



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Instituto de Fisiología Celular

Correlatos neuronales de la toma de decisiones durante la discriminación de estímulos vibrotáctiles

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

P R E S E N T A :

Luis Alonso Lemus Sandoval

TUTOR: Ranulfo Romo Trujillo

2009



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.

Agradecimientos.

Al Dr. Ranulfo Romo por sus cotidianas enseñanzas y por casi nunca perderme la paciencia.

A los doctores Hugo Merchant, Rafael Aguilar, Oscar Próspero, Joséargas y Ranulfo Romo por haberse tomado la molestia de revisar esta tesis.

A mis compañeros Adrián Hernández, Antonio Zainos, Rogelio Luna, Victor de Lafuente, Manuel Álvarez, Yuriria Vázquez (guión) Zúñiga, Verónica Nácher, Dafne García, Esteban Ramírez y Liliana Camarillo.

A mi cuñado Sergio Méndez.

Al apoyo incondicional de mis padres y hermanas.

A Priscila.

ÍNDICE

Agradecimientos	i
I. RESUMEN	1
I.I. Abstract	1
II. INTRODUCCIÓN	2
II.I. Toma de decisiones	3
II.II. Neurofisiología de la toma de decisiones	5
II.II.I Otros experimentos sobre la toma de decisiones	8
II.III . Sistema somatosensorial	13
II.IV. Flutter y tarea de discriminación de estímulos vibro táctiles	15
II.V. Anatomía y conectividad de la corteza premotora medial	16
II.VI. Fisiología de la corteza premotora medial	17
III. HIPÓTESIS	18
IV. OBJETIVO	18
V. MÉTODOS y RESULTADOS	19
VI. DISCUSIÓN	19
VII. CONCLUSIONES	19
VIII. APÉNDICE: Análisis de regresión lineal múltiple	22
IX. BIBLIOGRAFIA	24

I. RESUMEN

Dependiendo de las demandas ambientales, una decisión basada en una evaluación sensorial puede ser reportada de manera inmediata o diferida en un reporte posterior. De ser diferida, la decisión debe ser retenida en la memoria. Pero ¿qué es lo que se almacena en los circuitos de memoria: la decisión final o la información sensorial que le dio origen? Los resultados de esta tesis muestran que, durante el periodo de decisión diferida, la actividad de las neuronas de la corteza premotora medial del mono codifica no solo el resultado de la evaluación sensorial que corresponde a las posibles elecciones del mono, sino que además codifica la información sensorial pasada en la que se basa la decisión. Estas respuestas pueden alternarse una y otra vez con gran flexibilidad durante todo el periodo de decisión diferida. Además, estas respuestas covarían con el reporte de la decisión del mono. Proponemos que, mantener en la memoria de trabajo la información de las propiedades de los estímulos en los cuales está basada la decisión, podría servir para continuamente actualizar el reporte de la decisión diferida.

I.I Abstract

Depending on environmental demands, a decision based on sensory evaluation may be either immediately reported or postponed for later report. If postponed, the decision must be held in memory. But what exactly is stored by the underlying memory circuits, the final decision itself or the sensory information that led to it? The results of this thesis show that, during a postponed decision report period, the activity of medial premotor cortex neurons encodes both the result of the sensory evaluation that corresponds to the monkey's possible

choice and the past sensory information on which the decision is based. These responses could switch back and forth with remarkable flexibility across the postponed decision report period. Moreover, these responses covaried with the animal's decision report. It is proposed that maintaining in working memory the original stimulus information on which the decision is based could serve to continuously update the postponed decision report in this task.

II. INTRODUCCIÓN

Uno de los métodos utilizados para tratar de entender la manera en la que el cerebro transforma la información sensorial en una conducta, es el registro de la actividad eléctrica de las neuronas involucradas en dicha transformación. En el laboratorio del Dr. Ranulfo Romo nos preguntamos de qué manera se forma una señal de decisión en el cerebro. Después de entrenar y registrar la actividad cerebral de un par de monos mientras éstos resolvían una tarea de discriminación, obtuvimos evidencias que sugieren que la decisión es una señal dinámica en la que constantemente se evalúa información sensorial y programas motores, de manera que, si se le da suficiente tiempo al sujeto para decidir, la probabilidad de mejorar la conducta podría incrementarse; tal y como sugiere la mejora en el desempeño de los monos cuando se incrementó el retardo previo al movimiento durante la discriminación de estímulos vibrotáctiles (Lemus et al., 2007).

A continuación presentaré información introductoria útil para el tema de la toma de decisiones, así como información relacionada con el área cerebral de interés, de manera que resulte sencillo aproximarse a los resultados ya publicados (Lemus et al., 2007) y presentados en esta tesis.

II.I. Toma de decisiones

La serie de procesos que van de la adquisición de información sensorial, hasta la ejecución de un plan motor, son elementos involucrados en la percepción. Uno de los eslabones de esta cadena de procesamiento es “la toma de decisiones.”

La decisión es el resultado de un proceso mental, donde después de la comparación de la información sensorial y de la información almacenada en la memoria, culmina generalmente con la elección y ejecución de un plan motor. De hecho, el resultado puede ser una acción o una opción. Debido a que no podemos “ver” una decisión, entonces solo podemos, a través de una conducta, inferir que una decisión ha sido tomada. Gracias a los avances técnicos con que contamos, ahora es posible realizar experimentos que nos permiten estudiar los procesos cerebrales involucrados en la toma de decisiones.

El primer problema es definir lo que significa decidir. En este sentido, conviene diferenciar 3 términos que son difíciles de separar. 1) “La acción”, que es consecuencia de 2) “la elección”, y ésta, a su vez, es consecuencia de 3) “la decisión”. La acción es el componente motor de la conducta, es decir, el movimiento. La elección es el proceso mental con el que se escoge de entre dos o más posibles alternativas y es independiente de la ejecución motora. Un individuo generalmente se enfrenta a más de dos alternativas, sin embargo para simplificar el problema podemos plantear una hipótesis en la que el cerebro procese información por pares. Por ejemplo, para elegir de entre las opciones “a”, “b” y “c”, el cerebro podría primeramente realizar las siguientes operaciones:

1) “a” vs. “b”

2) Ganador de [“a” vs. “b”] vs. “c”

La elección resulta de la comparación de información, mientras que “la decisión” es el proceso mediante el cual se puede llegar a una elección u opción conductual. Dicho de

otra manera, decidir es el proceso de la comparación de información sensorial y de memoria que permita generar una señal de elección relacionada con una posible acción motora. El primer paso en el proceso de la toma de decisiones perceptuales es la adquisición de información; esta información inicial puede ser tomada del medio externo mediante los órganos de los sentidos o de la memoria. Una vez que los órganos de los sentidos transducen en señales eléctricas la información de las variables físicas de los estímulos, la información codificada en impulsos eléctricos es llevada, mediante algunos relevos neuronales ubicados en la médula y en el tallo cerebral, hasta algunas áreas subcorticales (tálamo y ganglios basales) y corticales, donde ocurre el fenómeno de la sensación.

“La percepción”, es un fenómeno que sigue en nivel de complejidad al de la sensación. Formar un percepto requiere de mecanismos de comparación entre la información sensorial disponible y la previamente adquirida y almacenada en los circuitos de memoria. La percepción ocurre cuando se le asigna valor (cuantitativo, cualitativo o conductual) a una sensación (Jung, 1984). Es justamente debido a estos factores que 2 personas perciben de manera distinta el mismo estímulo. Para que el cerebro perciba, debe decidir si se le asigna tal o cual atributo a una sensación.

En neurociencias existen dos grandes vertientes de estudio del problema de la toma de decisiones: 1) Los modelos sensoriales y 2) los modelos no sensoriales. Los primeros pretenden explicar el fenómeno de la toma de decisiones a partir de experimentos en los que sea posible manipular de manera cuantitativa y cualitativa, las variables físicas en un proceso de discriminación. Los segundos, pretenden explicar el fenómeno de la toma de

decisiones en términos del valor conductual de una decisión, con teorías de “riesgo-beneficio”, “utilidad”, “Bayesiana” y “teoría del juego”, utilizando precisamente, las variables riesgo, beneficio, ganancia, etc. Si bien es incuestionable la implicación de estas variables en la toma de decisiones, esta tesis está principalmente dirigida al problema de la toma de decisiones dentro de un marco experimental que controla una sola variable: la frecuencia con la que vibra la punta de un estimulador mecánico sobre la piel. Utilizar una sola variable permite al investigador conocer la manera en la que las neuronas son moduladas en función de los cambios controlados de dicha variable, de manera que sea posible correlacionar la actividad eléctrica de las neuronas con la conducta.

II.II Neurofisiología de la toma de decisiones

Ernst Weber realizó observaciones estudiando las sensaciones cutáneas que han servido como base de los posteriores estudios neurofisiológicos y su relación con la conducta. Weber introdujo la cuantificación en la fisiología perceptual mediante el reporte de diferencias apenas percibidas o umbrales (Weber, 1846). Su gran aporte fue encontrar una relación exacta entre los incrementos en la magnitud de los estímulos y los cambios, apenas percibidos, en la intensidad de las sensaciones. A partir de este hallazgo, Gustav Fechner encontró una relación logarítmica entre el incremento de las magnitudes y las sensaciones generadas, fundando así la psicofísica (Fechner, 1860). Las técnicas psicofísicas son la formalización matemática del fenómeno de la percepción, y se han vuelto una herramienta indispensable para el estudio de la toma de decisiones ya que es a través del reporte motor de evaluaciones sensoriales como se estudian las respuestas neuronales asociadas a la decisión (Romo & Salinas, 2003). Otra herramienta analítica fundamental en las

neurociencias cognitivas fue desarrollada a mediados del siglo XX: la “Teoría de detección de señales.” Esta supone que todo estímulo puede ser detectado contra un fondo ruidoso y que el individuo tiene su propio criterio para detectarlo. La probabilidad para detectar un estímulo depende entonces de: la intensidad de la señal, de la sensibilidad del observador (influenciada por el ruido y la atención) y del criterio adoptado por el observador, determinado además por sus motivaciones y expectativas. La curva ROC (Receiving Operator Characteristic) es el método gráfico que toma en cuenta estas variables y de la cual se puede leer la diferencia entre 2 distribuciones (en este caso la probabilidad de detectar un estímulo y el ruido). Como veremos a continuación, intentar averiguar sobre los mecanismos cerebrales que explican la toma de decisiones requiere de la combinación de estas herramientas.

La manera en la que se genera un acto voluntario, han sido estudiada en estructuras corticales y subcorticales (Romo & Schultz, 1992, Georgopoulos et al., 1993; Tanji & Shima, 1994). Si bien la actividad motriz es *per se* una conducta, la manera en la que el cerebro maneja la información disponible para producir una conducta no ha sido esclarecida. Debido a que toda decisión es generada a partir de la comparación de información, para entender el mecanismo, es necesario estudiar la actividad neuronal durante un proceso de comparación de información. La tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles fue diseñada precisamente para estudiar este proceso (LaMotte & Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1990; Hernández et al., 1997). En esta tarea, la punta de un estimulador mecánico que mide aproximadamente 2 mm de grosor, aplica de manera consecutiva un par de estímulos vibratorios sobre la piel. Los sujetos que realizan esta tarea, deben discriminar la diferencia en la frecuencia de vibración de los estímulos.

Durante muchos años se propuso que la corteza somatosensorial primaria codificaban los estímulos a través del intervalo temporal entre espigas, de manera que debía haber un lector central que interpretara el código (Mountcastle et al., 1969). Sin embargo, otros estudios realizados directamente en la corteza somatosensorial primaria de macacos, mientras éstos discriminan frecuencias (ver sección II.IV de la presente tesis), han demostrado que: 1) la manera más eficaz de codificación de las frecuencias en S1, es mediante la modulación de la tasa de disparo neuronal. 2) También se ha encontrado cómo esta codificación se correlaciona con la conducta (Romo et al., 1998; Hernández et al., 2000; Salinas et al 2000., Romo et al., 2003; Luna et al., 2006). 3) Se ha revelado un código paramétrico para la retención de información en la memoria de trabajo (Romo et al., 1999) y 4) Se ha propuesto que a través de una resta aritmética de la representación de los estímulos, las neuronas son capaces de comparar la información contenida en la frecuencia de los estímulos para generar señales de decisión que explican el reporte neural (Romo et al., 2000, 2002, 2003, 2004; Hernández et al., 2002). Sin embargo, hasta que se obtuvieron los resultados presentados en esta tesis, existía ambigüedad para diferenciar entre la actividad neuronal asociada a la decisión y la actividad relacionada al movimiento. Esto debido a que el registro de la actividad eléctrica de neuronas de monos que realizan una tarea asociada a la decisión, requiere precisamente que los monos expresen su decisión mediante un movimiento. Por esta razón, la actividad neuronal posterior a la comparación de información podía estar relacionada con la decisión, con la preparación del movimiento o con la actividad motriz. Para solucionar este problema, se modificó la versión original de la tarea de discriminación añadiendo un retardo posterior al estímulo de comparación, de manera que la ejecución motora se realizara después de algunos segundos (en nuestros

experimentos típicamente son 3 segundos), luego de la comparación de los estímulos (Lemus et al., 2007. Figura 1A). Durante este nuevo periodo de retardo, debería ser posible estudiar los procesos neuronales asociados con la retención de información asociada con la toma de una decisión diferida. La presente tesis muestra los resultados obtenidos de dichos experimentos, en los se observó la señal asociada a la decisión, al componente motor y además, de manera sorprendente, la información sensorial con la que se origina a la señal de decisión (Lemus et al., 2007).

II.II.I Otros experimentos sobre la toma de decisiones

Newsome y colaboradores (Newsome et al., 1989), demostraron que las neuronas ubicadas en el fondo del surco temporal medio (MT por sus siglas en inglés) del cerebro del mono están relacionadas con la percepción de la dirección del movimiento visual. En cada ensayo de la tarea de Newsome, un porcentaje de puntos presentados en una pantalla frente a un mono se movían en una de dos posibles direcciones, mientras que el porcentaje restante se mantenía moviéndose de manera aleatoria. Tras muchas repeticiones, se comparó la probabilidad de generar un movimiento contra la actividad generada por las neuronas. Encontraron que la actividad de una proporción de las neuronas en MT se correlacionaba con el movimiento ocular que realizaban los monos. Además, Salzman y colaboradores (1990), microestimularon con corriente eléctrica a las neuronas de área MT, y fueron capaces de modificar la probabilidad de que el mono hiciera un movimiento sacádico en una dirección determinada. Posteriormente, Shalden y colaboradores (1996), presentaron un modelo muy sencillo de codificación de la señal de decisión por parte de las poblaciones neuronales en MT, en donde las columnas corticales que codifican cada dirección se auto

suprimen mediante neuronas gabaérgicas, quedando activas solo aquellas columnas excitadas por la dirección del movimiento. Shadlen y Newsome (1996) utilizaron la misma tarea para registrar neuronas de la corteza intraparietal lateral (LIP por sus siglas en inglés) y encontraron que la tasa de disparo de las neuronas asociadas, por ejemplo, con el movimiento sacádico a la derecha, se incrementaba paulatinamente durante los 2 segundos de retardo posterior al estímulo, si se generaba un movimiento de los puntos a la derecha y un correspondiente movimiento sacádico a la derecha. En cambio, su tasa de disparo disminuía si el movimiento de puntos y la sacada eran hacia la izquierda. Otro dato, quizás aún más interesante que obtuvieron de estos experimentos, fue que la actividad de las neuronas se modulaba, además, con la coherencia (porcentaje de puntos que se mueven en una misma dirección), y que incluso en coherencia de 0%, la tasa de disparo predecía al movimiento sacádico, teniendo así un modelo de decisión donde la actividad de las neuronas se correlaciona con la conducta. La interpretación de estos resultados es que cuando la señal sensorial no aporta información, y de cualquier manera los sujetos deben generar una respuesta conductual, entonces la señal neuronal asociada debe ser cualquiera excepto sensorial (en específico de decisión o motora).

El registro de las cortezas del área motora suplementaria (AMS) y motora primaria (M1) en monos que realizaban una tarea de categorización de la velocidad de un estimulador recorriendo la piel (Romo et al., 1993, 1998) reveló la existencia de neuronas que respondían diferencialmente en función de las categorías de velocidad generadas por los monos. Estas respuestas diferenciales correlacionaban con la conducta de los animales.

Los experimentos realizados por Schall y colaboradores (Hanes et al., 1995; Hanes & Schall, 1996; Thompson et al., 1996, 1997) sugieren la presencia de una señal neuronal asociada con la toma de la decisión en el área del lóbulo frontal, conocida como el campo ocular frontal (en inglés FEF). La actividad eléctrica de las neuronas del campo ocular frontal fue registrada mientras los monos resolvían la tarea de “oddball” (bola singular). En cada ensayo, los animales debían generar un movimiento sacádico (tan rápido como les fuera posible) hacia el oddball que se iluminaba de un color distinto al resto de las otras 7 ubicaciones posibles distribuidas alrededor del punto de fijación. Schall y colaboradores encontraron que las neuronas del campo ocular frontal reflejaban en su tasa de disparo un umbral de movimiento ocular que, al ser rebasado, generaba un movimiento ocular sacádico. Al cuantificar los distintos tiempos de reacción de la respuesta motora se percataron de que la velocidad con la que la tasa de disparo se incrementaba, era mayor si el oddball caía dentro del campo receptivo de las neuronas del campo ocular frontal. Además, al realizar una variante del experimento (Hanes et al., 1998), donde se entrenó a los monos para frenar el reporte de la detección, observaron que la actividad neuronal del campo ocular frontal predecía la dirección del movimiento incluso si éste se abortaba. Los resultados de estos experimentos sugieren que las neuronas del campo ocular frontal generan una señal asociada con la toma de decisiones, debido a que esa señal era concordante con la actividad motora, e igualmente generada en los ensayos donde se impedía el movimiento ocular.

En 1999 Kim y Shadlen registraron la actividad de las neuronas del área intraparietal lateral mientras sus monos realizaban la tarea de movimiento de puntos. Sus resultados sugieren que a mayor coherencia (proporción de puntos moviéndose en la misma

dirección) menor es el tiempo requerido para alcanzar una decisión; a este modelo le llamaron de acumulación de información. Gold y Shadlen (2000) hipotetizaron que la tasa de disparo de las neuronas del campo ocular frontal era función logarítmica de la probabilidad de generar un movimiento (Carpenter & Williams, 1995). Al microestimular neuronas del campo ocular frontal con una dirección preferente para el movimiento ocular hallaron que el movimiento resultante del ojo era un producto de la dirección preferente de las neuronas y de la dirección en la que el mono decidía moverse. Con este experimento proponen que de alguna manera la decisión (probablemente proveniente del área intraparietal lateral) está codificada en la actividad motora del campo ocular frontal.

La discriminación de estímulos vibrotáctiles ha sido uno de los modelos más poderosos para entender la toma de decisiones (Mountcastle et al., 1990; Hernández et al., 1997). El registro de la corteza cerebral de monos que discriminan la diferencia entre la frecuencia de un par de estímulos vibrotáctiles aplicados de manera consecutiva en la piel de un dedo de la mano, ha sugerido que las neuronas de la corteza premotora medial restan de la tasa de disparo que representa el segundo estímulo, la tasa de disparo que representa la memoria del primer estímulo. Este mecanismo podría generar una señal categórica que le indica al mono el resultado de la discriminación (Hernández et al., 2002).

En otro experimento, de Lafuente y Romo (2005, 2006) se preguntaron cómo y en qué áreas corticales se genera la percepción de un estímulo durante la ejecución de una tarea de detección de un estímulo táctil. Se entrenó a un par de monos a apretar un botón cuando detectaban la amplitud un estímulo sinusoidal, aplicado en la punta de un dedo de la mano contraria, y con otro movimiento medial de la mano, si no detectaban ningún

estímulo. Al probar con distintas amplitudes a nivel umbral durante el registro de la actividad de áreas sensoriales y motoras (de Lafuente & Romo, 2005, 2006) encontraron una fuerte correlación entre la tasa de disparo de las neuronas de la corteza premotora medial y la conducta. Además, el estudio de aciertos y errores durante esta misma tarea sugiere que la señal de decisión acerca de la presencia o no de un estímulo, y por lo tanto, la capacidad que tiene el cerebro de percibir la presencia de un estímulo, surge en áreas distintas a S1.

Pese a que varios grupos de investigación han hecho experimentos con variantes de estas tareas, en general existen 2 hipótesis que intentan explicar el mecanismo de la toma de decisiones. En una, Newsome, Shadlen, Schall y sus colegas, sugieren que la decisión es un proceso acumulativo de información sensorial que se inicia en las áreas primarias de representación sensorial y que concluye en las áreas de ejecución motora. Así, la información almacenada en la memoria de trabajo está exclusivamente relacionada con la actividad premotora que aparece después de tomada la decisión. La propuesta alternativa consiste en un mecanismo neural, en donde las señales sensoriales, de memoria y de decisión, se combinan e intercambian hasta incrementar la probabilidad de generar una señal de decisión apropiada (Lemus et al., 2007). La presente tesis muestra y discute evidencia que apoya esta segunda hipótesis.

II.III Sistema somatosensorial

En nuestro modelo experimental la señal de decisión surge a partir de la discriminación de estímulos vibrotáctiles, de modo que es conveniente conocer la manera en la que la

información somatosensorial se integra en los circuitos cerebrales involucrados en la discriminación.

En los humanos, 4 tipos de mecanorreceptores cutáneos transducen en señales eléctricas las propiedades físicas de los objetos, de manera que puedan ser interpretadas por el sistema nervioso (Halata, 1975; Darian-Smith, 1984; Vallbo & Johansson, 1984; Vallbo, 1995). La estimulación mecánica sobre la piel ocasiona un cambio conformacional en las proteínas de membrana de las terminales axónicas inmersas en los mecanorreceptores; esto produce un incremento en la conductancia de Ca^{++} y Na^{+} y una consecuente despolarización de membrana, que puede incluso llegar a generar un potencial de acción (para una revisión ver Sukharev & Corey, 2004).

Cuando se estimula la piel mediante una presión leve y sostenida, se observa en las fibras axónicas asociadas a los mecanorreceptores de Meissner y Pacini, una adaptación rápida al estímulo (AR), es decir, que tras una descarga inicial de potenciales de acción, estas fibras regresan rápidamente a una condición basal de disparo. Por el contrario, las fibras asociadas a Merckel y Ruffini mantienen tónicamente su tasa de disparo, observándose así, una adaptación lenta (AL). Johnson (2001) describe las funciones de cada mecanorreceptor de la siguiente manera: los discos de Merckel participan en la percepción de forma y textura. El órgano de Ruffini detecta el estiramiento de la piel. Los corpúsculos de Meissner codifican cambios rápidos en la relación objeto-mano (debido sus cualidades de adaptación rápida, detectan cuando un objeto se mueve para escapar de la mano); la fuerza de los estímulos inician procesos dinámicos de retroalimentación que son útiles para que la mano “agarre” los objetos. Finalmente, los corpúsculos de Pacini detectan altas

frecuencias generadas por el movimiento de objetos lejanos conectados con el cuerpo a través de herramientas que sostiene la mano (quizás una reminiscencia evolutiva de un pasado arbóreo).

La información táctil de las aferentes primarias proveniente de la piel es transmitida hasta el cerebro a través de la vía “columna dorsal-lemnisco medio”. Los somas de las neuronas cuyos axones llegan e inervan los mecanorreceptores se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. La proyección axónica de dichas neuronas asciende por el haz de la “columna dorsal” de la médula espinal hasta hacer sinapsis con las neuronas de los núcleos gracilis y cuneatus del tallo cerebral. Las neuronas de estos núcleos decusan en relación con la línea media proyectando sus axones al núcleo ventral-posterior del tálamo, quien a su vez proyecta hacia la corteza somatosensorial primaria (S1) ubicada detrás del surco central en la corteza parietal anterior. Brodmann (1909) nombra las áreas 1, 2 y 3 de S1 y más tarde Vogt C. & Vogt O. (1919) añaden el área 3a que se encuentra en la unión entre el área 3 (ahora llamada 3b) y el área motora primaria (área 4). Cada una de las áreas de S1 mapean el cuerpo (Kaas et al., 1979) generando un mapa bien definido en macacos (Nelson et al., 1980; Pons et al., 1985). En los humanos la representación somática fue definida por Penfield y Boldrey (1937).

Las neuronas de S1 poseen características de AR, AL y Pacini (Mountcastle et al., 1969; Powell & Mountcastle, 1959; Talbot et al., 1968) y se organizan en columnas (Mountcastle, 1957; Powell & Mountcastle, 1959; Sur et al., 1984). S1 proyecta a la corteza somatosensorial secundaria (S2) y a las áreas 5a y 7b (Hyvarinen, 1982), completando así

el sistema somatosensorial. Las eferencias de S2, 5a y 7b se proyectan a las cortezas motora y premotora, áreas 4 y 6 respectivamente (Felleman & Van Essen, 1991).

II.IV. Flutter y tarea de discriminación de estímulos vibro táctiles

Cuando se aplica un estímulo mecánico oscilatorio en la piel se producen dos sensaciones que dependen de la frecuencia: el flutter (en español aleteo), en el rango de frecuencias de 10 a 50 Hz, y la sensación de zumbido, comúnmente llamada vibración, que se genera entre los 50 y 300 Hz. El flutter es generado por los adaptadores rápidos (AR) de Meissner y la vibración por los Pacini (Talbot et al., 1968). Cuando un estímulo periódico es aplicado sobre la piel las aferentes de AR y Pacini descargan ráfagas de potenciales de acción en fase con el estímulo. El incremento en la frecuencia genera un incremento en la tasa de disparo de Pacini pero no en la de los AR (Talbot et al., 1968). Esta observación planteó la posibilidad de que hubiera un mecanismo central que fuera capaz de leer el intervalo entre los potenciales de acción mediante un código temporal (Mountcastle et al., 1990). Sin embargo, registros de S1 en monos entrenados para discriminar frecuencias en el rango de flutter han aportado evidencia que favorece la codificación de la frecuencia en el rango de flutter mediante la tasa de disparo (Hernández et al., 2000; Salinas et al., 2000; Luna et al., 2006).

Para discriminar dos frecuencias en el rango de flutter, aplicadas de manera consecutiva en un dedo de la mano, es necesario percibir la primera frecuencia (f_1) y comparar su recuerdo contra la segunda frecuencia (f_2). Así, mientras monos entrenados resuelven esta tarea, es posible registrar y estudiar la actividad eléctrica de las neuronas que

participan en la codificación de estímulos sensoriales (Mountcastle et al., 1969; Hernández et al., 2000, Luna et al., 2005, Romo et al., 2002, 2003; Salinas et al., 2000), en la memoria (Romo et al., 1999) y en el la toma de decisiones (Romo et al., 2002; Hernández et al., 2002). Si se añade un retardo de algunos segundos posterior a f2, debe ser posible disecar el componente motor y estudiar en este periodo la actividad asociada a la memoria de la decisión. La presente tesis muestra los resultados del registro durante esta variante de la tarea

II.V. Anatomía y conectividad de la Corteza premotora medial

La corteza premotora (área 6 de Broadmann) está localizada en el lóbulo frontal y forma parte de la corteza motora. En el mono se ubica 3 mm anterior a la corteza motora primaria, llamada comúnmente M1 y que de acuerdo a Broadmann corresponde al área 4, mientras que en la división funcional de Matelli (Matelli et al., 1985, 1991) corresponde a F1, directamente detrás de la corteza prefrontal (cPF), y comprende la superficie cortical que va del surco de Silvio a la corteza cingulada. La corteza premotora se divide en 3 regiones: 1) la cPM o área motora suplementaria (AMS) es la región medial del área 6 y a su vez se subdivide en “AMS-propia” (área F3) y en “pre-AMS” (área F6). 2) la corteza premotora dorsolateral (áreas F2 y F7) se ubica en la convexidad dorsolateral, y 3) la corteza premotora ventral (áreas F4 y F5) comprende la porción ventral del lóbulo frontal.

De acuerdo con Woolsey la cPM posee un mapa somatotópico en cada una de sus 2 áreas: F3 y F6 (Woolsey et al., 1952). Estas áreas han sido diferenciadas también mediante estudios histoquímicos (Matelli et al., 1985), citoarquitectónicos (Vogt & Vogt, 1919; von

Bonin & Bailey, 1947; Barbas & Pandya., 1987; Matelli et al., 1991) y autoradiográficos (Geyer et al., 1998).

El área F3 recibe aferentes del putamen y pallidum a través del núcleo talámico ventro-lateral pars oralis, mientras que F6 recibe aferentes del núcleo caudado y del cerebelo mediante los núcleos ventral-anterior pars parvocellularis y medio-dorsal del tálamo (Matelli & Luppino, 1996; Rizzolatti et al., 1996). F3 recibe proyecciones corticales del resto de cPM, S1, S2, área 5, corteza cingulada y F1, mientras que F6 las recibe de la cPM, cPF, corteza cingulada, corteza parietal posterior y corteza temporal superior. A su vez, F3 envía axones a la médula espinal y F6 envía al tallo cerebral.

II.VI. Fisiología de la Corteza Premotora Medial.

La actividad de la cPM suele estar relacionada con la preparación y ejecución voluntaria de movimientos, así como del control bi-manual (Alexander & Crutcher, 1990; Kurata & Tanji 1985; Roland et al., 1980; Romo & Schultz, 1987, 1992; Tanji & Murata, 1985; Tanji et al., 1980; Tanji, 1996). F6 responde principalmente a estímulos visuales (Matsuzaka et al. 1992), mientras que F3 lo hace a estímulos somáticos (Hummelsheim et al. 1988; Matsuzaka et al. 1992). En una tarea motriz, la respuesta durante el movimiento es más común en F3 (Alexander & Crutcher, 1990; Matsuzaka et al., 1992), mientras que F6 genera actividad de preparación al movimiento (Rizzolatti et al., 1990; Alexander & Crutcher, 1990; Matsuzaka et al., 1992). Se ha encontrado también que tanto F3 como F6 participan en la tarea de categorización y discriminación de estímulos vibrotáctiles (Romo et al 1993,1997; Hernández 2002).

III. HIPÓTESIS

Si la señal de decisión correlaciona con la conducta, entonces la representación neuronal asociada tanto a los comandos motores como a la señal de decisión debería ser la misma.

De manera alternativa, si la señal de decisión precede a la ejecución motriz, entonces debe ser posible estudiar ambos procesos de manera independiente.

IV. OBJETIVO

Registrar la actividad eléctrica de las neuronas de la corteza premotora medial de 2 monos, mientras resuelven la tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles (Mountcastle et al., 1990; Hernández et al., 1997), con un retardo entre la decisión y el movimiento (Lemus et al., 2007), y estudiar así, los correlatos neuronales de una decisión diferida.

V. MÉTODOS y RESULTADOS

Artículo:

Lemus L, Hernández A, Luna R, Zainos A, Nácher V, Romo R. 2007. Neural correlates of a postponed decision report. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(43):17174-9

V. DISCUSIÓN

Al introducir un retardo posterior al periodo de comparación (f2) esperábamos poder disociar la señal de decisión del plan motor. Estudios previos muestran que, durante periodos de espera previos al movimiento, las neuronas de la cPM son capaces de representar en su actividad, la intención motriz (Romo & Shultz, 1987, 1992; Shima et al., 1996) y la decisión de la dirección de un movimiento a partir de la magnitud de un estímulo (Romo et al., 1993; Hernández et al., 2005; de Lafuente & Romo, 2005), sin embargo, no existe un reporte previo que muestre la manera en la que el cerebro maneja la información sensorial contenida en la memoria de trabajo en una tarea de decisión diferida.

Durante el periodo de retardo previo al movimiento encontramos señales neuronales asociadas a los estímulos que previamente fueron evaluados para generar una decisión. ¿Por qué el cerebro mantendría activa la información sensorial ya evaluada? Como se muestra en los resultados del artículo, una posibilidad es la de permitir que las neuronas de decisión puedan leer constantemente la información sensorial para así optimizar la señal de decisión. Un hecho interesante que soporta esta hipótesis es que, posterior al periodo de comparación, el número de neuronas que mantienen en la memoria la información sensorial

durante el retardo previo a f2 es significativamente menor que aquéllas que mantienen en la memoria la información sensorial durante el retardo previo al movimiento (Figura 3B del artículo). Este resultado sugiere que las neuronas encargadas de retener la información sensorial en el tiempo se encuentran inmersas en circuitos independientes que son reclutados en función del contexto de la tarea. Así, la memoria sensorial durante el tercer retardo funciona como una memoria sensorial para decidir y que quizás también se encuentre estrechamente ligada a neuronas encargadas con la comparación de información. Si por el contrario hubiera neuronas exclusivamente dedicadas a retener información sensorial sin importar el contexto en que se encuentren, uno esperaría ver durante los retardos, un número constante de neuronas dedicadas a retener información sensorial. Ahora bien, durante el periodo posterior a f2 se añade una variable más a los circuitos de memoria (en específico f1 y f2), lo que bien podría incrementar al doble la capacidad de almacenamiento de información y con ello posiblemente sería necesario reclutar más neuronas que participen en la memoria sensorial. De hecho esto es precisamente lo que sugieren los números poblacionales observados (Lemus et al., 2007; Fig. 3b). Para esclarecer estas interrogantes será necesario realizar experimentos donde se puedan estudiar de manera simultánea distintos grupos de neuronas y determinar cómo los circuitos neuronales se activan dependiendo del contexto de la tarea de decisión.

Durante el tercer retardo se observó la presencia de neuronas que codifican información sesoriomotora que correlaciona tanto con la intención motriz como con la señal sensorial que le dio origen. Es posible que estas células sean las verdaderas neuronas de decisión, ya que no solo correlacionan con el plan motor sino que además portan la información sensorial que les dio origen.

Otra observación interesante es que la mayoría de las neuronas que retienen información sensorial durante el segundo retardo, el tercero o que retienen información sensoriomotora o motora durante el tercer retardo, lo hacen durante periodos breves de tiempo (Lemus et al; Figura 3c). Resultados aún no publicados sugieren que las neuronas en la cPM rara vez son capaces de mantener su tasa de disparo por periodos prolongados de tiempo, de manera que sería mediante circuitos reverberantes como se preservaría información en la memoria de trabajo. Si bien el concepto no es nuevo (Hebb, 1949), esta sería quizás una prueba electrofisiológica de un circuito Hebbiano.

VI. CONCLUSIONES

Los resultados aquí presentados muestran cómo la información es procesada desde la entrada de información sensorial hasta la generación de un comando motor (Lemus et al 2007). Estos resultados indican que la cPM es un nodo importante en la obtención de información sensorial almacenada en la memoria de trabajo y en la elección de una conducta motora, y que ambos procesos son indispensables en la toma de decisión. De hecho, los circuitos de la cPM están anatómicamente ligados con la memoria sensorial y los circuitos motores (Rizzolatti & Lupino, 2001). Así, los circuitos de la cPM se encuentran apropiadamente ubicados para integrar y reconocer todos los elementos asociados con la toma de decisiones, teniendo incluso, la flexibilidad necesaria para reportar la decisión de manera inmediata o diferida.

VII. APÉNDICE

VII.I. Regresión Lineal Múltiple. (Ver información suplementaria de Romo et al., 2002 en <http://www.nature.com/neuro/journal/v5/n11/extref/nn950-S1.pdf>)

En la tarea de discriminación de frecuencias de estímulos vibrotáctiles (Mountcastle et al., 1990; Hernández et al., 1997), se puede cuantificar cómo la tasa de disparo es afectada por alguno de los dos estímulos. Para saberlo se adoptó el análisis de regresión lineal múltiple. El término fue acuñado por Pearson en 1908. Él quiso conocer la relación entre 2 o más variables independientes y una variable dependiente.

La regresión lineal simple, genera una línea en dos dimensiones. Ésta se define por la siguiente ecuación:

$$y = a(x) + b$$

Donde la variable dependiente (y) es función de: la variable independiente (x), una pendiente o coeficiente de regresión (a) y una constante u ordenada al origen (b).

En el caso de la regresión lineal múltiple existe más de una variable independiente, quedando la ecuación definida de la siguiente manera:

$$y = a_1 (x_1) + a_2 (x_2) + \dots + a_n$$

Cabe señalar que los coeficientes de regresión contribuyen de manera independiente a la variable dependiente. Este tipo de correlación se conoce como correlación parcial.

Es posible calcular una regresión lineal de una o más variables independientes mediante el método de mínimos cuadrados, el cual reduce al mínimo la suma de las desviaciones al cuadrado de los valores observados en la variable dependiente (Siegel S., & Castellan, 1988; Draper & Smith, 1966; Green & Swets, 1966). A continuación presento algunos conceptos de interés de este método analítico.

Valor residual. La línea de regresión expresa la mejor predicción de la variable dependiente (Y) como función de las variables independientes (X). Sin embargo, de medición a medición, suelen haber variaciones sustanciales de los puntos obtenidos en torno a la línea de regresión. La desviación de un punto particular de la línea de regresión se llama el valor residual.

Varianza residual y R^2 . Cuanta más pequeña es la variabilidad de los valores residuales en torno a la línea de regresión en relación con la variabilidad general, mejor será la predicción de ajuste. Si Y no fuera función de X, entonces la relación obtenida de dividir la variabilidad residual entre la variable Y, sería igual a 1. En cambio si X y Y estuvieran perfectamente relacionadas, entonces el coeficiente de variación sería 0. El resultado 1 menos la varianza residual se conoce como R^2 o el coeficiente de determinación. El valor de R^2 explica directamente el porcentaje de variabilidad original, siendo $1 - R^2$ el porcentaje de variabilidad residual. Por ejemplo una R^2 de 0.2 explicaría el 20 % de variabilidad original y el 80 % la variabilidad residual. El R^2 indica que tan bien se ajustan los datos al

modelo; dicho de otra manera, un valor cercano a 1 indica que la mayor parte de la variabilidad se debe a las variables del modelo.

Cuando en la regresión múltiple existen muchas variables, por lo menos una de ellas resulta importante. Esto se debe a la facilidad de capitalizar que tiene cada variable de interés. Este problema se agrava cuando el número de observaciones es bajo. La mayoría de los autores recomiendan tener por lo menos 10 observaciones, de lo contrario las estimaciones de la regresión se vuelve muy inestable (Draper & Smith, 1966; Siegel & Castellan, 1988).

VIII BIBLIOGRAFÍA

Ahissar E, Vaadia E. 1990. Oscillatory activity of single units in a somatosensory cortex of an awake monkey and their possible role in texture analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 87(22):8935-9.

Alexander GE, Crutcher MD. 1990. Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol*. 64(1):133-50.

Barbas H, Pandya DN. 1987. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 8; 256(2):211-28.

Brodmann Korbinian. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig.

Carpenter RH, Williams ML. 1995. Neural computation of log likelihood in control of saccadic eye movements. *Nature*. 377(6544):59-62.

Cipolloni PB, Pandya DN. 1999. Cortical connections of the frontoparietal opercular areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 403(4):431-58.

Darian-Smith I. *The Sense of Touch: 1984. performance and peripheral neural processes*. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System. Vol 3. Part 2. 739-788*. Am. Physiol. Soc. Bethesda. Maryland.

de Lafuente V, Romo R. 2005. Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat Neurosci*. 8(12):1698-703.

de Lafuente V, Romo R. 2006. Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 103(39):14266-71

Draper N, Smith H. 1966. *Applied Regression Analysis* (Wiley, New York), 2nd Ed.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1(1):1-47.

Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. 2001. Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science*. 291(5502):312-6.

Fuster JM. 1997. Network memory. *Trends Neurosci*. 20(10):451-9

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Schleicher A, Jansen Y, Palomero-Gallagher N, Zilles K. 1998. Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 397(2):231-50.

Gold JJ, Shadlen MN. 2000. Representation of a perceptual decision in developing oculomotor commands. *Nature*. 404(6776):390-4.

- Goldman-Rakic PS. 1995. Cellular basis of working memory. *Neuron*. 14(3):477-85.
- Green DM, Swets JA. 1966. *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York).
- Halata Z. 1975. The mechanoreceptors of the mammalian skin ultrastructure and morphological classification. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 50(5):3-77
- Hanes DP, Patterson WF 2nd, Schall JD. 1998. Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J Neurophysiol*. 79(2):817-34.
- Hanes DP, Thompson KG, Schall JD. 1995. Relationship of presaccadic activity in frontal eye field and supplementary eye field to saccade initiation in macaque: Poisson spike train analysis. *Exp Brain Res.*; 103(1):85-96.
- Hanes DP, Schall JD. 1996. Neural control of voluntary movement initiation. *Science*. 18; 274(5286):427-30.
- Hebb, D.O. 1949. *The organization of behavior*, New York: Wiley.
- Hernández A, Salinas E, García R, Romo R. 1997. Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J Neurosci*. 17(16):6391-400.
- Hernández A, Zainos A, Romo R. 2002. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron*. 33(6):959-72.
- Hernández A, Zainos A, Romo R. 2000. Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(11):6191-6.
- Hoshi E, Tanji J. 2004. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol*. 92(6):3482-99
- Hummelsheim H, Bianchetti M, Wiesendanger M, Wiesendanger R. 1988. Sensory inputs to the agranular motor fields: a comparison between precentral, supplementary-motor and premotor areas in the monkey. *Exp Brain Res*. 69(2):289-98.
- Hyvärinen J. 1982. Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev*. 62(3):1060-129.
- Johnson KO. 2001. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*. 11(4):455-61.
- Jones EG, Coulter JD, Hendry SH. 1978. Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol*. 181(2):291-347

Jones EG, Powell TP. 1969. Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain*. 92(3):477-502.

Jürgens U. 1984. The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Res*. 300(1):63-81.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM. 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science*. 4; 204(4392):521-3.

Kim JN, Shadlen MN. 1999. Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Nat Neurosci*. 2(2):176-85.

Kurata K, Tanji J. 1985. Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. II. Responses to movement triggering vs. nontriggering sensory signals. *J Neurophysiol*. 53(1):142-52.

Lemus L, Hernández A, Luna R, Zainos A, Nácher V, Romo R. 2007. Neural correlates of a postponed decision report. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23; 104(43):17174-9

Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R. 2005. Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci*. 8(9):1210-9

Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. 1993. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1;338(1):114-40.

Mountcastle VB, Steinmetz MA, Romo R. 1990. Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J Neurosci*. 10(9):3032-44.

Macefield G, Gandevia SC, Burke D. 1990. Perceptual responses to microstimulation of single afferents innervating joints, muscles and skin of the human hand. *J Physiol*. 429:113-29.

Matelli M, Luppino G. 1996. Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 12; 372(1):59-87

Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G. 1985. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res*. 18(2):125-36.

Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G. 1991. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 311(4):445-62.

Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. 1992. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol*. 68(3):653-62.

- Miller EK, Nieder A, Freedman DJ, Wallis JD. 2003. Neural correlates of categories and concepts. *Curr Opin Neurobiol.* 13(2):198-203.
- Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvärinen 1969. Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol.* 32(3):452-84.
- Mountcastle VB, Davies PW, Berman AL. 1957. Response properties of neurons of cat's somatic sensory cortex to peripheral stimuli. *J Neurophysiol.* 20(4):374-407.
- Mushiake H, Saito N, Sakamoto K, Itoyama Y, Tanji J. 2006. Activity in the lateral prefrontal cortex reflects multiple steps of future events in action plans. *Neuron.* 50(4):631-41.
- Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH. 1980. Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol.* 192(4):611-43.
- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA. 1989. Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature.* 341(6237):52-4.
- Nieder A, Freedman DJ, Miller EK. 2002. Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. *Science.* 297(5587):1708-11.
- Ochoa J, Torebjörk E. 1983. Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. *J Physiol.* 342:633-54.
- Ohbayashi M, Ohki K, Miyashita Y. 2003. Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science.* 301(5630):233-6.
- Pandya DN, Kuypers HG. 1969. Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res.* 13(1):13-36.
- Pearson, K. 1908, *Biometrika*, 6, 59.
- Penfield W and Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. 60: 389-443.
- Powell TP, Mountcastle VB. 1959. Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 105:133-62.
- Pons TP, Garraghty PE, Cusick CG, Kaas JH. 1985. A sequential representation of the occiput, arm, forearm and hand across the rostrocaudal dimension of areas 1, 2 and 5 in macaque monkeys. *Brain Res.* 335(2):350-3.
- Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP, Mishkin M. 1987. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science.* 237(4813):417-20.

Pons TP, Garraghty PE, Mishkin M. 1992. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J Neurophysiol.* 68(2):518-27.

Rainer G, Asaad WF, Miller EK. 1998. Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature.* 393(6685):577-9.

Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. *Neuron.* 27; 31(6):889-901.

Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. 1996. The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. *Adv Neurol.;* 70:45-56.

Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M, Fogassi L. 1990. Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Exp Brain Res.;* 82(2):337-50.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhøj E. 1980. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol.* 43(1):118-36.

Romo R, Ruiz S, Crespo P, Zainos A, Merchant H. 1993. Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J Neurophysiol.* 70(6):2690-4.

Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E. 1998. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature.* 26; 392(6674):387-90.

Romo R, Hernández A, Zainos A, Brody CD, Lemus L. 2000. Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron.* 26(1):273-8.

Romo R, Hernández A, Zainos A, Lemus L, Brody CD. 2002. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat Neurosci.* 5(11):1217-25.

Romo R, Hernández A, Zainos A. 2004. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron.* 41(1):165-73.

Romo R, Merchant H, Zainos A, Hernández A. 1996. Categorization of somaesthetic stimuli: sensorimotor performance and neuronal activity in primary somatic sensory cortex of awake monkeys. *Neuroreport.* 7(7):1273-9.

Romo R, Merchant H, Zainos A, Hernández A. 1997. Categorical perception of somesthetic stimuli: psychophysical measurements correlated with neuronal events in primate medial premotor cortex. *Cereb Cortex.* 7(4):317-26.

Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L. 1999. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature.* 399(6735):470-3.

Romo R, Schultz W. 1987. Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res.;* 67(3):656-62.

Romo R, Schultz W. 1992. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Exp Brain Res.*; 91(3):396-407.

Salinas E, Hernandez A, Zainos A, Romo R. 2000. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci.* 20(14):5503-15.

Salzman CD, Britten KH, Newsome WT. 1990. Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. *Nature.* 346(6280):174-7. Erratum in: *Nature* 1990 Aug 9; 346(6284):589.

Shadlen MN, Britten KH, Newsome WT, Movshon JA. 1996. A computational analysis of the relationship between neuronal and behavioral responses to visual motion. *J Neurosci.* 16(4):1486-510.

Shadlen MN, Newsome WT. 1996. Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93(2):628-33.

Shadlen MN, Newsome WT. 1994. Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol.* 4(4):569-79.

Shima K, Mushiake H, Saito N, Tanji J. 1996. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93(16):8694-8.

Shima K, Tanji J. 2000. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol.* 84(4):2148.

Shima K, Isoda M, Mushiake H, Tanji J. 2007. Categorization of behavioural sequences in the prefrontal cortex. *Nature.* 445(7125):315-8.

Siegel S, Castellan NJ. 1988. *Nonparametric Statistics for Behavioral Sciences* (McGraw-Hill, New York).

Singer W, Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci.*; 18:555-86.

Sukharev S, Corey DP. 2004. Mechanosensitive channels: multiplicity of families and gating paradigms. *Sci. STKE.* (219).

Sur M, Wall JT, Kaas JH. 1984. Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. *J Neurophysiol.* 51(4):724-44.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol.* 31(2):301-34

Tanji J, Kurata K. 1985. Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. I. Responses to instructions determining motor responses to forthcoming signals of different modalities. *J Neurophysiol.* 53(1):129-41.

Tanji J, Taniguchi K, Saga T. 1980. Supplementary motor area: neuronal response to motor instructions. *J Neurophysiol.* 43(1):60-8.

Tanji J. 1996. New concepts of the supplementary motor area. *Curr Opin Neurobiol.* 6(6):782-7.

Thompson KG, Bichot NP, Schall JD. 1997. Dissociation of visual discrimination from saccade programming in macaque frontal eye field. *J Neurophysiol.* 77(2):1046-50.

Thompson KG, Hanes DP, Bichot NP, Schall JD. 1996. Perceptual and motor processing stages identified in the activity of macaque frontal eye field neurons during visual search. *J Neurophysiol.* 76(6):4040-55.

Vallbo AB, Johansson RS. 1984. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Hum Neurobiol.* 3(1):3-14.

Vallbo AB, Olausson H, Wessberg J, Kakuda N. 1995. Receptive field characteristics of tactile units with myelinated afferents in hairy skin of human subjects. *J Physiol.* 483

Vogt C, O. 1919. Allgemeiner Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol.* 25:279-461.

von Bonin G, Bailey P. 1947. The neocortex of *Macaca mulatta*. Univ. of Illinois. Press, Urbana.

Wallis JD, Anderson KC, Miller EK. 2001. Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature.* 411(6840):953-6.

Woolsey CN, Settlage PH, Meyer DR, Sencer W, Pinto Hamuy T, Travis AM. 1952. Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 30:238-64.

Zainos A, Merchant H, Hernández A, Salinas E, Romo R. 1997. Role of primary somatic sensory cortex in the categorization of tactile stimuli: effects of lesions. *Exp Brain Res.* 115(2):357-60.

Zeki SM. 1974. Functional organization of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. *J Physiol.* 236(3):549-73.

Neural correlates of a postponed decision report

Luis Lemus, Adrián Hernández, Rogelio Luna, Antonio Zainos, Verónica Nácher, and Ranulfo Romo*

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México D.F., México

Contributed by Ranulfo Romo, August 24, 2007 (sent for review August 1, 2007)

Depending on environmental demands, a decision based on a sensory evaluation may be either immediately reported or postponed for later report. If postponed, the decision must be held in memory. But what exactly is stored by the underlying memory circuits, the final decision itself or the sensory information that led to it? Here, we report that, during a postponed decision report period, the activity of medial premotor cortex neurons encodes both the result of the sensory evaluation that corresponds to the monkey's possible choices and past sensory information on which the decision is based. These responses could switch back and forth with remarkable flexibility across the postponed decision report period. Moreover, these responses covaried with the animal's decision report. We propose that maintaining in working memory the original stimulus information on which the decision is based could serve to continuously update the postponed decision report in this task.

medial premotor cortex | monkeys | sensory discrimination | working memory

Studies in behaving monkeys that combine psychophysical and neurophysiological experiments have provided new insights into how a neural representation of a sensory stimulus relates to perception (1–8), memory (9–12), and decision making (13–19). In particular, there has been important progress regarding the neural codes associated with these cognitive functions in the visual and somatic modality (20, 21). The basic philosophy of this approach has been to investigate these cognitive functions by using highly simplified stimuli, so that diverse subcortical and cortical areas can be studied during the same behavior.

In the task we previously used, monkeys report whether the second stimulus frequency (f_2) is higher or lower than the first stimulus frequency (f_1) (22). This cognitive operation requires that subjects compare information of f_1 temporally stored in working memory to the current information of f_2 to form a decision of whether $f_2 > f_1$ or $f_2 < f_1$, and to immediately report the outcome by pressing one of two push buttons. We found that the activity of the recorded neurons of several cortical areas encodes f_1 in a monotonic firing rate code beginning in the primary somatosensory cortex (5–7), continuing in the secondary somatosensory cortex (5), the ventral premotor cortex (19), the prefrontal cortex (10), and the medial premotor cortex (MPC) (18). Except for the primary somatosensory cortex, these cortical areas encode information of f_1 during the delay period between f_1 and f_2 (5, 10, 11, 17–19). During presentation of f_2 , some neurons of all these cortical areas respond to f_2 , but some other neurons reflect past information of f_1 , or of the difference between f_2 and f_1 , and generate a differential response consistent with the decision motor report (17–19). In this chain of neural processes, the primary motor cortex becomes engaged only during the motor report period (19, 21). These results showed that the stimulus parameters of f_1 and f_2 and their interactions can be decoded from the neuronal activity of several cortical areas during this task. The conclusion we reached from these studies is that the primary somatosensory cortex drives higher cortical areas where past and current sensory information are combined, such that a comparison of the two evolves into a behavioral decision.

The vibrotactile discrimination task used in these studies simulates a behavioral condition in which a perceptual decision based on a sensory evaluation is immediately reported through a voluntary

action (22). However, depending on the behavioral demands, a perceptual decision can be postponed for later report. If postponed, it must be stored in working memory. But what is stored in the memory circuits, the final decision itself or the sensory information on which the decision is based? We investigated this question by recording from single neurons in MPC (the presupplementary motor area and the supplementary motor area proper), an area involved in decision making and motor choice (18, 23–25), while trained monkeys discriminated the difference in frequency between consecutive vibrotactile stimuli, f_1 and f_2 . Crucially, monkeys were asked to report discrimination after a fixed delay period between the end of f_2 and a cue that triggered the beginning of the motor report. This delay period thus separates the comparison between the two stimuli from the motor response. Notice that the postponed decision report in this task is different than the processes involved in purely working memory tasks, in which the relevant process is holding the sensory cue until a cue triggers the behavioral report (9, 26, 27). In our task, monkeys must hold f_1 in working memory and must compare the current sensory input f_2 to the memory trace of f_1 , and must postpone the decision until a sensory cue triggers the motor report. Here, we report that, during the postdiscrimination delay period, MPC neurons encode not only the differences between stimuli that correspond to the monkey's two possible choices but also past information on which the decision is based. These responses could switch back and forth with remarkable flexibility across the postdiscrimination period, from encoding the original information on which the decision is based, to encoding the monkey's two possible choices. Moreover, MPC responses appear to participate directly in the monkey's decision-making process, as quantified by high choice probability indices obtained during the postdiscrimination report period. We propose that maintaining in working memory the original stimulus information on which the decision is based could serve to continuously update the postponed decision report in this task.

Results

Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to discriminate the difference in frequency between two consecutive mechanical vibrations delivered to one fingertip [refs. 3, 6, 10, 22; [supporting information \(SI\)](#)]. Monkeys were asked to report discrimination after a fixed delay period of 3 s between the end of f_2 and the cue that triggered the beginning of the motor report (Fig. 1A, PU). We recorded from 907 (77%; $n = 1,183$) MPC neurons that had average firing during the vibrotactile discrimination task that were significantly different from those in a pretrial control period immediately before the probe moved down (PD; $P < 0.01$, Wilcoxon's rank-sum test) (28). All these neurons were recorded by using the stimulus set of Fig. 1B, which had large differences between the first (f_1) and

Author contributions: L.L., A.H., R.L., A.Z., V.N., and R.R. designed research; L.L., A.H., R.L., A.Z., V.N., and R.R. performed research; L.L., A.H., R.L., A.Z., V.N., and R.R. analyzed data; and L.L. and R.R. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

Freely available online through the PNAS open access option.

Abbreviation: MPC, medial premotor cortex.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: rromo@ifc.unam.mx.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/cgi/content/full/0707961104/DC1.

© 2007 by The National Academy of Sciences of the USA

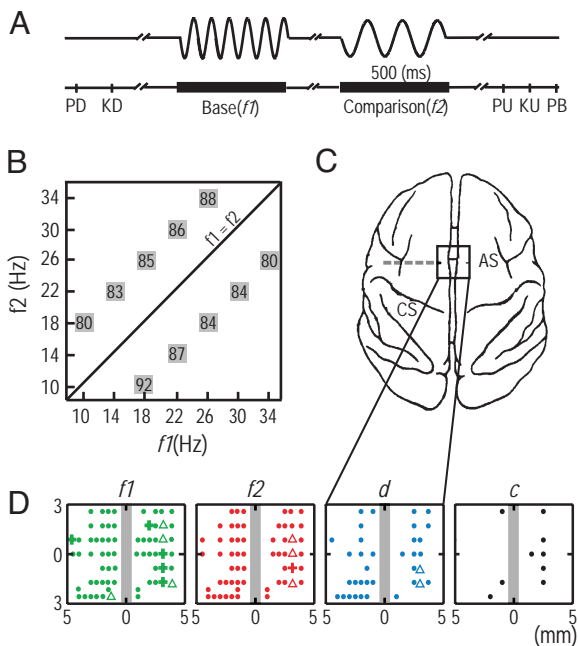


Fig. 1. Discrimination task. (A) Sequence of events during discrimination trials. The mechanical probe is lowered, indenting the glabrous skin of one digit of the restrained hand (PD); the monkey places its free hand on an immovable key (KD); the probe oscillates vertically, at the base stimulus frequency (f_1); after a delay, a second mechanical vibration is delivered at the comparison frequency (f_2); after another delay between the end of f_2 and probe up (PU), the monkey releases the key (KU) and presses either a lateral or a medial push button (PB) to indicate whether the comparison frequency was higher or lower than the base, respectively. (B) Stimulus set used during recordings. Each box indicates a base/comparison frequency stimulus pair. The number inside the box indicates overall percentage of correct trials for that (f_1 , f_2) pair. (C) Top view of the MPC. MPC was subdivided by a line passing from the midline to the posterior edge of the arcuate sulcus (AS); rostral to this line is the presupplementary motor cortex (pre-SMA), and posterior to this line is the SMA proper. (D) Symbols in the insets indicate microelectrode penetrations and the types of the neuronal responses: vibration frequency f_1 (green), f_2 (red), and sign of the difference $f_2 - f_1$ (d, partial differential response; blue), or strictly $f_2 - f_1$ (c, full differential response; black). The filled circles indicate 1–8 neurons, the open triangles indicate 9–16 neurons, and the plus signs indicate 17–24 neurons recorded at the shown locations.

second (f_2) stimulus frequencies. In this set, trials can be divided into two types: those in which $f_2 = f_1 + 8$ Hz (Fig. 2, black) and those in which $f_2 = f_1 - 8$ Hz (Fig. 2, gray), which correspond to the two possible behavioral choices that the monkeys have. Note also that three comparison frequencies (18, 22, and 26 Hz) can be judged as either higher or lower than f_1 ; for these, the monkeys must rely on the stored f_1 percept to discriminate consistently (10, 19, 22).

Responses of MPC Neurons During the Postponed Decision Report Period.

Here, we study the neuronal representations observed during the postponed decision report. The neuronal responses across trials can be analyzed as functions of f_1 , f_2 , $f_2 - f_1$, or as functions of the two possible motor choices. However, in principle, once the comparison between frequencies is carried out, the monkeys only need to remember the sign of the difference ($f_2 > f_1$ or $f_2 < f_1$). If this is indeed the case, MPC neurons should reflect only the outcome of the comparison between f_2 and f_1 , providing simply a categorical signal consistent with the decision motor report.

Interestingly, however, many MPC neurons responded in an entirely different manner. Fig. 2 illustrates the firing of four example neurons during the postponed decision report. The neurons of Fig. 2A and B were differentially responsive: they fired at higher rates

for stimulus pairs $f_2 > f_1$ than for stimulus pairs $f_2 < f_1$. These differential responses could be interpreted as encoding the motor choice, because discrimination of $f_2 > f_1$ trials and $f_2 < f_1$ trials is reported by pressing the lateral and medial push buttons, respectively, and similar responses were also recorded in other MPC neurons for $f_2 < f_1$ trials. However, this simple interpretation does not hold for some other types of responses observed during the postponed decision report. For example, the neurons in Fig. 2E and F did not respond differentially; their firing rates did vary strongly across trials, but this happened within both $f_2 > f_1$ and $f_2 < f_1$ stimulus pairs. Many other neurons had similar dynamics during the postponed decision report (Table 1), so we investigated these dependencies further.

Dynamics of the Postponed Decision Report Process in MPC.

To quantify the different possible encoding schemes, we modeled the firing rates during the task as arbitrary linear functions of both f_1 and f_2 , such that for each cell, firing rate (t) = $a_1(t) f_1 + a_2(t) f_2 + a_3(t)$ (see refs. 17–19 and 29 for further details of the analysis). In this formulation, t represents time, and the coefficients a_1 and a_2 serve as direct measurements of firing rate dependence on f_1 and f_2 , respectively. Because the constant associated with coefficient a_3 can be an arbitrary value, for each neuron we set it to the mean firing rate calculated in the sample period studied. These measures were calculated in sliding windows of 200 ms moving in steps of 100 ms. To illustrate this analysis, the resulting coefficients a_1 and a_2 for the four neurons of Fig. 2 are plotted in C, D, G, and H as functions of time. The magnitude and sign of the coefficients reveals the tuning properties of the neurons (i.e., their selectivity) during the postponed decision report. For example, Fig. 2B illustrates a response that turns out to be close to the ideal expected decision motor report. This neuron responded strongly throughout the entire postponed decision period for $f_2 > f_1$ trials; furthermore, the analysis shows significant coefficients a_1 (green trace) and a_2 (red trace) of opposite signs and similar magnitudes, thus confirming a differential or categorical response (Fig. 2D). The neuron in Fig. 2A displayed some important deviations from the ideal expected decision motor report. It responded briskly approximately during the first 700 ms of the postdecision delay for $f_2 > f_1$ trials, and also had significant coefficients a_1 (green trace) and a_2 (red trace) of opposite signs (Fig. 2C). But in this case a_1 was about twice as large in magnitude as a_2 , indicating a sensory component superimposed on the differential response. The neurons in Fig. 2E and F deviated even further from the ideal, and did not exhibit differential activity at all. The coefficients for the neuron in Fig. 2E revealed that, during the postponed delay period, this unit carried only information about f_1 , because only a_1 was significantly different from zero (Fig. 2G, green trace). Similarly, the neuron of Fig. 2F only carried information about f_2 (Fig. 2H, red trace).

We also plotted the values of a_1 and a_2 against each other to compare the responses at different points during the task (Fig. 3A). Three lines are relevant in these plots: points that fall on the $a_2 = 0$ line represent responses that depend only on f_1 (green dots); points that fall on the $a_1 = 0$ line represent responses that depend only on f_2 (red dots); and points that fall near the $a_2 = -a_1$ line represent responses that depend on sign $f_2 - f_1$ (black dots). This last consideration is of particular importance, because the sign of the difference between f_1 and f_2 determines correct task performance. These three are not the only possibilities, however. For example, suppose, hypothetically, that a neuron is modulated by the vibrotactile stimuli such that its firing rate varies as a function of $f_1 + f_2$. The corresponding point in Fig. 3A would fall close to the $a_1 = a_2$ line, meaning that the memory of f_1 was added to the f_2 representation. This result was very rarely observed, although. In fact, most points in Fig. 3A occupy an area of the plane representing those conditions where both coefficients are significantly different from zero but are significantly different from each other ($a_1 \neq 0$ and $a_2 \neq 0$, $|a_1| \neq |a_2|$; green, red, and blue dots). This means that,

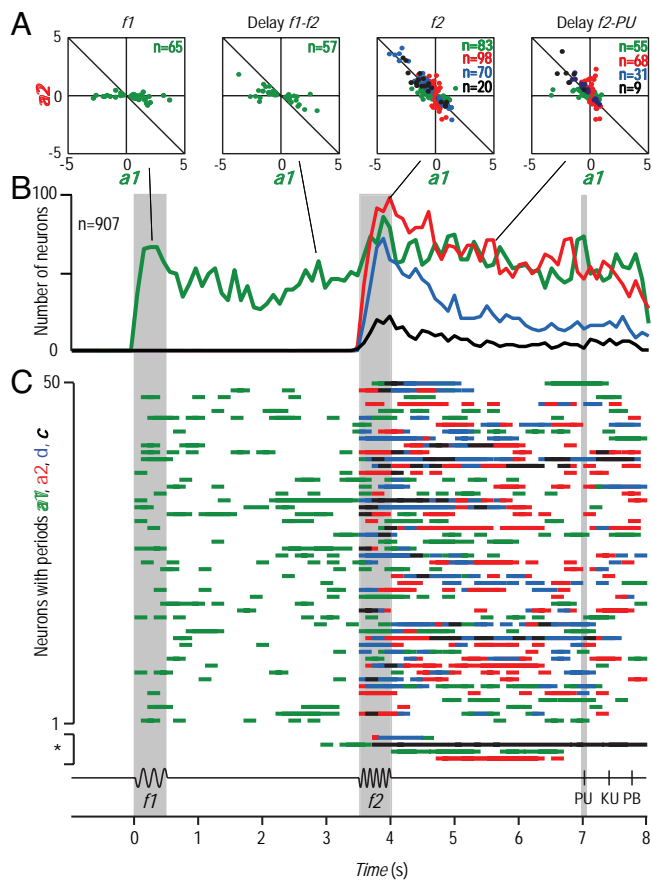


Fig. 3. Dynamics of MPC population responses during the vibrotactile discrimination task. (A) Values of $a1$ and $a2$ coefficients for all neurons selected times (200 ms) in *B*. For each point, at least one coefficient is significantly different from zero. Different plots are for various times in *B*; n = number of neurons. (B) Number of neurons with significant coefficients as a function of time. The green and red traces correspond to $a1$ and $a2$, respectively. The blue trace corresponds to neurons with both significant $a1$ and $a2$ coefficients of opposite signs, but significantly different magnitudes; these are partially differential (*d*) responses. The black trace corresponds to neurons with both significant $a1$ and $a2$ coefficients of opposite signs and statistically equal magnitude; these are fully differential (*c*) or categorical responses encoding $f2 - f1$. (C) Bar graphs of 50 randomly selected neurons from the 907 neurons that contributed to *B*. These bars indicate periods of responses encoding $f1$ (green bars), $f2$ (red bars), partially differential $f2 - f1$ (blue bars), and fully differential or categorical responses encoding $f2 - f1$ (black bars). Each line of bars represents the dynamics of the responses of one single neuron during the discrimination task. The dynamics of these coefficients was analyzed by using a sliding window of 200 ms duration moving in steps of 100 ms. Dynamics of coefficients for the four neurons of Fig. 2 *A*, *B*, *E*, and *F* are shown at the bottom of *C* (*). PU, probe up; KU, key up; PB, push button.

$f2$, during the comparison period (while the $f2$ stimulus is presented), and most remarkably, during the postponed decision report period until the monkeys indicate the motor choice. As expected, some MPC neurons respond as a functions of $f2$ only (red trace), starting after the onset of the comparison stimulus (response latency, 198.05 ± 11.64 ms), but as with $f1$, many units encode information about $f2$ during the postponed decision report period. In addition, other neurons combine information about $f1$ and $f2$ to generate differential responses (*d*, blue trace). For some of these cells, the response is categorical (*c*, black trace; response latency, 224.0 ± 11.58 ms after $f2$ onset), whereas for others one of the two vibration frequencies is represented more strongly (blue trace; response latency was 209.36 ± 9.39 ms after $f2$ onset). The plot in Fig. 3*B* hides some interesting dynamics of single neurons; for

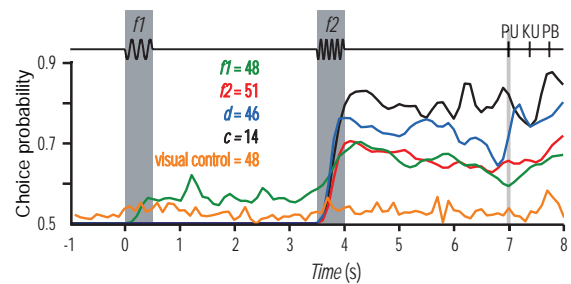


Fig. 4. Correlation between neuronal and behavioral responses. Choice probability indices as a function of time. Green trace, Neurons that encoded information about $f1$; red trace, neurons that carried information about $f2$; blue trace, partially differential neurons that carried information about $f1$ and $f2$ (*d*); black trace, fully differential neurons that carried information about $f2 - f1$ only (*c*). The orange trace corresponds to neurons that had large choice probability indices and were tested in a control task in which animals received the same stimulus pairs but had to follow a visual cue to produce the motor choice response.

instance, we found that 26% and 28% of the neurons that initially encoded $f1$ and $f2$ during the stimulation periods, respectively, became partially differential (*d*) or categorical (*c*) during the postponed decision report, and could switch back and forth with remarkable flexibility across the postdiscrimination period (Fig. 3*C*). However, it does convey how strongly a quantity is represented by the MPC population at any moment. In particular, it shows that the number of differential cells decreases sharply as a function of time during the postdiscrimination delay. In fact, during this period, more MPC neurons directly reflect the frequencies of the two stimuli rather than the motor choice.

MPC Responses Correlate with the Postponed Decision Motor Report.

Next, we investigated whether these four types of responses predicted the motor choice of the monkeys observed after the postponed decision delay. For this, we sorted the responses into hits and errors and calculated a choice probability index (17–19, 30, 31). This quantified for each ($f1$, $f2$) pair whether responses during error trials were different from responses during correct trials. Choice probability indices were computed separately for neurons that encoded information about $f1$ only, about $f2$ only, that were partially differential (*d*) or fully differential (*c*). The result is shown in Fig. 4, which plots the four choice probability indices as functions of time. The four traces are significantly above 0.5, indicating that, during the postdiscrimination delay, there are significant differences in activity between trials that result in hits versus errors. These differences are maintained by neurons that contribute at different times during this period. The crucial point, however, is that even those neurons that encode only $f1$ or $f2$ have choice probability indices well above the 0.5 chance level. They show that all types of neurons are correlated with the animals' motor behavior. This means that their activity contributes to the observed variations in performance, even though, in principle, after the end of $f2$ only the categorical signals are needed for generating the postponed decision report.

One interpretation of this result is that the perceptual discrimination is not entirely consolidated once the second stimulus ends, but rather keeps brewing until the motor report is actually initiated. Another possibility is that the choice probabilities of MPC neurons simply reflect a purely motor signal. To investigate this, in addition to the standard tests, some of the neurons that carried information about $f1$, $f2$, or $f2 - f1$ were tested in a variant of the task in which the same vibrotactile stimuli were applied but the monkeys were instructed to press one of the push buttons according to a visual cue (see *Methods*). In this case, the somatosensory information could be ignored. Under this con-

dition, the choice probability indices of MPC neurons dropped considerably (Fig. 4, orange trace). This suggests that at least part of the association between neuronal activity and behavior quantified by the high choice probabilities is due to sensory or perceptual processing.

Discussion

This result might be somewhat surprising in view of previous studies showing that a categorical decision consistent with the motor choice develops immediately after a sensory evaluation is completed (8, 13, 14). This could be explained by fundamental differences between these tasks. For example, decision reports in these tasks (8, 13, 14) are based on the evaluation of one single sensory quantity that varies from trial to trial, whereas, in our task, discrimination is based on the evaluation of two quantities that vary also from trial to trial: one being the current sensory input f_2 and the other the memory trace of f_1 (17–19). In our task, however, some of the partially and fully differential responses that develop around the offset of f_2 are consistent with those findings, because these predicted the monkey's motor choice. The question is why, during the postponed decision report period, information about the stimuli on which the decision is based is still present. As mentioned above, it is possible that the perceptual decision is revised or updated as long as there is time for it to be reconsidered. Our results are consistent with this interpretation because most of the single neuron responses switched back and forth during the postdiscrimination period, from encoding the original information on which the decision is based, to encoding the two monkey's possible choices.

In our everyday life, decisions based on sensory information are often postponed until the last moment. For instance, some of us find it difficult to decide what to order for lunch until the waiter asks, even when we know perfectly well what is in the menu. Such postponed decision reports may sometimes be advantageous, particularly when they are uncertain, in which case using more time can increase the probability of a correct decision. In this study, control experiments using the same animals are consistent with this interpretation, and suggest that there is a critical postdiscrimination delay period for improving overall performance. When animals were asked to report their discrimination choices immediately after f_2 , their performance with the stimulus set of Fig. 1*B* was 92.5% correct. But when animals were asked to postpone the discrimination report for various delay durations, their overall percentage of correct trials with the same stimulus set was of 100% at 1 s, 98.6% at 1.5 s, 92.6% at 2 s, and 85.5% at 3 s. Thus, performance was best when the decision report was postponed for 1 and 1.5 s, compared with the overall performance when the decisions were either immediately reported or postponed for 3 s (permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.02$).

These results also have implications regarding the organization of the recurrent neuronal circuits thought to underlie working memory (32–34). It is possible, for instance, that the neurons that store information about the stimuli during the postponed decision report period are linked to the neurons that compute the difference between stimulus frequencies and thus the motor choice (32, 35). Although a substantial number of the neurons that initially carried only sensory information later developed a differential signal that predicted the motor choice, such link is difficult to prove. Another point to consider is that the MPC may be part of a larger network subserving working memory (32–36). This is consistent with the fact that responses similar to those reported here have been recorded in the ventral premotor cortex and in the prefrontal cortex (R.R., L.L., A.H., R.L., and A.Z., unpublished results). Whatever the underlying cellular mechanisms, our results show that the neuronal correlate of a postponed decision report is composed not only of signals reflecting the possible motor choices, but also of other signals encoding the original sensory information. So, all of these must be maintained by working memory circuits until the perceptual decision is finally reported.

Our results also suggest that MPC circuits reorganize in accord to behavioral demands. For example, in a variant of this task in which monkeys were asked to report discrimination immediately after the offset of f_2 , MPC neurons encoded f_1 during f_1 presentation and during the delay period between f_1 and f_2 , as observed here (18). However, the f_1 and f_2 signals dropped immediately after f_2 presentation, when the comparison between f_2 and f_1 took place. A similar profile was observed for the resulting comparison between f_2 and f_1 (see figure 5*F* in ref. 18). This is not the case when monkeys postpone the decision motor report, as shown here. In this case, MPC neurons reflect the sensory signals on which the decision is based during the postponed decision period. Another observation to consider is that few MPC neurons reflect the comparison outcome, suggesting that in this task the MPC circuits are less associated to the decision motor report than encoding the sensory signals on which the decision is based. Our results suggest that the functional role of the MPC circuits are more closely associated to maintaining in working memory the sensory information on which the decision is based than encoding the decision motor reports. This is consistent with other observations made in MPC. For example, if MPC neurons are tested while trained monkeys execute some other complex behavioral tasks, such complex motor sequences retrieved from memory, the neuronal responses correlate with these processes and less associated with the specification of motor details (25, 37, 38).

Previous studies have shown that frontal lobe neurons encode complex motor sequences based on conditional sensory cues stored in working memory (39–41). Therefore, an important role of the frontal lobe, notably prefrontal and premotor cortices, is the readout of information in working memory at the service of complex behavior (39). In this respect, Miyashita and colleagues (39) made the remarkable finding that a remembered sequence of positional cues is reflected in the activity of dorsal premotor cortex neurons only when it is needed to determine a sequence of saccades in either the original or reverse order; otherwise, no trace of the remembered sequence is observed. Furthermore, this study reported both sensory and motor signals stored in working memory, as found here. There exists, however, a fundamental difference between these two studies. In Miyashita's task, subjects are forced to remember the sensory information to generate saccades. In our task, once the decision is made the sensory information is not required to generate the motor report. However, during the postponed decision report period, MPC neurons reflected the past sensory information on which the decision was based. Another point to consider is that, during the postdiscrimination period, more MPC neurons carried sensory information than motor information. The presence of sensory information during the postdiscrimination period might be important to continuously update the decision motor report in this task. The final crucial step to consider in all these studies is showing what component(s) of the sensory information is encoded in the activity of the working memory neurons (10, 42–46). The stimuli in the vibrotactile discrimination task are highly simplified and our results show how the activity of frontal lobe neurons represents the sensory information during the stimulus presentation, working memory, the interactions between them, and how all of these processes contribute to perceptual decision reports.

To conclude, our results indicate that MPC is an important node in the readout of sensory information from working memory at the service of action selection, two important ingredients in decision making. In fact, MPC circuits are anatomically linked to sensory, memory, and motor circuits (47). Thus, MPC circuits appear critically suited to integrate and reorganize all of the elements associated with decision making in this task. Furthermore, they reflect the flexibility needed when a perceptual decision must be either immediately reported or postponed for later report.

Methods

Discrimination Task. The sensory discrimination task used here has already been described (ref. 22; see also SI). Monkeys were handled according to the institutional standards of the National Institutes of Health and Society for Neuroscience.

Visual Instruction Task. A simpler task, in which the same vibrotactile stimuli were delivered to the skin but the hand/arm movements were triggered by visual cues, was used as a control (for details, see SI).

Recordings. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent microelectrodes (2–3 M Ω) (48) inserted into the MPC, contralateral and ipsilateral to stimulated hand. We used well established criteria to distinguish between the two subdivisions of the MPC (Fig. 1C) (49). The locations of the penetrations were confirmed through standard histological techniques for the two recorded monkeys. Recordings sites changed from session to session.

Data Analysis. We considered a neuron's response as task-related if during any of the relevant periods (f1, delay between f1 and f2, f2, delay between f2 and PU, reaction time, or movement time) its mean firing rate was significantly different from that in a control period of equal duration but preceding the initial probe indentation at the beginning of each trial (Wilcoxon's test, $P < 0.01$) (28). By definition, f1 and f2 correspond to the base and comparison periods, respectively. The first delay was divided into consecutive intervals of 500 ms beginning at the end of f1 and up to the beginning of f2. Similar intervals were used for the second delay between f2 and PU. The reaction time was the period from the end of PU to the beginning of the key up (KU; Fig. 1A). The movement time was the period from the end of KU to the beginning of the push button press (PB; Fig. 1A).

The dependence on f1 and f2 was obtained through multivariate regression analysis (6). After finding the best-fit coefficients a_1 and a_2 , differences between fitted and measured responses to the

individual (f1, f2) stimulus pairs were calculated, resulting in a full 2D covariance matrix of errors (50). Coefficients were considered significantly different from (0, 0) if they were more than 2 standard deviations away. Neuronal responses were defined unambiguously as dependent on either f1 or f2 if the coefficients of the planar fit were within 2 standard deviations of either the $a_2 = 0$ or the $a_1 = 0$ line; responses were considered dependent on $f_2 - f_1$ if the coefficients were more than 2 standard deviations away from these two lines and within 2 standard deviations of the $a_2 = -a_1$ line. Responses not satisfying this criterion were classified as "mixed." The dynamics of these coefficients was analyzed by using a sliding window of 200 ms duration moving in steps of 100 ms.

The choice probability index was calculated by using methods from signal detection theory (17–19, 30, 31). This quantity measures the overlap between two response distributions, in this case between hits and errors for each (f1, f2) pair. We restricted the analysis to those (f1, f2) pairs for which the animals had between 30 and 70% of errors. Notice that a value of 0.5 indicates full overlap and 1 indicates completely separate distributions. Thus, the choice probability index quantifies selectivity for one or the other outcome of the discrimination process. To compute it at different times, we used a sliding window of 200 ms duration moving in 100 ms steps, beginning 1,000 ms before f1 and ending 1,000 ms after the animal reported the comparison between f2 and f1. To establish the significance of the choice probability values, the neuronal responses in each time window were shuffled, such that hit and error trials were randomized, and new choice probability indices for the shuffled data were generated. By comparing the indices from the shuffled and unshuffled data and repeating the process 1,000 times, we estimated the probability of obtaining choice probability values as large or larger than those observed initially (with the unshuffled data) just by chance (Fig. 4).

R.R.'s research was partially supported by an International Research Scholars Award from the Howard Hughes Medical Institute and by grants from the Dirección del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México and the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología of Mexico.

- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA (1989) *Nature* 341:52–54.
- Salzman CD, Britten KH, Newsome WT (1990) *Nature* 346:174–177.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E (1998) *Nature* 392:387–390.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Brody CD, Lemus L (2000) *Neuron* 26:273–278.
- Salinas E, Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) *J Neurosci* 20:5503–5515.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) *Proc Natl Acad Sci USA* 97:6191–6196.
- Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R (2005) *Nat Neurosci* 8:1210–1219.
- de Lafuente V, Romo R (2005) *Nat Neurosci* 8:1698–1703.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) *J Neurophysiol* 61:331–349.
- Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L (1999) *Nature* 399:470–473.
- Brody CD, Hernández A, Zainos A, Romo R (2003) *Cereb Cortex* 13:1196–1207.
- Nieder A, Miller EK (2003) *Neuron* 37:149–157.
- Shadlen MN, Newsome WT (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93:628–633.
- Shadlen MN, Newsome WT (2001) *J Neurophysiol* 86:1916–1936.
- Kim JN, Shadlen MN (1999) *Nat Neurosci* 2:176–185.
- Schall JD (2001) *Nat Rev Neurosci* 1:33–42.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Lemus L, Brody CD (2002) *Nat Neurosci* 5:1217–1225.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2002) *Neuron* 33:959–972.
- Romo R, Hernández A, Zainos A (2004) *Neuron* 41:165–173.
- Parker AJ, Newsome WT (1998) *Annu Rev Neurosci* 21:227–277.
- Romo R, Salinas E (2003) *Nat Rev Neurosci* 4:203–218.
- Hernández A, Salinas E, García R, Romo R (1997) *J Neurosci* 17:6391–6400.
- Romo R, Ruiz S, Crespo P, Zainos A, Merchant H (1993) *J Neurophysiol* 70:2690–2694.
- Romo R, Merchant H, Zainos A, Hernández A (1997) *Cereb Cortex* 7:317–326.
- Hoshi E, Tanji J (2004) *J Neurophysiol* 92:3482–3489.
- Fuster JM (1973) *J Neurophysiol* 36:61–78.
- Muhammad R, Wallis JD, Miller EK (2006) *J Cogn Neurosci* 18:974–989.
- Siegel S, Castellan NJ (1988) *Nonparametric Statistics for Behavioral Sciences* (McGraw-Hill, New York).
- Draper N, Smith H (1966) *Applied Regression Analysis* (Wiley, New York), 2nd Ed.
- Green DM, Swets JA (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York).
- Britten KH, Newsome WT, Shadlen MN, Celebrini S, Movshon JA (1996) *Vis Neurosci* 13:87–100.
- Goldman-Rakic PS (1995) *Neuron* 14:477–485.
- Miller P, Brody CD, Romo R, Wang X-J (2003) *Cereb Cortex* 13:1208–1218.
- Fuster J (1997) *Trends Neurosci* 20:451–459.
- Machens CK, Romo R, Brody CD (2005) *Science* 307:1121–1124.
- Cisek P (2006) *J Neurosci* 26:9761–9770.
- Shima K, Mushiaki H, Saito N, Tanji J (1996) *Proc Natl Acad Sci USA* 93:8694–8698.
- Shima K, Tanji J (2000) *J Neurophysiol* 84:2148–2160.
- Ohbayashi M, Ohki K, Miyashita Y (2003) *Science* 301:233–236.
- Mushiaki H, Saito N, Sakamoto K, Itoyama Y, Tanji J (2006) *Neuron* 50:631–641.
- Shima K, Isoda M, Mushiaki H, Tanji J (2007) *Nature* 455:315–318.
- Rainer G, Asaad WF, Miller EK (1998) *Nature* 393:577–579.
- Wallis JD, Anderson WK, Miller EK (2001) *Nature* 411:953–956.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK (2001) *Science* 291:312–316.
- Nieder A, Freedman DJ, Miller EK (2002) *Science* 297:1708–1711.
- Nacher V, Ojeda S, Cadarso-Suarez C, Roca-Pardinas J, Acuna C (2006) *Eur J Neurosci* 24:925–936.
- Rizzolatti G, Lupino G (2001) *Neuron* 31:889–901.
- Mountcastle VB, Steinmetz MA, Romo R (1990) *J Neurosci* 10:3032–3044.
- Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J (1997) *J Neurophysiol* 77:1132–1154.
- Press W, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP (1992) *Numerical Recipes in C* (Cambridge Univ Press, Cambridge, UK), 2nd Ed.