

Cuadro 57: Estadística GAMMA2 post-estímulo L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	61,886	8,220	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	59,142	7,856	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	22,817	3,031	0,004	0,050	Yes

Cuadro 58: Estadística GAMMA2 post-estímulo L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	57,946	4,263	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	117,329	8,632	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	11,834	0,871	0,389	0,050	No

Cuadro 59: Estadística GAMMA2 post-estímulo L2 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	40,978	1,405	0,167	0,050	No
-60 vs. 80	94,027	3,223	0,002	0,025	Yes
-60 vs. 140	123,998	4,250	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 60: Estadística GAMMA2 post-estímulo L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	93,182	2,784	0,008	0,017	Yes
-60 vs. 80	35,554	1,062	0,294	0,050	No
-60 vs. 140	82,742	2,472	0,017	0,025	Yes

Cuadro 61: Estadística THETA basal L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	69,363	8,611	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	216,204	26,839	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	5,771	0,716	0,478	0,050	No

Cuadro 62: Estadística ALPHA basal L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	20,976	1,441	0,157	0,050	No
-60 vs. 80	35,058	2,408	0,020	0,017	Yes
-60 vs. 140	21,371	1,468	0,149	0,025	No

Cuadro 63: Estadística BETA basal L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	44,448	1,833	0,074	0,025	No
-60 vs. 80	63,165	2,605	0,012	0,017	Yes
-60 vs. 140	16,624	0,686	0,497	0,050	No

Cuadro 64: Estadística GAMMA1 basal L2 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	36,859	1,996	0,052	0,017	No
-60 vs. 80	36,540	1,979	0,054	0,025	No
-60 vs. 140	32,482	1,759	0,086	0,050	No

Cuadro 65: Estadística THETA basal L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	82,099	9,936	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	232,831	28,178	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	23,046	2,789	0,008	0,050	Yes

Cuadro 66: Estadística THETA basal L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	29,428	2,086	0,043	0,050	Yes
-60 vs. 80	49,840	3,533	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	34,281	2,430	0,019	0,025	Yes

Cuadro 67: Estadística ALPHA basal L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	40,681	7,954	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	54,406	10,637	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	23,859	4,665	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 68: Estadística ALPHA basal L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	89,794	7,487	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	53,456	4,457	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	7,441	0,620	0,538	0,050	No

Cuadro 69: Estadística BETA basal L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	63,520	11,897	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	116,326	21,787	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	51,705	9,684	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 70: Estadística BETA basal L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	109,077	7,206	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	58,351	3,855	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	16,490	1,089	0,282	0,050	No

Cuadro 71: Estadística GAMMA1 basal L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	44,251	3,059	0,004	0,025	Yes
-60 vs. 80	55,801	3,857	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	4,719	0,326	0,746	0,050	No

Cuadro 72: Estadística GAMMA1 basal L5 derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	77,488	3,539	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	74,134	3,386	0,002	0,025	Yes
-60 vs. 140	21,436	0,979	0,333	0,050	No

Cuadro 73: Estadística GAMMA2 basal L5 izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	67,974	3,619	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	121,606	6,475	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	2,363	0,126	0,900	0,050	No

Cuadro 74: Estadística ABC DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	48,635	3,709	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	15,946	1,216	0,230	0,025	No
-60 vs. 140	2,734	0,208	0,836	0,050	No

Cuadro 75: Estadística ABC DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	36,797	3,809	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	25,305	2,619	0,012	0,025	Yes
-60 vs. 140	8,525	0,882	0,382	0,050	No

Cuadro 76: Estadística R1 DMSO izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	23,023	0,570	0,572	0,025	No
-60 vs. 80	145,720	3,605	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	4,141	0,102	0,919	0,050	No

Cuadro 77: Estadística R2 DMSO derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	86,072	3,220	0,002	0,025	Yes
-60 vs. 80	119,421	4,468	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	23,439	0,877	0,385	0,050	No

Cuadro 78: Estadística PPR DMSO izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	3,729	0,154	0,878	0,050	No
-60 vs. 80	78,747	3,260	0,002	0,017	Yes
-60 vs. 140	72,784	3,013	0,004	0,025	Yes

Cuadro 79: Estadística PPR DMSO derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	76,616	3,047	0,006	0,050	Yes
-60 vs. 80	127,708	3,266	0,002	0,017	Yes
-60 vs. 140	95,254	2,436	0,019	0,025	Yes

Cuadro 80: Estadística R1 DMSO derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	19,660	2,513	0,016	0,017	Yes
-60 vs. 80	17,731	2,266	0,028	0,025	No
-60 vs. 140	1,437	0,184	0,855	0,050	No

Cuadro 81: Estadística PPR DMSO izquierda - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	43,345	1,826	0,075	0,025	No
-60 vs. 80	23,226	0,978	0,333	0,050	No
-60 vs. 140	85,823	3,615	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 82: Estadística PPR DMSO derecha - 200ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	39,641	1,368	0,178	0,050	No
-60 vs. 80	49,053	1,693	0,098	0,025	No
-60 vs. 140	149,770	5,169	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 83: Estadística R1 DMSO derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	2,147	0,272	0,787	0,025	No
-60 vs. 80	0,219	0,0277	0,978	0,050	No
-60 vs. 140	25,536	3,232	0,002	0,017	Yes

Cuadro 84: Estadística R2 DMSO izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	4,016	0,247	0,806	0,050	No
-60 vs. 80	44,222	2,725	0,009	0,017	Yes
-60 vs. 140	10,632	0,655	0,516	0,025	No

Cuadro 85: Estadística PPR DMSO izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	10,997	1,026	0,310	0,025	No
-60 vs. 80	9,687	0,904	0,371	0,050	No
-60 vs. 140	50,097	4,674	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 86: Estadística THETA basal DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	100,456	13,923	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	7,631	1,058	0,296	0,050	No
-60 vs. 140	72,446	10,041	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 87: Estadística ALPHA basal DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	40,844	5,184	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	37,836	4,802	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 140	81,947	10,400	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 88: Estadística BETA basal DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	97,591	4,509	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	15,191	0,702	0,486	0,050	No
-60 vs. 140	208,119	9,616	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 89: Estadística GAMMA1 basal DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	85,507	3,905	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	13,207	0,603	0,549	0,050	No
-60 vs. 140	134,916	6,162	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 90: Estadística GAMMA1 basal DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	19,963	2,467	0,018	0,050	Yes
-60 vs. 80	40,718	5,031	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	39,558	4,888	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 91: Estadística GAMMA2 basal DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	128,217	3,718	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	59,133	1,715	0,093	0,050	No
-60 vs. 140	257,424	7,465	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 92: Estadística GAMMA2 basal DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	62,404	4,899	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	30,075	2,361	0,023	0,025	Yes
-60 vs. 140	2,061	0,162	0,872	0,050	No

Cuadro 93: Estadística THETA post-estímulo DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	157,083	10,094	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	84,664	5,440	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	22,989	1,477	0,147	0,050	No

Cuadro 94: Estadística THETA post-estímulo DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	186,586	3,675	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	376,867	7,423	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	9,180	0,181	0,857	0,050	No

Cuadro 95: Estadística ALPHA post-estímulo DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	294,288	22,829	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	105,098	8,153	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 140	42,948	3,332	0,002	0,050	Yes

Cuadro 96: Estadística ALPHA post-estímulo DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	146,822	5,496	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	228,432	8,550	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	3,008	0,113	0,911	0,050	No

Cuadro 97: Estadística BETA post-estímulo DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	191,353	9,343	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	103,513	5,054	<0,001	0,050	Yes
-60 vs. 140	107,286	5,238	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 98: Estadística BETA post-estímulo DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	77,983	5,192	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	111,067	7,394	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 140	35,603	2,370	0,022	0,050	Yes

Cuadro 99: Estadística GAMMA1 post-estímulo DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	112,570	5,756	<0,001	0,017	Yes
-60 vs. 80	24,071	1,231	0,225	0,050	No
-60 vs. 140	77,294	3,952	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 100: Estadística GAMMA1 post-estímulo DMSO derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	22,459	1,842	0,072	0,050	No
-60 vs. 80	24,697	2,026	0,049	0,025	No
-60 vs. 140	55,283	4,534	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 101: Estadística GAMMA2 post-estímulo DMSO izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
-60 vs. 20	116,183	5,227	<0,001	0,025	Yes
-60 vs. 80	29,501	1,327	0,191	0,050	No
-60 vs. 140	134,205	6,037	<0,001	0,017	Yes

Cuadro 102: Estadística entre tratamientos 20 min ABC izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	46,384	10,121	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	69,649	15,197	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 103: Estadística entre tratamientos 80 min ABC izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	20,643	1,493	0,145	0,050	No
DMSO vs L5	61,244	4,429	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 104: Estadística entre tratamientos 140 min ABC izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	2,908	0,442	0,661	0,050	No
DMSO vs L5	54,471	8,277	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 105: Estadística entre tratamientos 20 min ABC derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	2,908	0,442	0,661	0,050	No
DMSO vs L5	-37,356	-2,555	0,018	0,025	Yes

Cuadro 106: Estadística entre tratamientos 80 min ABC derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	28,314	2,228	0,033	0,050	Yes
DMSO vs L5	32,710	2,573	0,015	0,025	Yes

Cuadro 107: Estadística entre tratamientos 140 min ABC derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	61,252	3,617	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	56,713	3,349	0,002	0,050	Yes

Cuadro 108: Estadística entre tratamientos 35 min R1 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	18,462	2,807	0,008	0,050	Yes
DMSO vs L5	38,469	5,848	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 109: Estadística entre tratamientos 35 min R1 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	-22,765	-4,117	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	-28,870	-3,058	0,006	0,025	Yes

Cuadro 110: Estadística entre tratamientos 95 min R1 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	35,376	3,139	0,004	0,050	Yes
DMSO vs L5	58,893	5,225	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 111: Estadística entre tratamientos 95 min R1 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	19,532	1,788	0,083	0,050	No
DMSO vs L5	30,663	2,808	0,008	0,025	Yes

Cuadro 112: Estadística entre tratamientos 155 min R1 izquierda - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	4,605	0,702	0,488	0,050	No
DMSO vs L5	37,578	5,727	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 113: Estadística entre tratamientos 155 min R1 derecha - 50ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	10,049	0,927	0,361	0,050	No
DMSO vs L5	62,090	5,727	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 114: Estadística entre tratamientos 35 min R2 izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	36,851	3,038	0,005	0,050	Yes
DMSO vs L5	59,063	4,869	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 115: Estadística entre tratamientos 35 min R2 derecha - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	60,812	2,795	0,009	0,050	Yes
DMSO vs L5	70,472	3,239	0,003	0,025	Yes

Cuadro 116: Estadística entre tratamientos 95 min R2 izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	128,696	2,792	0,009	0,050	Yes
DMSO vs L5	188,210	4,084	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 117: Estadística entre tratamientos 95 min R2 derecha - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	16,719	0,523	0,605	0,050	No
DMSO vs L5	160,427	5,015	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 118: Estadística entre tratamientos 155 min R2 izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	12,824	1,354	0,185	0,050	No
DMSO vs L5	48,672	5,140	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 119: Estadística entre tratamientos 155 min R2 derecha - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	5,356	0,396	0,694	0,050	No
DMSO vs L5	87,080	6,442	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 120: Estadística entre tratamientos 35 min PPR izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	16,974	2,585	0,014	0,050	Yes
DMSO vs L5	20,142	3,067	0,004	0,025	Yes

Cuadro 121: Estadística entre tratamientos 35 min PPR derecha - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	93,250	4,317	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	84,333	3,904	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 122: Estadística entre tratamientos 95 min PPR izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	43,362	1,954	0,059	0,050	No
DMSO vs L5	85,775	3,865	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 123: Estadística entre tratamientos 95 min PPR derecha - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	76,125	2,282	0,029	0,050	Yes
DMSO vs L5	147,763	4,429	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 124: Estadística entre tratamientos 155 min PPR izquierda - 50 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	30,779	1,377	0,178	0,050	No
DMSO vs L5	66,285	2,965	0,006	0,025	Yes

Cuadro 125: Estadística entre tratamientos 35 min R1 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	4,276	0,723	0,475	0,050	No
DMSO vs L5	26,793	4,531	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 126: Estadística entre tratamientos 95 min R1 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	5,489	0,332	0,742	0,050	No
DMSO vs L5	60,584	3,670	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 127: Estadística entre tratamientos 95 min R1 derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	49,519	5,559	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	46,224	5,189	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 128: Estadística entre tratamientos 155 min R1 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	31,425	5,062	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	21,694	3,494	0,001	0,050	Yes

Cuadro 129: Estadística entre tratamientos 155 min R1 derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	32,894	3,977	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	47,539	5,747	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 130: Estadística entre tratamientos 35 min R2 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	69,176	2,784	0,009	0,050	Yes
DMSO vs L5	75,476	3,038	0,005	0,025	Yes

Cuadro 131: Estadística entre tratamientos 35 min R2 derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	63,947	2,694	0,011	0,025	Yes
DMSO vs L5	47,933	2,020	0,052	0,050	No

Cuadro 132: Estadística entre tratamientos 95 min R2 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	79,580	2,451	0,020	0,050	Yes
DMSO vs L5	96,555	2,974	0,005	0,025	Yes

Cuadro 133: Estadística entre tratamientos 95 min R2 derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	31,074	1,183	0,245	0,050	No
DMSO vs L5	89,540	3,408	0,002	0,025	Yes

Cuadro 134: Estadística entre tratamientos 155 min R2 izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	5,084	0,307	0,761	0,050	No
DMSO vs L5	56,483	3,409	0,002	0,025	Yes

Cuadro 135: Estadística entre tratamientos 155 min R2 derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	8,550	0,429	0,671	0,050	No
DMSO vs L5	96,104	4,825	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 136: Estadística entre tratamientos 35 min PPR izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	64,403	3,167	0,003	0,025	Yes
DMSO vs L5	42,235	2,077	0,046	0,050	Yes

Cuadro 137: Estadística entre tratamientos 35 min PPR derecha - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	65,124	3,084	0,004	0,025	Yes
DMSO vs L5	37,172	1,760	0,088	0,050	No

Cuadro 138: Estadística entre tratamientos 95 min PPR izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	45,653	2,755	0,009	0,025	Yes
DMSO vs L5	0,602	0,0363	0,971	0,050	No

Cuadro 139: Estadística entre tratamientos 155 min PPR izquierda - 200 ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	78,979	4,602	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	50,266	2,929	0,006	0,050	Yes

Cuadro 140: Estadística entre tratamientos 80 min R1 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	18,701	1,093	0,282	0,050	No
DMSO vs L5	70,312	4,110	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 141: Estadística entre tratamientos 140 min R1 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	36,193	4,946	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	15,117	2,066	0,047	0,050	Yes

Cuadro 142: Estadística entre tratamientos 20 min R2 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	8,723	1,326	0,194	0,050	No
DMSO vs L5	18,261	2,775	0,009	0,025	Yes

Cuadro 143: Estadística entre tratamientos 80 min R2 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	39,169	2,417	0,021	0,050	Yes
DMSO vs L5	65,096	4,017	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 144: Estadística entre tratamientos 140 min R2 izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	28,569	2,770	0,009	0,025	Yes
DMSO vs L5	23,978	2,325	0,026	0,050	Yes

Cuadro 145: Estadística entre tratamientos 140 min PPR izquierda - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	44,559	3,475	0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	5,797	0,452	0,654	0,050	No

Cuadro 146: Estadística entre tratamientos 20 min R1 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	30,792	3,837	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	10,267	1,279	0,210	0,050	No

Cuadro 147: Estadística entre tratamientos 80 min R1 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	36,964	4,689	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	50,823	6,447	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 148: Estadística entre tratamientos 140 min R1 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	42,255	6,295	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	43,508	6,482	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 149: Estadística entre tratamientos 20 min R2 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	53,095	2,827	0,008	0,025	Yes
DMSO vs L5	13,404	0,714	0,480	0,050	No

Cuadro 150: Estadística entre tratamientos 80 min R2 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	23,511	1,418	0,166	0,050	No
DMSO vs L5	51,699	3,118	0,004	0,025	Yes

Cuadro 151: Estadística entre tratamientos 140 min R2 derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	22,468	2,566	0,015	0,050	Yes
DMSO vs L5	38,824	4,434	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 152: Estadística entre tratamientos 80 min PPR derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	60,995	2,775	0,009	0,025	Yes
DMSO vs L5	5,209	0,237	0,814	0,050	No

Cuadro 153: Estadística entre tratamientos 140 min PPR derecha - 400ms.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	82,998	4,759	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	3,910	0,224	0,824	0,050	No

Cuadro 154: Estadística entre tratamientos 20 min THETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	69,363	3,723	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	82,099	4,407	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 155: Estadística entre tratamientos 20 min THETA basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	56,212	3,446	0,002	0,025	Yes
DMSO vs L5	29,428	1,804	0,080	0,050	No

Cuadro 156: Estadística entre tratamientos 80 min THETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	216,204	2,365	0,024	0,050	Yes
DMSO vs L5	232,831	2,547	0,016	0,025	Yes

Cuadro 157: Estadística entre tratamientos 140 min THETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	5,771	0,835	0,410	0,050	No
DMSO vs L5	23,046	3,335	0,002	0,025	Yes

Cuadro 158: Estadística entre tratamientos 20 min ALPHA basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	11,133	0,513	0,612	0,050	No
DMSO vs L5	89,794	4,134	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 159: Estadística entre tratamientos 80 min ALPHA basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	12,475	1,027	0,312	0,050	No
DMSO vs L5	53,456	4,399	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 160: Estadística entre tratamientos 20 min BETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	44,448	2,352	0,025	0,050	Yes
DMSO vs L5	63,520	3,361	0,002	0,025	Yes

Cuadro 161: Estadística entre tratamientos 20 min BETA basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	26,295	1,049	0,302	0,050	No
DMSO vs L5	109,077	4,351	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 162: Estadística entre tratamientos 80 min BETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	63,165	1,405	0,169	0,050	No
DMSO vs L5	116,326	2,587	0,014	0,025	Yes

Cuadro 163: Estadística entre tratamientos 80 min BETA basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	35,366	2,908	0,006	0,050	Yes
DMSO vs L5	58,351	4,798	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 164: Estadística entre tratamientos 140 min BETA basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	16,624	0,947	0,351	0,050	No
DMSO vs L5	51,705	2,945	0,006	0,025	Yes

Cuadro 165: Estadística entre tratamientos 80 min GAMMA1 basal derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	34,188	1,701	0,098	0,050	No
DMSO vs L5	74,134	3,689	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 170: Estadística entre tratamientos 140 min THETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L5	53,679	3,759	0,001	0,025	Yes

Cuadro 166: Estadística entre tratamientos 140 min GAMMA2 basal izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	90,276	3,505	0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	2,363	0,0917	0,927	0,050	No

Cuadro 167: Estadística entre tratamientos 20 min THETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	54,249	7,875	<0,001	0,050	Yes
DMSO vs L5	66,679	9,680	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 168: Estadística entre tratamientos 20 min THETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L5	237,343	2,202	0,038	0,025	Yes

Cuadro 169: Estadística entre tratamientos 80 min THETA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	13,389	0,112	0,911	0,050	No
DMSO vs L5	294,635	2,474	0,019	0,025	Yes

Cuadro 171: Estadística entre tratamientos 140 min THETA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	44,546	0,622	0,538	0,050	No
DMSO vs L5	257,520	3,597	0,001	0,025	Yes

Cuadro 172: Estadística entre tratamientos 20 min ALPHA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	79,477	2,867	0,007	0,050	Yes
DMSO vs L5	109,745	3,958	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 173: Estadística entre tratamientos 20 min ALPHA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	44,718	1,988	0,055	0,050	No
DMSO vs L5	56,284	2,503	0,017	0,025	Yes

Cuadro 174: Estadística entre tratamientos 80 min ALPHA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	182,805	1,928	0,062	0,050	No
DMSO vs L5	302,965	3,195	0,003	0,025	Yes

Cuadro 175: Estadística entre tratamientos 140 min ALPHA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	38,852	0,789	0,436	0,050	No
DMSO vs L5	128,946	2,620	0,013	0,025	Yes

Cuadro 176: Estadística entre tratamientos 140 min ALPHA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	22,203	0,495	0,624	0,050	No
DMSO vs L5	189,694	4,233	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 177: Estadística entre tratamientos 20 min BETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	228,905	15,572	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	123,475	8,400	<0,001	0,050	Yes

Cuadro 178: Estadística entre tratamientos 20 min BETA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	38,433	2,731	0,010	0,050	Yes
DMSO vs L5	70,802	5,032	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 179: Estadística entre tratamientos 80 min BETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	28,658	0,657	0,515	0,050	No
DMSO vs L5	117,568	2,697	0,011	0,025	Yes

Cuadro 180: Estadística entre tratamientos 80 min BETA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	125,528	4,005	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	65,001	2,966	0,007	0,050	Yes

Cuadro 181: Estadística entre tratamientos 140 min BETA post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L5	60,033	8,866	<0,001	0,025	<0,001

Cuadro 182: Estadística entre tratamientos 140 min BETA post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	65,113	3,778	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	25,947	1,505	0,142	0,050	No

Cuadro 183: Estadística entre tratamientos 20 min GAMMA1 post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	22,861	2,429	0,021	0,050	Yes
DMSO vs L5	32,648	3,469	0,001	0,025	Yes

Cuadro 184: Estadística entre tratamientos 20 min GAMMA1 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	39,318	1,160	0,254	0,050	No
DMSO vs L5	116,223	3,429	0,002	0,025	Yes

Cuadro 185: Estadística entre tratamientos 80 min GAMMA1 post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	0,658	0,0295	0,977	0,050	No
DMSO vs L5	59,655	2,675	0,012	0,025	Yes

Cuadro 186: Estadística entre tratamientos 80 min GAMMA1 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	64,307	5,326	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	17,690	1,465	0,152	0,050	No

Cuadro 187: Estadística entre tratamientos 140 min GAMMA1 post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	16,531	1,328	0,193	0,050	No
DMSO vs L5	55,308	4,443	<0,001	0,025	Yes

Cuadro 188: Estadística entre tratamientos 140 min GAMMA1 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	102,655	6,887	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	4,249	0,285	0,777	0,050	No

Cuadro 189: Estadística entre tratamientos 20 min GAMMA2 post-estímulo izquierda.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	61,886	3,401	0,002	0,025	Yes
DMSO vs L5	57,946	3,185	0,003	0,050	Yes

Cuadro 190: Estadística entre tratamientos 20 min GAMMA2 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	40,978	1,258	0,217	0,050	No
DMSO vs L5	93,182	2,861	0,007	0,025	Yes

Cuadro 191: Estadística entre tratamientos 80 min GAMMA2 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	94,027	3,670	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	35,554	1,388	0,175	0,050	No

Cuadro 192: Estadística entre tratamientos 140 min GAMMA2 post-estímulo derecha.

Comparison	Diff of Means	t	Unadjusted P	Critical Level	Significant?
DMSO vs L2	123,998	3,786	<0,001	0,025	Yes
DMSO vs L5	82,742	2,527	0,016	0,050	Yes