

118

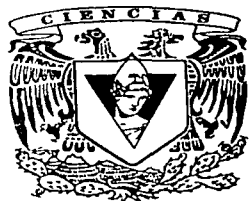


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**“CODIFICACION NEURAL DE LA MEMORIA DE TRABAJO EN LA CORTEZA PREFRONTAL DEL MONO RHESUS”**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**B I O L O G O**  
**P R E S E N T A:**  
**LUIS ALONSO LEMUS SANDOVAL**



**DIRECTOR DE TESIS:**  
**DR. RANULFO ROMO TRUJILLO**



**2002**

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**SECCION ESCOLAR**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**DRA. MARÍA DE LOURDES ESTEVA PERALTA**  
**Jefa de la División de Estudios Profesionales de la**  
**Facultad de Ciencias**  
**Presente**

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

"Codificación neural de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal del mono Rhesus"

realizado por LEMUS SANDOVAL LUIS ALONSO

con número de cuenta 09653295-1 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis  
 Propietario

Dr. Ranulfo Romo Trujillo

*Ranulfo Romo*

Propietario

Dr. Federico Bermúdez Rattoni

*Federico Bermúdez Rattoni*

Propietario

Dr. Julio Morán Andrade

Suplente

Dra. Lourdes Massieu Trigo

*Lourdes Massieu Trigo*

Suplente

Dr. Silvestre Alavez Espidio

*Silvestre Alavez Espidio*

FACULTAD DE CIENCIAS  
 U.N.A.M.

Consejo Departamental de



M. en C. Juan Manuel Rodríguez Chávez DE BIOLOGÍA

DEPARTAMENTO

**Este trabajo fue realizado bajo la dirección del Dr. Ranulfo Romo Trujillo en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.**

.....A las m6ndrigas piedras del camino.

A mis padres y hermanas.

A mi maestro Ranulfo Romo por su amistad y ensefanzas.

A los miembros del jurado: Dra. Lourdes Massieu, Dr. Federico Berm6dez, Dr. Julio Mor6n y Dr. Silvestre Alavez. Muchas gracias por sus comentarios y correcciones.

A mis compaeros Adri6n Hern6ndez, Antonio Zainos, Carlos Brody, Rogelio Luna, y Victor de Lafuente.

A mi cuafao Sergio Mendez.

A Ana.

... si enumerara a la banda, entonces las dedicatorias serfan m6s extensas que la tesis (el colmo), pero ustedes saben que los quiero...

# ÍNDICE

I.	RESUMEN.	1
II.	INTRODUCCIÓN.	1
II.I.	Memoria de Trabajo.	2
II.II	Codificación de Estímulos Vibrotáctiles.	5
II.III	Anatomía de la Corteza Prefrontal.	8
a.	<i>Aspectos Generales.</i>	8
b.	<i>Arquitectura de la CPF.</i>	9
c.	<i>Conectividad.</i>	10
c.1	<i>Aferentes.</i>	10
c.2	<i>Eferentes.</i>	11
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO.	12
IV.	MÉTODOS.	13
IV.I	Tarea de Discriminación.	13
IV.II	Registro.	14
IV.III	Análisis de Datos.	15
V.	RESULTADOS.	16
VI.	DISCUSIÓN.	20
VII.	CONCLUSIÓN.	22
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.	23

## I. RESUMEN.

Para poder discriminar la diferencia en la frecuencia entre dos vibraciones mecánicas aplicadas una tras otra en la punta de un dedo, es necesario que el sujeto reconozca el primer estímulo, que retenga esta información en el tiempo y que la compare contra el segundo estímulo. La capacidad de un sujeto para retener información sensorial en el tiempo con el fin de ejecutar una conducta, es conocida como memoria de trabajo. ¿Dónde y cómo es generada esta señal de memoria en el cerebro que porta información sobre el primer estímulo (base)? Se sabe que tanto humanos como monos poseen la misma capacidad para discriminar frecuencias (1, 2, 3), así que nos dimos a la tarea de registrar la actividad unitaria (células individuales) de monos Rhesus mientras éstos resolvían la tarea de discriminación. Encontramos que algunas células de la corteza Prefrontal (CPF) incrementan o decrementan su tasa de disparo durante el periodo de retención de información, y que lo hacen de manera monotónica en función del incremento de la frecuencia aplicada mecánicamente a la piel. Una predicción interesante que surge de estos hallazgos, es que siempre que sea posible medir estímulos sensoriales unidimensionales (ej. frecuencia) e independientemente de la modalidad sensorial, el cerebro debe retener información de manera monotónica como función de la variación del estímulo.

## II. INTRODUCCIÓN.

La adaptación de los organismos al medio ambiente ha hecho evolucionar sistemas de respuesta a los cambios y contingencias que éste presenta. Los órganos sensoriales de los animales transducen las propiedades físicas de los estímulos sensoriales, generando de este modo la primera información útil acerca del entorno. La etapa final del traslado de información alcanza al aparato motor, el cual puede generar respuestas conductuales que satisfacen las demandas de supervivencia de los animales.

Los órganos receptores sensoriales convierten las variables físicas y químicas en señales eléctricas. Esta información se transmite al sistema nervioso central mediante impulsos nerviosos conocidos como potenciales de acción, utilizados por las neuronas para comunicar mensajes a través de circuitos capaces de desencadenar un acto de percepción.

El procesamiento de la información tomada del medio a través de los órganos sensoriales, hasta la generación de un acto motor, es y ha sido objeto de estudio durante muchos años. Filósofos griegos como Demócrito ya se preguntaban cómo se representa el mundo en nuestro cerebro. Entendemos que las operaciones que realiza el cerebro para poder unir estos dos aspectos de la percepción (el sensorial y el motor), son aquellas que permiten explicar la conducta de los animales.

El propósito de éste trabajo es explorar la actividad neuronal asociada con la retención de información sensorial durante una tarea de percepción de estímulos vibrotáctiles. Para cumplir con este propósito, abordaré brevemente algunos conceptos sobre la memoria de trabajo, posteriormente explicaré en la segunda sección de la introducción, un modelo experimental que ha permitido aproximarnos al entendimiento del código neuronal en el sistema somatosensorial y que fue utilizado para obtener los resultados que se presentarán en este trabajo. La tercera sección de la introducción es sobre la anatomía de la corteza prefrontal, ya que como será demostrado más adelante, posee neuronas capaces de retener información proveniente del sistema somatosensorial. Más adelante se describirán los métodos tanto experimentales como analíticos, para finalmente describir los resultados, discusión y conclusiones del trabajo.

## **II. 1 Memoria de Trabajo.**

La memoria es un fenómeno inherente al cerebro, siendo un eslabón fundamental del acto perceptual. Sin ella sería imposible contrastar o evaluar información y por lo tanto interactuar con el medio. Justamente por esta razón es importante el conocimiento y entendimiento del componente mnemónico de la conducta.

Históricamente han surgido diversas definiciones de memoria que varían con el contexto en el que se ha estudiado. Por lo tanto, las evidencias experimentales con las que se han descrito las bases neuronales de la memoria, deben en todo momento ser interpretadas de acuerdo al diseño experimental. Se puede definir la memoria como la propiedad intrínseca del sistema nervioso para almacenar información en función del tiempo.



Las propiedades usadas para definir la memoria (6) son: contenido de la información, capacidad de almacenamiento de información, capacidad de recapitulación de la información, utilización de información relevante, duración de almacenamiento de información, estructuras y mecanismos de almacenamiento. De estos criterios o propiedades han surgido las distintas clasificaciones de memoria: memoria a largo plazo, memoria a corto plazo (71), memoria de trabajo (4, 5), memoria de procedimiento, memoria declarativa, memoria filogenética, etcétera (6). No es de ninguna manera ocioso tratar de clasificar y definir a la memoria, sino que por el contrario, estos intentos son necesarios para aproximarnos a su entendimiento.

Tomando todo esto en cuenta, me apoyaré en la definición de la memoria de trabajo para abordar su problemática dentro del contexto de la percepción. Primero, conviene saber que la memoria a corto plazo se define como la retención de información que, una vez adquirida, permanece disponible por períodos cortos de tiempo. Consideraremos a un tiempo de corta duración como aquél que va de fracciones de segundo a minutos. Para que los distintos organismos puedan enfrentar y resolver contingencias ambientales necesitan realizar un acto de percepción, el cual, como se mencionó previamente, requiere de la retención momentánea de información útil. Es aquí donde entra la memoria a corto plazo y de manera más específica, la memoria de trabajo.

La memoria de trabajo consta de información recientemente adquirida con fines perceptuales y con duración de unos cuantos segundos (4). La memoria de trabajo es una forma operativa de la memoria a corto plazo y emerge para resolver problemas cognitivos manejando información relevante. Este tipo de memoria es más un estado que una etapa previa de la memoria a largo plazo, es decir, no es a corto plazo en sentido puramente temporal como lo es la memoria a largo plazo (6). Pongamos como ejemplo a un lobo que inicia la cacería de un conejo. Su estrategia consiste en cansar al conejo haciéndolo correr para poder atraparlo. Si de pronto aparecieran cinco conejos en escena, entonces la estrategia del lobo sería poco eficaz, ya que tendría que cansarlos a todos. Para esto, el lobo recurre a la memoria de trabajo, de manera que genera en su cerebro la imagen exacta del conejo al que persigue y no una imagen general de un conejo. Así, el depredador persigue al conejo indicado hasta atraparlo. Seguramente una vez hecha la digestión el lobo olvidará para siempre la imagen de ese conejo. Como

resultado, la memoria de trabajo ayudó al lobo a alcanzar su meta o mejor dicho, cumplir su "trabajo" y para lograrlo retuvo en la memoria la imagen del conejo durante el tiempo que le tomó cazarlo (seguramente un tiempo corto).

Un principio básico de formación de memoria a corto plazo (y probablemente también la memoria de trabajo), fue propuesta por Hebb en 1949 (72). El postula que la activación de células interconectadas entre sí, pueden generar una actividad reverberante. Esta actividad podría incluso desencadenar cambios estructurales que definan una red neuronal con información duradera a largo plazo. Las bases celulares de la memoria de trabajo comenzaron a conocerse a partir de experimentos neurofisiológicos durante los años setentas. Usando monos entrenados, se encontraron neuronas que se activaban durante períodos de memorización en tareas diseñadas para comparar estímulos visuales (7,8). Lo que relacionó a estas células con la memoria fue, por un lado, su respuesta específica a un memorando (estímulo presentado para su memorización), y por otro, su actividad durante el período de memorización o retardo.

La participación de las neuronas de la corteza prefrontal (CPF) en paradigmas que requieren de la memoria de trabajo para su solución, está ampliamente documentada y se ha descrito cómo la actividad neuronal que es capaz de modificar su tasa de disparo en presencia de un memorando sensorial y que pudiera ser utilizado en una acción motora consecutiva (6,9 10, 11).

Las primeras observaciones de la dinámica neuronal presente durante tareas con retardo fueron hechas por Kubota (8), Fuster (7) y posteriormente por Miyashita y Chang (13), en donde se reportan períodos de activación celular que persistían hasta 15 segundos después de la terminación del estímulo sensorial muestra. Los períodos de activación asociados a la memoria de trabajo también se reportaron en la CPF por Kojima y Goldman-Rakic (14) y Funahashi y colaboradores (15).

La mayor parte de las células de la CPF responden durante las distintas etapas de los paradigmas de memoria de trabajo (durante el estímulo, durante el retardo o durante el período de respuesta). En particular, en la CPF dorsolateral se ha demostrado que la tasa de disparo de sus neuronas puede modularse durante los períodos de retardo en tareas visuales (16). Sin embargo, los paradigmas clásicos en el estudio de la memoria

de trabajo en la CPF, no han podido resolver el problema sobre la codificación del contenido de la información sensorial en la actividad de las neuronas. De hecho, los investigadores que se encuentran a la vanguardia en estos estudios como Patricia Goldman-Rakic o Joaquín Fuster, no han podido aportar datos que demuestren qué aspectos de los estímulos, están contenidos en la actividad neuronal presente durante los períodos de memorización. Esto se debe a que los estímulos visuales portan demasiada información y las neuronas reflejan éste hecho, haciendo imposible asociar la respuesta neural a una sola variable física.

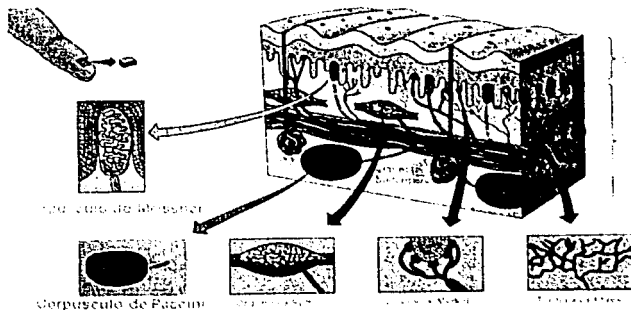
Estudios psicofísicos, de lesiones y neurofisiológicos, han descrito a grandes rasgos las funciones de la mayor parte de las áreas cerebrales. Aquellas relacionadas con procesos dinámicos de la conducta y de la percepción se han orientado fundamentalmente a la corteza cerebral, aunque también están involucradas de manera importante regiones subcorticales. El registro de la actividad eléctrica en la corteza cerebral con microelectrodos o mediante el uso de métodos como la resonancia magnética nuclear y el registro electroencefalográfico, por mencionar solo algunos, han demostrado que la corteza prefrontal (CPF; ubicada en la porción anterior del lóbulo frontal), se activa de manera importante durante tareas que involucran la memoria a corto plazo. De hecho, se propone que la CPF es una de las generadoras de dicho fenómeno (esto por supuesto no implica que otras áreas del cerebro no estén involucradas en dicha función). Finalmente, se ha demostrado que si se daña la CPF, la memoria de trabajo se ve seriamente afectada (9).

## **II. II Codificación de Estímulos Vibrotáctiles.**

Los estudios modernos en el campo de la neurobiología pretenden descifrar el código neuronal (información contenida en los disparos de las neuronas), que explique el fenómeno de la percepción. La generación de categorías, la comparación y discriminación de señales, así como la retención de información o memoria, son propiedades intrínsecas del sistema nervioso central. El neurocientífico debe encontrar el modelo experimental apropiado que le permita entender estos procesos. El sistema somatosensorial de los primates subhumanos, es un modelo idóneo para estudiar los mecanismos de la percepción, ya que se dispone de un amplio conocimiento sobre los mecanorreceptores y sus cualidades de transducción de estímulos mecánicos, así como

los nervios periféricos y su dinámica de comunicación con los distintos núcleos, que a su vez se comunican con la corteza cerebral (17, 18). Ahora se sabe que la actividad de las aferentes primarias (nervios periféricos) y de las áreas somatosensoriales de la corteza cerebral, están relacionadas con la representación, detección, y discriminación de estímulos somatosensoriales (1, 19, 20, 21, 22, 23)

La sensación de flutter (o aleteo; 24) es un modelo experimental utilizado para estudiar el código neural. Con un estimulador mecánico se produce una señal vibrotáctil, donde las ondas sinusoides generadas poseen dos propiedades físicas: amplitud y frecuencia. Ambas son detectadas por dos tipos distintos de mecanorreceptores. La variación en la frecuencia genera a su vez dos sensaciones distintas: una que va de los 5 a los 50 Hertz (1 Hz equivale a 1 evento en 1 segundo) y produce la sensación de aleteo. La otra va de 60 a 400 Hz, y evoca la sensación de vibración. Vibraciones mayores a 500 hz producen sensaciones estacionarias. Entre los 50 y 60 Hz se encuentra un umbral de transición producido por la alternancia en la actividad de los corpúsculos de Meissner (Fig. 1) que operan en el rango de aleteo, y de los corpúsculos de Pacini (Fig. 1), que se activan en el rango de la vibración.



**Figura 1.** Corte de piel donde se muestran los mecanorreceptores inmersos en la dermis que se encargan de transducir estímulos cutáneos. En el humano existen terminales neuronales libres y 4 tipos de mecanorreceptores. El corpúsculo de Meissner (arriba en la izquierda), es el responsable de la sensación de "Flutter".

Existen a su vez dos umbrales referidos a la amplitud del estímulo (17). El primero es el umbral absoluto o energía necesaria para percibir la presencia de un estímulo. Este umbral es dependiente de la frecuencia de vibración del estímulo, en donde a mayores frecuencias es necesaria mayor amplitud para que la señal sea detectada. El segundo umbral se encuentra entre los 7 y 8 dB por arriba del umbral absoluto. La diferencia entre estos dos umbrales se conoce como intervalo atonal (Fig 2), también presente en el sistema auditivo. La compensación requerida para generar una sensación de amplitud uniforme entre dos vibraciones de distinta frecuencia se explica por las fracciones de Weber, en las cuales se plantea la necesidad de añadir mayor amplitud a frecuencias altas que vayan a ser discriminadas contra frecuencias bajas.

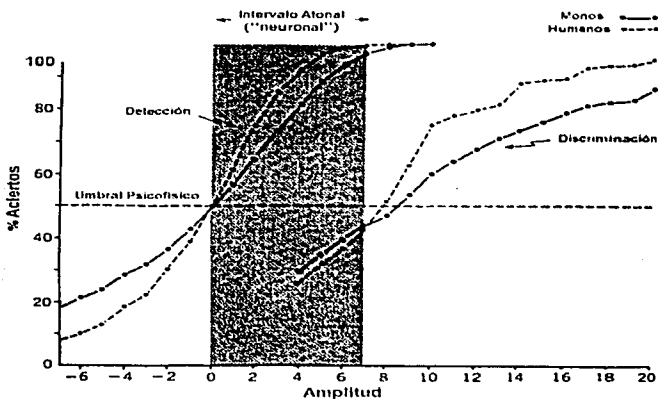


Figura 2. Comparación de curvas psicofísicas de detección y discriminación para monos y humanos. El intervalo Atonal es la transición de amplitud entre el umbral de detección y el de discriminación. El eje horizontal representa la amplitud (dB relativos al umbral de detección) de desplazamiento del estimulador mecánico sobre la piel, mientras que el eje vertical representa los aciertos. Las curvas del lado izquierdo muestran el porcentaje de veces que se detectó la presencia de un estímulo de 30 Hz. Las curvas del lado derecho muestran el porcentaje neto de aciertos obtenidos en la discriminación de frecuencias cuando se varía la amplitud. Las líneas punteadas representan el desempeño de humanos y las líneas continuas el desempeño de monos. La línea punteada horizontal define arbitrariamente el umbral psicométrico al 50%.

Las respuestas psicométricas en monos y humanos durante la detección y discriminación de estímulos vibrotáctiles, son prácticamente idénticas, por lo que se puede asumir que los resultados obtenidos de la experimentación con monos, pueden aportar información relevante acerca de los mecanismos neuronales relacionados con la sensación vibrotáctil (Fig 2; 19, 25, 26). Tomando en cuenta la capacidad que tienen tanto monos como humanos para discriminar de manera similar entre estímulos sinusoides de distinta frecuencia, así como la conectividad del sistema somatosensorial y las capacidades de transducción por parte de los mecanorreceptores, es posible utilizar la tarea de discriminación como una herramienta clave para explicar los procesos de categorización, memorización y toma de decisiones, obteniendo respuestas neuronales como función de la variable frecuencia. La tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles pretende arrojar información en este sentido (1, 2), ya que en este paradigma el sujeto se ve obligado a comparar dos cantidades. Para que el sujeto pueda decidir si uno de los estímulos es de mayor o menor frecuencia que el primero, necesariamente debe de retener la información del primer estímulo, la cual comparará posteriormente con el segundo estímulo. Es posible entrenar monos Rhesus (*Macaca mulatta*) para realizar tareas de discriminación de estímulos táctiles y así, mientras se lleva a cabo la tarea, registrar simultáneamente la actividad neuronal asociada a los distintos componentes de la misma, (en este caso en particular, durante el período interestímulo cuya actividad está asociada a la memoria del primer estímulo).

## II. III Anatomía de la Corteza Prefrontal

### a. Aspectos Generales.

La corteza del lóbulo frontal se caracteriza por sus cualidades motoras (a diferencia de las áreas sensoriales de la corteza, posteriores al surco central). Entre las propiedades identificadas en estas áreas corticales se encuentran: memoria a corto plazo, generación de actividad preparatoria, control inhibitorio (que logra jerarquizar la conducta y formular prioridades en la ejecución motora), regulación espacio temporal de eventos sensoriales y motores, lenguaje, movimiento del cuerpo y ojos, expresión de emociones, control de vísceras, razonamiento lógico, etcétera (6). Para este trabajo resultan de interés las relaciones anatómicas y hodológicas (conectividad) de la CPF que pudieran ayudar a

explicar los mecanismos asociados a la retención de información de estímulos somatosensoriales.

### b. Arquitectura de la CPF.

En el lóbulo frontal se encuentran las CPF, corteza motora primaria (M1), corteza premotora (PM) y corteza motora suplementaria (CMS). En los monos macacos, la CPF está limitada por el surco arcuato en la superficie dorsolateral y por el giro anterior cingulado en la superficie medial. Los surcos arcuato y cingulado están bien definidos en macacos (Fig. 3). El surco con mayor definición en el área dorsolateral es el surco principal y en la porción ventral de la CPF, se observan los surcos orbitales, los cuales están conectados con surcos sagitales formando una "H" o "Y" (Fig. 3.)

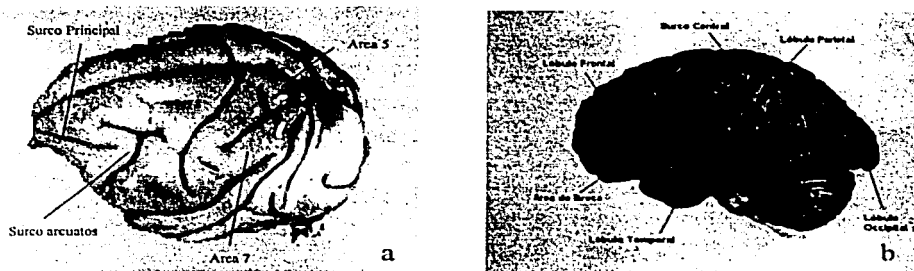


Figura 3. a) Cerebro de mono *Macaca mulatta*. La corteza Prefrontal (CPF) se encuentra anterior al surco arcuato. El surco Principal divide a la CPF en dorsal y medial. Se muestran 2 áreas somatosensoriales del lóbulo parietal que se conectan con la corteza Prefrontal (área 5 y área 7). b) Cerebro humano. La corteza Prefrontal se encuentra en el lóbulo frontal. El área de Broca (asociada al lenguaje), pertenece a la CPF.

En humanos y antropoides son muy complejos los surcos, por lo que es muy difícil identificar las porciones posteriores de la CPF en zonas dorsolaterales y ventrales. En humanos la región posterior- inferior del hemisferio izquierdo (áreas 44 y 45 de Broadman), es donde se encuentra el área del lenguaje de Broca. Petrides y Pandya (30) describen homologías en las CPF del humano y del mono.

### c. Conectividad.

De acuerdo con Creutzfeldt (31), la fisiología de una región cortical puede ser estudiada y entendida sólo en el contexto de sus conexiones anatómicas con otras estructuras.

La propiedad que identifica a la CPF en todos los mamíferos, son sus conexiones con el núcleo medio-dorsal del tálamo (6). En primates la citoarquitectura granular se correlaciona con las proyecciones tálamo-corticales. En la medida que crece evolutivamente la CPF crece igualmente el núcleo parvocelular del tálamo (NPc) y sus conexiones a la porción lateral de la CPF. En contraste, el núcleo magnocelular del tálamo (NMc) que se conecta al área orbito-frontal no se desarrolla tanto. Estos estudios de conectividad y topología de la CPF han sido realizados por distintos grupos de trabajo (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39).

#### c.1. Aferentes.

En los primates el NMc posee células gigantes y el NPc pequeñas (40, 41, 42). El NMc proyecta a la región orbital y frontal de la CPF, mientras que el NPc a la porción dorsolateral (34, 35, 37, 41). El núcleo lateral del tálamo proyecta al área 8 de Broadman (campo frontal de los ojos). Las porciones caudales de la CPF reciben las aferencias laterales del tálamo.

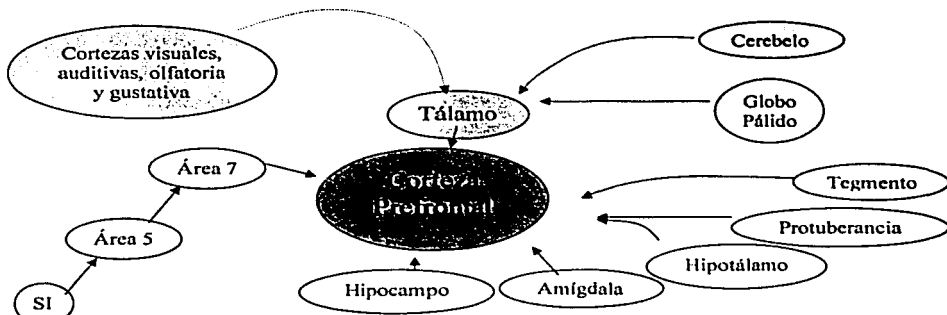


Figura 4. Áreas corticales (lado izquierdo) y subcorticales que mandan proyecciones a la Corteza Prefrontal. SI (corteza somatosensorial primaria).



El NPC recibe aferencias de la CPF misma (66). La CPF recibe además, mediante conexiones con las porciones medio- dorsal y ventral del tálamo, información del cerebelo y del globo pálido. También recibe conexiones indirectas del hipotálamo (39), la amígdala (45), el hipocampo y la corteza cingular (43, 44).

Las cortezas visuales, auditivas, somáticas, olfatorias y gustativas proyectan axones a la CPF (43). Es por esta razón que se le considera corteza de asociación, independientemente de que pueda variar el número de sinapsis intermedias. Sin embargo, el término de asociación debe ser considerado con cautela, ya que no siempre convergen estos sistemas en las mismas áreas dentro de la CPF. Los 5 sentidos originados en regiones distintas convergen en la CPF, generando en ocasiones superposiciones bimodales y trimodales. El área 7 del sistema somatosensorial manda proyecciones ipsilaterales a la CPF (Fig 4.)

Finalmente se ha encontrado que la CPF genera conexiones en sí misma (43, 44, 45). Las conexiones que llegan a la CPF y las que se generan en la CPF están asociadas principalmente a la capa III supragranular.

### *c.2. Eferentes.*

Todas las regiones que proyectan a la CPF reciben a su vez eferencias de la CPF. La excepción a esta regla son los ganglios basales (6).

La corteza orbitofrontal se comunica con la amígdala y otras estructuras subcorticales relacionadas, mientras que la CPF dorsal se conecta a las cortezas hipocampal y parahipocampal vía corteza entorrinal (67). Se piensa que esta vía puede estar asociada a la formación y recapitulación de la memoria motora. Otra vía bien conocida es CPF-PM-CMS-M1 (68, 69; Fig. 5).

Las regiones medial y dorsal del surco principal y anterior al surco arcuato de la CPF, proyectan a las áreas somatosensoriales 5 y 7 (70).

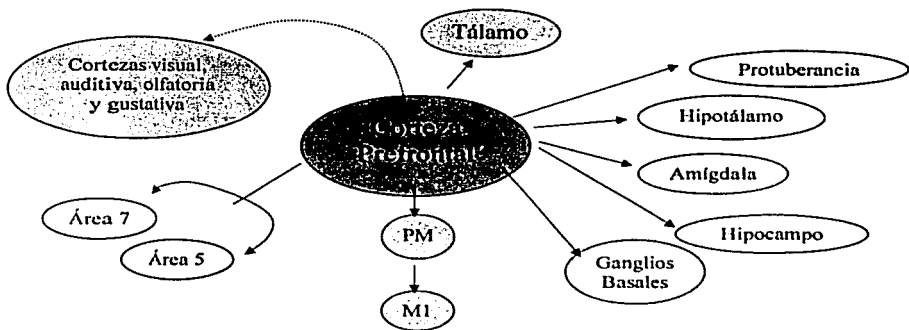


Figura 5. Áreas corticales y subcorticales a las que manda proyecciones la Corteza Prefrontal. PM (corteza Promotora). M1 (corteza motora primaria).

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO.

La memoria es un fenómeno inherente al sistema nervioso, sin ella sería imposible contrastar o evaluar información y por lo tanto interactuar con el medio. La memoria de trabajo es una forma operativa de la memoria a corto plazo que participa de manera fundamental en la percepción y toma de decisiones. Para poder describir la manera en la que opera la memoria de trabajo, se ha diseñado una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles donde exista una sola variable independiente. Sólo de esta manera es posible decodificar la información contenida en los disparos de las neuronas, durante los períodos de retardo (memoria de trabajo).

Tanto humanos como monos tienen habilidades similares para discriminar la diferencia en la frecuencia de dos vibraciones mecánicas aplicadas consecutivamente en la punta de los dedos (1, 3). En esta tarea sensorial, el segundo estímulo es comparado contra la traza de información dejada por el primer estímulo (base), lo cual debe involucrar memoria de trabajo. ¿Dónde y cómo se retiene ésta traza de información en el cerebro? Esta pregunta fue investigada por medio del registro unitario de neuronas de

la CPF de monos, mientras éstos realizaban dicha tarea de discriminación somatosensorial.

#### IV. MÉTODOS.

Durante la tarea de discriminación vibrotáctil (1, 2, 3) que se ilustra en la figura 6, los animales prestan atención a la frecuencia del primer estímulo (base), almacenan alguna traza de él durante el retardo entre los dos estímulos y comparan la traza almacenada contra la frecuencia del segundo estímulo (comparación). Esta tarea es una tarea paramétrica de memoria de trabajo en el sentido de que requiere de la memorización de un parámetro continuo (frecuencia del estímulo). Cuatro monos (*Macaca mulatta*) fueron entrenados para realizar la tarea por arriba de los umbrales psicofísicos (en el orden de 2 a 4 Hz de diferencia entre el estímulo base y comparación).

Los animales se manejaron de acuerdo con los estándares institucionales del NIH (National Institute of Health) y de la Sociedad para las Neurociencias.

##### IV. I Tarea de Discriminación.

Durante la tarea de discriminación (2,3), los estímulos fueron aplicados en la piel del segmento distal de un dígito de la mano derecha (inmovilizada con una férula). La estimulación se hizo con un estimulador mecánico (2 mm de grosor, punta redondeada), controlado por una computadora. El desplazamiento inicial de la punta sobre la piel fue de 500  $\mu\text{m}$ . Las amplitudes de estimulación se ajustaron para producir intensidades subjetivas iguales. Durante los ensayos se aplicaron dos estímulos consecutivos a la piel glabra (sin pelo) y separados por un período de retardo (interestímulo de 3 segundos; fig 6). Si el animal discriminaba correctamente cada ensayo se le recompensaba con una gota de líquido. La discriminación se indicó presionando el botón lateral si la frecuencia del segundo estímulo era mayor que la frecuencia del primer estímulo, o presionando el botón medial si la frecuencia del segundo estímulo era menor que la frecuencia del primer estímulo.

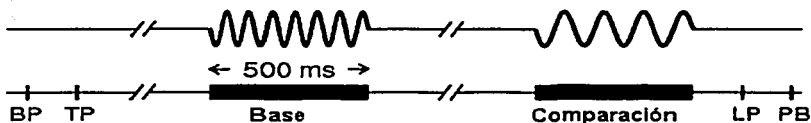


Figura 6. Tarea de discriminación. Arriba: forma senoidal de los estímulos. Abajo: secuencia temporal de la tarea. Baja punta del estimulador (BP). El mono toma la palanca (TP). Aparece el estímulo base y tras 3 segundos de retardo, aparece el estímulo de comparación. Cada estímulo dura 500 milisegundos. El mono libera la palanca (LP). Presiona el botón (PB).

Después del entrenamiento se llevaron a cabo registros neurofisiológicos mientras se realizaba la tarea. La actividad neuronal unitaria se registró mediante el uso de siete microelectrodos independientes móviles (46), separados 500  $\mu\text{m}$  uno del otro, e insertados en paralelo dentro de la CPF. Para evitar las variaciones en la dificultad de la tarea, los dos sets de estímulos (Fig. 7 a, b) tuvieron grandes diferencias entre la base y la comparación contrastada con el umbral psicofísico del mono. Todos los estímulos se mantuvieron dentro del rango de frecuencia con el cual, en humanos, se genera la sensación conocida como "flutter" (aleteo). Las frecuencias de vibración fuera de este rango generan sensaciones cualitativamente distintas y son transducidas tanto en monos como en humanos por receptores cutáneos distintos a los que transducen el flutter (19).

#### IV. II Registro.

Los registros unitarios de la actividad eléctrica de las neuronas, se obtuvieron con la ayuda de una matriz de 7 electrodos independientes de 2 a 3  $\text{M}\Omega$  cada uno (3, 46), insertados en la convexidad inferior del hemisferio izquierdo de la CPF de tres monos (Fig. 7 c) y en el hemisferio derecho de dos monos.

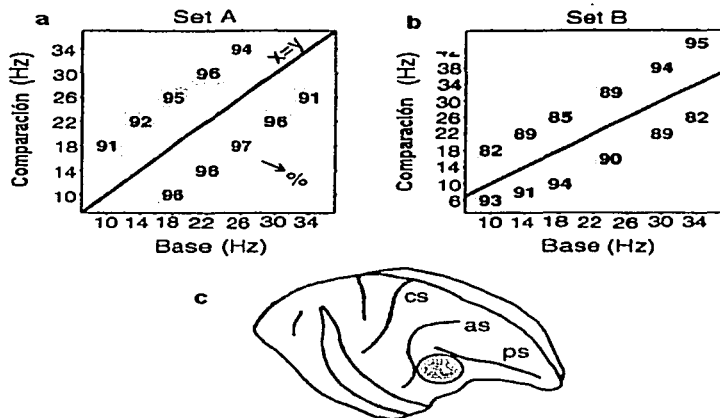


Figura 7. a, b) Sets de estímulos: frecuencia del estímulo base en el eje horizontal y frecuencia del estímulo de comparación en el eje vertical. Por ejemplo en "a", la frecuencia 10 Hz del primer estímulo fue discriminado contra 18 Hz del estímulo de comparación. En los cuadros grises se muestra el porcentaje de aciertos para cada clase. c) sitio de registro: el surco Principal (PS), es el más anterior. El surco arcuato (AS), es el borde posterior de la corteza Prefrontal. La región de la corteza cerebral anterior al surco Central (CS), se considera lóbulo frontal.

#### IV. III Análisis de Datos.

El análisis de los datos se llevó a cabo por medio de un método de tiempo continuo. Para cada ensayo, se convulsionaron los trenes de espigas de células aisladas con Kérneles gaussianos, con el fin de obtener funciones de densidad de espigas dependientes del tiempo. El Kernel del periodo interestímulo fue  $\sigma = 300$  ms.

A partir del análisis de funciones de densidad para cada estímulo base, se promedió la tasa de disparo dependiente del tiempo. Para cada punto en el tiempo se obtuvo el mejor ajuste lineal sobre la media de la respuesta y en función de la frecuencia del estímulo base. Para el cálculo de los errores estándar, se consideró la significancia de la pendiente de la línea ajustada que resultara distinta de cero (62, 63). Igualmente se

obtuvo la validez del ajuste de probabilidad  $Q$  mediante una prueba de  $\chi^2$  para los ajustes de datos lineales y sigmoides (63). Se consideraron como tiempos de respuesta significativos a aquellos donde la pendiente de la regresión lineal fuera distinta de cero ( $P < 0.01$ ) y uno o ambos ajustes lineal y sigmoide fueran aceptables ( $Q > 0.05$ ). Estos períodos de respuesta se marcaron como "significativamente monotónicos," (la monotonicidad se refiere al cambio uniforme en la tasa de disparo de la neurona como función del estímulo presentado), y se consideraron lineales o sigmoidales, siempre que los ajustes tuvieran un valor alto de  $Q$ . Una sigmoide suave se definió como una sigmoide que fuera casi lineal durante al menos la mitad del rango de las frecuencias de los estímulos base. Las sigmoides lineales dentro de un rango más corto de los valores, se consideraron sigmoides fuerte. Neuronas con respuestas monotónicamente significativas durante el interestímulo, se marcaron como neuronas portadoras de señal. Para evaluar el efecto neto del método de marcaje de las respuestas, se tomaron 318 neuronas significativamente monotónicas y se desordenaron las frecuencias del estímulo base durante cada ensayo de cada neurona. De este nuevo análisis, sólo 13 neuronas resultaron significativamente monotónicas. Así, la probabilidad neta de marcar por azar a una neurona como monotónica fue  $P = 13/318 \approx 0.04$ .

## V. RESULTADOS.

En un experimento piloto con el primer mono, se exploraron distintas porciones de la CPF izquierda alrededor del surco principal. Sólo en la convexidad inferior de la CPF se encontraron neuronas que respondieron durante la tarea. Esta región contiene neuronas que codifican información de los estímulos durante tareas visuales de memoria de trabajo (47). Con base en el experimento piloto, se enfocaron los registros de los animales a esta región de la CPF. A pesar de que un gran número de neuronas respondieron a la tarea durante el estímulo base o durante el estímulo de comparación, los resultados aquí mostrados comprenden exclusivamente a los de la actividad neuronal registrada durante el período de retardo (interestímulo). Con los primeros tres monos, se utilizó el patrón de estímulos "a" mostrado en la figura 7. Las pruebas estadísticas realizadas, revelaron que de 493 neuronas que respondían a la tarea, 318 neuronas (65%) presentaron actividad durante el período de retardo. Esta actividad variaba como función monotónica de la frecuencia del estímulo base. Algunas de ellas ( $n = 160$ , 50%), se activaban débilmente después de la estimulación con la frecuencia base más

baja y su tasa de disparo incrementaba de manera uniforme en la medida en la que se incrementaba la frecuencia base (neuronas "monotónicas positivas"; Fig. 8 a, c, e). Otras neuronas presentaron una tasa de descarga que variaba en dirección opuesta ( $n = 141$ , 44%), o "monotónicas negativas" (Fig. 8 b, d, f). Algunas de estas neuronas ( $n = 17$ , 5%) cambiaron el signo de la señal durante el período de retardo, siendo monotónicas positivas en un momento y monotónicas negativas en otro. Cuarenta por ciento de las veces, el comportamiento de la tasa de disparo neuronal pudo describirse como función lineal de la frecuencia del estímulo base. Veintiún por ciento de las veces su comportamiento fue una función sigmoideal suave y 39% de las veces su comportamiento se ajustó a una función sigmoideal fuerte (ver métodos). Así, la frecuencia del estímulo base (un valor escalar análogo) parece estar codificada directamente en la tasa de disparo de las neuronas (también un valor escalar análogo), por lo general de manera suavemente graduada.

La mayoría de las neuronas ( $n = 260$ , 82%) se estudiaron usando un tiempo fijo de retardo (3s). Con este tiempo fijo interestímulo, los monos pueden llegar a anticipar el tiempo de llegada del segundo estímulo, y frecuentemente este hecho se ve reflejado en la actividad neuronal (fig 8 b). Para cada neurona se determinaron las veces que, durante el período interestímulo, la tasa de disparo codificaba una señal monotónica significativa con respecto al estímulo base (ver métodos). La mayoría de las neuronas se pudieron clasificar principalmente en tres grupos ilustrados en la figura 9. Primero: Neuronas "tempranas" (fig 9 a, b) las cuales llevaban una señal de la frecuencia del estímulo base durante el primer segundo del interestímulo, ( $n = 89$ , 34%). Segundo: Neuronas "persistentes" (figs 9c, d, 8a) las cuales portaban una señal del estímulo base durante los tres segundos del período de retardo ( $n = 60$ , 23%). Tercero: Neuronas "tardías" (fig 9 e, f, 8b) que portaban la señal del estímulo base durante el último segundo ( $n = 85$ , 33%).

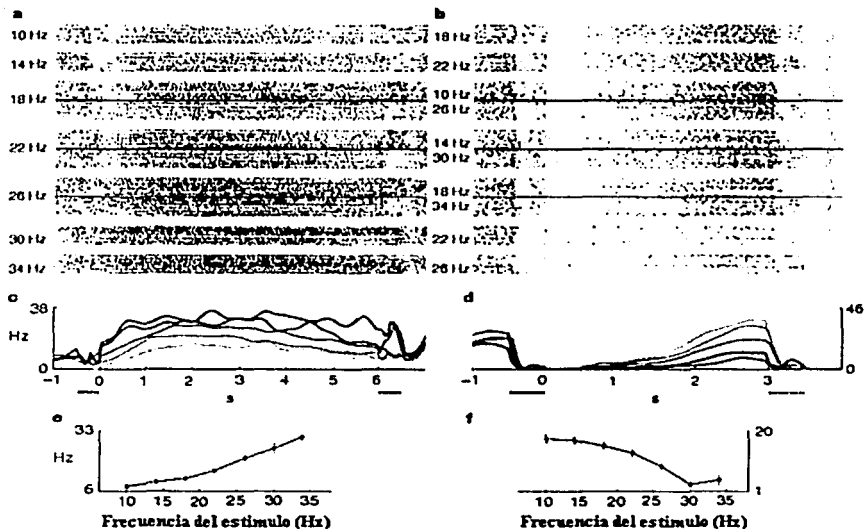


Figura 8. Respuestas monotónicas positivas durante el periodo de retardo (a, c, e). Monotónicas negativas (b, d, f). Rasters (a, b); cada renglón de puntos representan potenciales de acción. Los ensayos fueron presentados aleatoriamente, pero aquí se muestran ordenados respecto a las frecuencias. Las líneas negras horizontales separan dos clases con la misma frecuencia base, pero distinta frecuencia de comparación. Las cajas grises y las barras de e y d, indican los periodos de estimulación con las frecuencias base y comparación. Los puntos grises gruesos indican el periodo de respuesta del mono. Los ejes del tiempo para a y b se muestran en e y d. En e y d se muestran las densidades de espigas para cada frecuencia base, donde el gris claro son frecuencias bajas. e y f son tasas de disparo promedio durante el periodo de retardo. En este caso son sigmoides suaves.



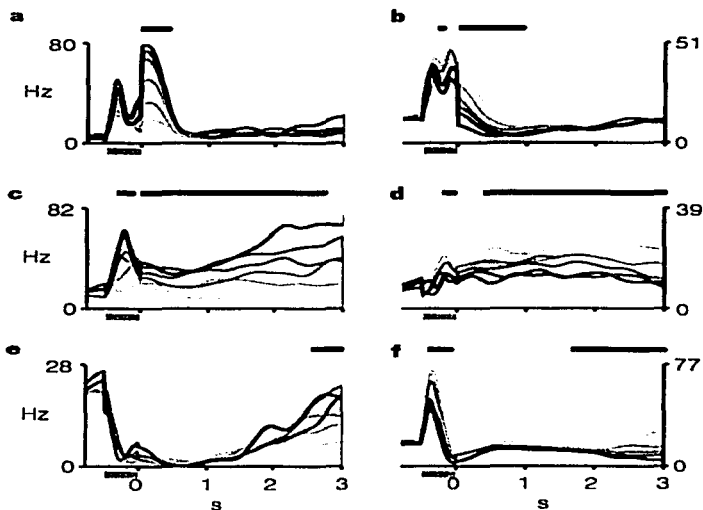


Figura 9. Tipos de respuestas neuronales. a-f densidad de espigas de 6 neuronas. La línea oscura encima de cada gráfica, indica el tiempo durante el cual, la tasa de disparo portaba señal monotónica significativa de la frecuencia base. a, c, e, son monotónicas positivas. b, d, f, son monotónicas negativas. a, b, actividad "temprana." c, d, neuronas "persistentes." e, f, actividad "tardía."

La figura 10 muestra el número total de neuronas que se determinó portaban señal monotónica significativa en función del tiempo. Se observó en general, que la actividad neuronal disminuía después de la primera parte del retardo, mientras que al final del retardo se observaba una marcada elevación de la actividad. Durante el registro no se llevó a cabo ningún intento por muestrear alguno de los grupos temporales, de hecho el comportamiento neuronal mostrado en la figura 10 se encontró con el análisis de los datos y no durante las sesiones de registro.

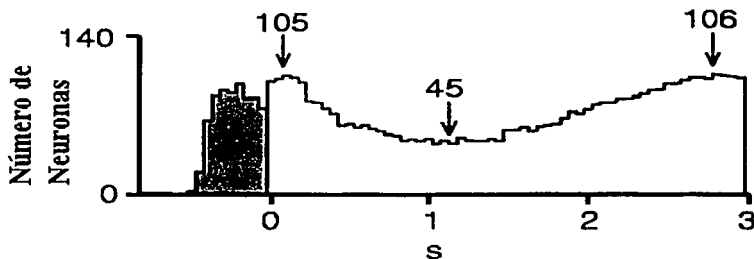


Figura 10. Total de neuronas registradas (con 3 segundos de interestímulo), portando señal significativa del estímulo base. Cada neurona puede participar en más de un bin de tiempo (del histograma). El período del estímulo base aparece en gris. Las flechas indican el número máximo de neuronas sintonizadas durante cada uno de los tres segundos del interestímulo.

Cuarenta y tres de las neuronas estudiadas con un período de retardo de 3 segundos, se investigaron lo suficiente como para posteriormente aplicarles un patrón de estímulos en el que el retardo era de 6 segundos por cada ensayo.

Estos resultados muestran que las neuronas "late" se comportan de manera similar a las descritas en una tarea visuomotora de memoria de trabajo (15). El tiempo en el cual las neuronas tardías portan la mayor cantidad de información sobre el estímulo base, no se encuentra restringido a la primera porción del retardo, sino que se extienden su actividad en proporción a la longitud del retardo, anticipando así su finalización (Romo y col. resultados no publicados).

## VI. DISCUSIÓN.

¿Las neuronas de la convexidad inferior de la CPF codifican información sobre el estímulo base, o codifican la anticipación de un acto motor?  $P$  denota la probabilidad de que el acto motor correcto, sea presionar un botón indicando que la frecuencia del estímulo comparación es más baja que la frecuencia del estímulo base. Para el patrón de estímulos A (figura 7),  $P$  es una función monotónica de la frecuencia de la base donde la diferencia en la tasa de disparo va de 0 Hz (frecuencias base 10 a 14 Hz) a 1 Hz

(frecuencias base 30 a 34 Hz). Por lo tanto, las neuronas monotónicas registradas durante cierto tiempo con el patrón A podrían estar codificando tanto el estímulo base como la probabilidad de realizar un acto motor anticipado. Para distinguir entre estas dos posibilidades, se registró a un cuarto mono en la CPF, también entrenado en la tarea vibrotáctil, mientras respondía al patrón de estímulos B (fig 7). Este patrón de estímulos fue diseñado de manera tal que  $P$  es constante a 0.5 para cada frecuencia base. La frecuencia del estímulo base no portaba ninguna información acerca del acto motor requerido. No obstante, encontramos que las respuestas del período de retardo son muy similares a aquellas obtenidas con el patrón de estímulos A. De 123 neuronas clasificadas durante el registro como responsivas a la tarea, 85 (69%) presentan tasas de disparo durante el período de retardo que resultaron ser funciones significativamente monotónicas del estímulo base. Cincuenta y nueve (69%) de éstas fueron monotónicas positivas y 25 (29%) monotónicas negativas (una neurona cambió de signo durante el retardo). Treinta y ocho por ciento de las neuronas se clasificaron como "tempranas", 35 % como "persistentes" y 19 % como "tardías". Sesenta y nueve % de las veces, las respuestas fueron funciones suaves del estímulo base (lineal o sigmoidal suave). La hipótesis más parsimoniosa que abarca todas las respuestas monotónicas encontradas en todos los monos usando distintos patrones de estímulo (incluidos los patrones A y B), es que las neuronas monotónicas estaban codificando la frecuencia del estímulo base.

Decir que las neuronas monotónicas pueden codificar la frecuencia del estímulo base, se aplica a todas las neuronas de tipo monotónico, incluyendo las "tardías". Las neuronas "tardías", poseen temporalidad anticipatoria, pero dependientes de su estímulo base (en frecuencias de los extremos, la probabilidad para predecir la respuesta aumenta; fig 9 e, f). Esta propiedad la comparten otras neuronas de anticipación encontradas en varias regiones del cerebro (48, 49) y en la CPF (15, 16, 50) durante las respuestas de retardo. Estas neuronas pueden usualmente ser interpretadas como neuronas motoras de anticipación (6, 49, 51, 64). Sin embargo la aplicación del patrón de estímulos B, revela que en lugar de codificar completamente la temporalidad (6, 52) o identidad (48, 50) de un inminente acto motor, los disparos de algunas neuronas de anticipación de la CPF, pueden también codificar los estímulos mismos. Entonces, tal y como lo demuestra este estudio, las neuronas de anticipación a un evento, pueden no solo realizar predicciones motoras, sino que también son capaces de portar información sensorial.

## VII. CONCLUSIÓN.

En este estudio se describen neuronas en la convexidad inferior de la CPF cuyas tasas de disparo variaban durante el período de retardo entre los dos estímulos como función monótonica de la frecuencia del estímulo base. Esta "codificación monótonica del estímulo", puede generalizarse y decirse que: La codificación monótonica de los estímulos puede ser la representación básica de la magnitud de un estímulo sensorial unidimensional (frecuencia) en la memoria de trabajo. Una predicción interesante que se deriva de estos estudios es que otras tareas conductuales que requieren comparaciones unidimensionales entre estímulos, pueden generar respuestas monótonicas similares a las aquí reportadas.

La codificación monótonica suave encontrada en muchas neuronas, es consistente con la existencia de una representación paramétrica y no categórica del estímulo memorizado durante la tarea de memoria de trabajo (53). Este trabajo sugiere que las codificaciones monótonicas pueden ser la representación básica del continuo de la magnitud sensorial durante la memoria de trabajo.

Estos resultados aportan dos datos importantes al debate actual concerniente a la anatomía de la corteza Prefrontal (47, 58, 59). Primero: en otros estudios se apoya la idea de que las respuestas de memoria de trabajo, para tareas que no involucran un componente espacial, se encuentran preferentemente en regiones ventrales de la CPF (47); en este estudio se exploró la CPF lateral. Segundo: estos resultados constituyen una demostración de que las neuronas de la CPF pueden retener información de memoria de trabajo inducida por modalidades no visuales (60) y visuales (6, 15, 61). Saber si esta capacidad de retención de información está sostenida por neuronas específicas para una modalidad que se hayan intercaladas, o si la actividad es sostenida por neuronas multimodales individuales, es algo que debe ser investigado en paradigmas que involucren más de una modalidad sensorial.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Mountcastle V. B., Steinmetz M. A. & Romo R. Frequency Discrimination in the Sense of the Flutter: Psychophysical Measurements Correlated with Postcentral Events in Behaving Monkeys. *J. Neurosci.* 10: 3032-3044 (1990).
2. Hernandez A., Salinas E., Garcia R. & Romo R. Discrimination in the Sense of Flutter: New Psychophysical Measurements in Monkeys. *J. Neurosci.* 17: 6391-6400 (1997).
3. Romo R., Hernandez A., Zainos A. & Salinas E. Somatosensory Discrimination Based on Cortical Microstimulation. *Nature.* 392: 387-390 (1998).
4. Baddeley A. *Working memory* (New York: Oxford University Press. (1986).
5. Baddeley A. *Measuring Memory.* *Psychopharmacol Ser;* 6:12-22(1988).
6. Fuster J. M. *The Prefrontal Cortex.* 2nd ed. Raven. New York, (1989).
7. Fuster J. M., & Alexander, G. E. Neuron Activity Related to Short Term Memory. *Science* 173, 652 - 654. (1971).
8. Kubota K. & Niki H. Prefrontal Cortical Unit Activity and Delayed Alternated Performance in Monkeys. *J. Neurophysiol.* 34, 337-347. (1971).
9. Passingham R. E. Memory of Monkeys (*Macaca mulatta*) with Lesions in Prefrontal Cortex. *Behav Neurosci.* 99:3-21 (1985).
10. Passingham R. E. Prefrontal Cortex and Sequencing of Movement in Monkeys (*Macaca mulatta*). *Neuropsychologia* 23: 253-462. (1985).
11. Goldman-Rakic P. S. Circuitry of Primates Prefrontal Cortex and Regulation of Behaviour by Representational Memory. In: *Handbook of Physiology: Nervous System.*

Vol V: Higher Functions of the Brain, Part 1, edited by F. Plum. Pp. 373-417. American Physiological Society. Bethesda, MD (1987).

12. Fuster J. M., & Jervey J. Inferotemporal Neurons Distinguish and Retain Behaviorally Relevant Features of Visual Stimuli. *Science*. 212: 454- 955. (1981).

13. Miyashita Y., & Chang H. S. Neuronal Correlates of Pictorial Short-Term Memory in the Primate Temporal Cortex. *Nature* 331: 68-70 (1988).

14. Kojima, S. & Goldman-Rakic, P. S. Delay-related Activity of Prefrontal Neurons in Rhesus Monkeys Performing Delayed-Response. *Brain Res.* 248, 43-49 (1982).

15. Funahashi S., Bruce C. J. & Goldman-Rakic P. S. Mnemonic Coding of Visual Space in the Monkey's Dorsolateral Prefrontal Cortex. *J. Neurophysiol* 61, 331-349 (1989).

16. Fuster J.M. & Alexander G.E. Firing Changes in Cells of Nucleus Medialis Dorsalis Associated with Delayed Response Behavior. *Brain Res.* 61:79-91. (1973).

17. Mountcastle V.B. Sensory Receptors and Neural Encoding: Introduction to Sensory Processes. *Medical Physiology*. 11, The C. V. Mosby Com. St Louis, 4th ed. (1980).

18. Mountcastle V.B. Neural Mechanisms in Somesthesia. *Medical Physiology*. 11, The C. V. Mosby Com. St Louis, 4th ed. (1980).

19. Talbot W. H., Darian-Smith I., Kornhuber H. H. & Mountcastle V. B. The Sense of Flutter-Vibration: Comparison of the Human Capacity with Response Patterns of Mechanoreceptive Afferents from the Monkey Hand. *J. Neurophysiol* 31, 301-334 (1968).

20. Phillips J.R. & Johnson K. O. Tactile Spatial Resolution. II. Neural Representation of Bars, Edges and Gratings in Monkey Primary Afferents. *J. Neurophysiol.* 46: 1192-202 (1981).

21. Phillips J.R., Johnson K.O. & Hsiao, S.S. Spatial Pattern Representation and Transformation in Monkey Somatosensory Cortex, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85: 1317-1321 (1988).
22. Ruiz S., Crespo P. & Romo R. Representation of Moving Tactile Stimuli in the Somatic Sensory Cortex of Awake Monkeys. J. Neurophysiol 73: 525-57 (1995).
23. Salinas E., Hernandez A., Zainos A. & Romo R. Periodicity and Firing Rate as Candidate Neural Codes for Frequency of Vibrotactile Stimuli. J. Neurosci. July 15. 20(14):5503-5515. (2000).
24. Mountcastle V.B., Talbot W. H., Darian-Smith I. & Kornhuber H. H. Neural Basis of the Sense of Flutter-Vibration. Science. Feb 3. 155:597-600. (1967).
25. LaMotte R. H. & Mountcastle V.B. Capacities of Humans and Monkeys to Discriminate Between Vibratory Stimuli of Different Frequency and Amplitude: A Correlation Between Neural Events and Psychophysical Measurements. J. Neurophysiol. 38. 539. (1979).
26. Mountcastle V. B., LaMotte R. H. & Carli G. Detection Thresholds for Stimuli in Humans and Monkeys: Comparison with Threshold Events in Mechanoreceptive Afferent Nerve Fibers Innervating the Monkey Hand. J. Neurophysiol. 35: 408 (1972).
27. Bonin G. & Bailey, P. The Neocortex of *Macaca mulatta*. University of Illinois Press, Urbana (1947).
28. Bailey P. & Bonin G. The Isocortex of Man. University of Illinois Press, Urbana (1947).
29. Cajal, S. R y. Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados, Vol. 2. CSIC, Madrid. (1904).

30. Petrides M. & Pandya D.N. Comparative Architectonic Analysis of the Human and the Macaque Frontal Cortex. In: Handbook of Neuropsychology, edited by F Boller. Pp 17-58. Elsevier, Amsterdam. (1984).
31. Creutzfeldt O.D. Generality of the Functional Structure of the Neocortex. *Naturwissenschaften*, 64:507-517 (1977).
32. Walker A. E. The Medial Thalamic Nucleus: A Comparative Anatomical, Physiological and Clinical Study. *J. Comp. Neurol.*, 73: 87-115. (1940).
33. Rose J. E. & Woolsey C.N. The Orbitofrontal Cortex and Its Connections With the Mediodorsal Nucleus in Rabbit, Sheep and Cat. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 27:210-232 (1948).
34. Pribram K. H., Chow K. L. & Semmes J. Limit and Organization of the Cortical Projection from the Medial Thalamic Nucleus in Monkey. *J. Comp. Neurol.*, 98: 433-448. (1953).
35. Akert K. Comparative Anatomy of Frontal Cortex and Thalamofrontal Connections. In: *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. Ed by J M Warren. pp. 372-396. McGraw Hill. New York (1964).
36. Narkiewicz O. & Brutkowski, S. The Organization of Projection from the Thalamic Mediodorsal Nucleus to the Prefrontal Cortex of the Dog. *J. Comp. Neurol.* 129: 361-374 (1972).
37. Tanaka D. Thalamic Projections of the Dorsomedial Prefrontal Cortex of the Rhesus Monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res.* 110:21-38 (1976).
38. Tanaka D. Projections from Orbitofrontal Cortex to Mediodorsal Thalamic Nucleus in the Dog. *Brain Res.* 171:356-361 (1977).
39. Kievit J. & Kuypers H. G. Organization of the Talamocortical Connexions to the Frontal Lobe in the Rhesus Monkey. *Exp Brain Res.* 29: 299- 322 (1977).



40. Clark W.E. & Le Gros. The Thalamus of the Tarsius. *J. Anat.* 64: 371-414 (1930).
41. Walker A. E. The Primate Thalamus. University of Chicago Press. (1938).
42. Olszewski J. The thalamus of the *Macaca mulatta*: An Atlas for Use in Stereotaxic Instrument. Karger Basel. (1952).
43. Jones E.G. & Powell T.P.S. An Anatomical Study of Converging Sensory Pathways Within the Cerebral Cortex of the Monkey. *Brain*, 93:793-820 (1970).
44. Pandya D.N., Dye P. & Butters N. Efferent Cortico-Cortical Projections of the Frontal Cortex in the Rhesus Monkey. *Brain Res.* 31: 35-46. (1971).
45. Jacobson S. & Trojanowski J. Q. Prefrontal Granular Cortex of the Rhesus Monkey Inter-Hemispheric Cortical Afferents. *Brain Res.* 132: 235-246. (1977).
46. Mountcastle V. B., Reitboeck H. J., Poggio G. F. & Steinmetz M. A. Adaptation of the Reitboeck Method of Multiple Microelectrode Recording to the Neocortex of the Waking monkey. *J. Neurosci Methods.* 36: 77-84 (1991).
47. Wilson F. A. W., O'Scalaidhe S. P. & Goldman-Rakic P. S. Dissociation of Object and Spatial Processing Domains in Primate Prefrontal Cortex. *Science.* 260: 1955-1958 (1993).
48. Chafee M. V. & Goldman-Rakic P. S. Matching Patterns of Activity in Primate Prefrontal Area 8a and Parietal Area 7ip Neurons During a Spatial Working-Memory Task. *J. Neurophysiol.* 79:2919-2940 (1998).
49. Bruce C. J. & Goldberg M. E. Primate Frontal Eye Fields. I. Single Neurons Discharging Before Saccades. *J. Neurophysiol.* 53: 603-635 (1985).
50. Hoshi E., Shima K. & Tanji J. Task-Dependent Selectivity of Movement-Related Neuronal Activity in the Primate Prefrontal Cortex. *J. Neurophysiol.* 80: 3392-3397 (1998).

51. Quintana J. & Fuster J. M. Mnemonic and Predictive Functions of Cortical Neurons in a Memory Task. *Neuroreport*. 3: 721-724 (1992).
52. Schultz W. & Romo R. Role of Primate Basal Ganglia and Frontal Cortex in the Internal Generation of Movements. I. Preparatory Activity in the Anterior Striatum. *Exp. Brain Res.* 91:363-384 (1992).
53. Seung H. S. How the Brain keeps the Eyes Still. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93: 13339-13344 (1996).
54. Pandya D. N. & Barnes C. L. In *The Frontal Lobes Revisited* (ed. Perecman, E.) 41-72 (IRBN, New York, (1987).
55. Preuss T. M. & Goldman-Rakic P. S. Connections of the Ventral Granular Frontal Cortex of Macaques with Persylvian Premotor and Somatosensory Areas: Anatomical Evidence for Somatic Representation in Primate Frontal Association Cortex. *J. Comp. Neurol.* 282: 293-316 (1989).
56. Salinas E., Hernández A., Zainos A., Lemus L. & Romo, R. Cortical Recoding of Sensory Stimuli During Somatosensory Discrimination. *Soc. Neurosci. Abstr.* 24. 1126 (1998).
57. Zhou Y. & Fuster J. M. Mnemonic Neuronal Activity in Somatosensory Cortex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93: 10533-10537 (1996).
58. Rao S. C., Rainer G. & Miller, E. K. Integration of What and Where in the Primate Prefrontal Cortex. *Science* 276: 821-824 (1997).
59. Rainer G., Asaad W. F. & Miller E. K. Memory Fields of Neurons in the Primate Prefrontal Cortex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95: 15008-15013 (1998).
60. Bodner M., Kroger J. & Fuster J. M. Auditory Memory Cells in Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Neuroreport* 96: 1905-1908 (1996).

61. Miller E. K., Erickson C. A. & Desimone R. Neural Mechanisms of Visual Working Memory in Prefrontal Cortex of the Macaque. *J. Neurosci.* 16: 5154-5167 (1996).
62. Ross S. M. Introduction to Probability for Scientists and Engineers (Wiley, New York, (1987).
63. Press W., Teukolsky S. A., Vetterling W. T. & Flannery B. P. Numerical Recipes in C 2nd ed (Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K., (1992).
64. Asaad W. A., Rainer G. & Miller E. K. Neural Activity in the Primate Prefrontal Cortex During Associative Learning. *Neuron.* 21:1399-1407 (1998).
65. Funahashi S., Bruce C. J. & Goldman-Rakic P. S. Visuospatial Coding in Primate Prefrontal Neurons Revealed by Oculomotor Paradigms. *J. Neurophysiol.* 63: 814-831 (1990).
66. Nauta W.J. H. Neural Associations of the Frontal Cortex. *Acta Neurobiol. Exp.* 32: 125-140. (1972).
67. Nauta W.J. H. Some Efferent Connections of the Prefrontal Cortex in the Monkey. In: *The Frontal Granular Cortex and Behavior.* pp. 397-407. McGraw-hill, New York. (1964).
68. Watanabe-Sawaguchi K., Kubota K. & Arikuni T. Cytoarchitecture and Intrafrontal Connections of the Frontal Cortex of the Brain of the Hamadryas Baboon (*Papio hamadryas*). *J. Comp. Neurol.*, 311:108-133. (1991).
69. Bates J.F., Goldman-Rakic P.S. Prefrontal Connections of Medial Motor Areas in the Rhesus Monkey. *J. Comp. Neurol.*, 336:211-228. (1993).
70. Pandya D.N., Dye P. & Butters N. Efferent Cortico-Cortical Projections of the Prefrontal Cortex in the Rhesus Monkey. *Brain Res.* 31:35-46. (1971).