



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

CORRELATOS NEURALES DE LA PERCEPCIÓN EN EL TÁLAMO
SOMATOSENSORIAL

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

LILIANA CAMARILLO RODRIGUEZ

TUTOR PRINCIPAL: DR. RANULFO ROMO TRUJILLO

DEPTO. DE NEUROCIENCIA COGNITIVA, INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR, U.N.A.M.

MIEMBROS DEL CÓMITE TUTOR:

DR. JOSÉ BARGAS DÍAZ

DEPTO. DE NEUROCIENCIA COGNITIVA, INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR, U.N.A.M.

DR. GABRIEL GUTIERREZ OSPINA

DEPTO. DE BIOLOGÍA CELULAR Y FISIOLÓGÍA, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, U.N.A.M.

MÉXICO, D.F., Marzo 2016



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. Romo, quien me brindó la oportunidad de conocer la investigación en el área de neurociencias. También quisiera agradecer su orientación, apoyo incondicional, constancia y dirección que hicieron posible la realización del presente trabajo de tesis.

A Rogelio Luna, Antonio Zainos, y Verónica Nácher un especial agradecimiento por su colaboración y apoyo durante cada una de las etapas de este proyecto de investigación.

A los investigadores José Bargas Díaz y Gabriel Gutiérrez Ospina por los comentarios que realizaron durante el desarrollo de esta tesis.

A los investigadores Federico Bermúdez Rattoni, Victor Hugo de la Fuente Flores, Francisco Sotres Bayón y Ranier Gutiérrez Mendoza por la revisión y comentarios realizados al presente documento para su mejora.

Al Instituto de Fisiología Celular y al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas por todas las facilidades prestadas durante mi estancia doctoral

A mis compañeros: Adrián, Manuel, José, Santiago, Luis, Esteban, Homar, Dafne, Héctor, Natsuko, Sergio, y Andrés por su amistad.

A mis abuelas

A mis padres y hermanos

A Carlos

Contenido

1. Resumen	1
Abstract	2
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
3.1 Psicofísica	6
3.2 Anatomía y fisiología del sistema somatosensorial	8
3.3 Códigos neurales asociados a la percepción de estímulos vibrotáctiles	17
3.4 Estudios sobre el tálamo	23
4. Planteamiento del problema	27
5. Objetivos	28
6. Hipótesis	29
7. Material y métodos	30
8. Resultados	35
9. Discusión	43
10. Conclusiones	50
11. Bibliografía	52

1. Resumen

El tálamo sensorial se ha considerado tradicionalmente como un área diencefálica que sólo participa en el relevo de la información sensorial de diferentes modalidades. Los estudios previos realizados en el laboratorio del Dr. Ranulfo Romo han mostrado que la información somatosensorial es representada y procesada en diferentes áreas de la corteza cerebral para generar una conducta perceptiva. Sin embargo, en esta propuesta experimental se desconoce la participación precisa de las estructuras subcorticales, en particular del tálamo somatosensorial, el cual forma parte la vía anatómica encargada de transmitir la información táctil a la corteza somatosensorial. Por ello, en el presente trabajo se analizó la actividad neuronal del núcleo ventral posterolateral (**VPL**) del tálamo, en dos monos que realizaban una tarea de discriminación de frecuencia de estímulos vibrotáctiles. Los resultados de este trabajo mostraron dos tipos de representación de los estímulos en las neuronas registradas: 1) un grupo de neuronas del VPL que modulan su tasa de disparo en función de la frecuencia, 2) un grupo de neuronas cuya respuesta se sincroniza con cada uno de los pulsos que conforman los estímulos. Aunque ambas poblaciones llevan información de los estímulos, únicamente las neuronas que modulan su tasa de disparo tienen umbrales de discriminación similares a los umbrales de los animales. Por otro lado, se analizó si existía una variación en la actividad neural dependiente de las frecuencias vibrotáctiles; sin embargo, no se encontraron diferencias entre la tarea de discriminación y una tarea control, en la cual, no fue requerido el reporte conductual. Por último, se evaluó si las neuronas del VPL codifican información durante otros períodos de la tarea, como el período de memoria o durante la toma de decisión. Sin embargo, a diferencia de las áreas corticales registradas con el mismo paradigma, no se encontraron respuestas asociadas durante estos periodos. En conclusión, los resultados sugieren que la actividad neuronal del VPL representa los valores de frecuencia de los estímulos vibrotáctiles y no está relacionada con la decisión perceptual, ni con otros procesos cognitivos en el contexto de la tarea perceptual utilizada.

Abstract

The sensory thalamus has been traditionally considered as a diencephalic structure only involved in the relay of sensory information from different modalities. Previous studies in Ranulfo Romo's laboratory have shown that the somatosensory information is represented and processed in different areas of the cerebral cortex to generate a perceptual behavior. However, in this approach, it is not known the precise role of subcortical structures. One of them is the somatosensory thalamus, which is part of the anatomic pathway, carrying somatosensory information to the cerebral cortex. Here, we analyzed the neural activity of the ventral posterolateral nucleus (VPL) of the thalamus in two monkeys performing a vibrotactile discrimination task. The results showed that a population of neurons represented the periodic structure of the stimuli while another population of neurons encoded the frequency in their firing rate responses. Furthermore, correlation analysis between behavior and stimulus encoding showed that only the firing rate modulations accounted for the overall psychophysical performance. Moreover, the sensitivity to changes in the stimulus frequency was similar when the behavioral report was not required from the animals. Finally, we assessed whether the VPL neurons encoded information during other periods of the task, as during the working memory and decision making periods. However, unlike other cortical areas recorded under the same conditions, the activities of VPL neurons were not associated with these cognitive functions. In conclusion, these results suggest that the neural activity of VPL represents the frequency values of the vibrotactile stimuli and it is neither related with the perceptual decision nor with the cognitive demands of the task. In this sense, the somatosensory thalamus could be considered as a relay station of sensory information to the cortex.

2. Introducción

A mind not to be changed by place or time.

The mind is its own place, and in itself
Can make a heav'n of hell, a hell of heav'n.

— Satan, in Milton's *Paradise Lost*

La percepción es un proceso cognitivo que permite a un organismo seleccionar, organizar e interpretar los estímulos sensoriales que recibe. Los trabajos experimentales llevados a cabo en sujetos humanos y animales, han estudiado el procesamiento de la información en las vías sensoriales de diferentes modalidades. Sin embargo, se desconoce, cómo a partir de la detección de las diferentes formas de energía por los receptores periféricos, la información sensorial se combina y se transforma en patrones de actividad neural que sustentan las conductas perceptuales (deCharms & Zador, 2000). Para estudiar este problema, se ha utilizado la combinación de dos métodos experimentales: la psicofísica que permite establecer una relación entre los estímulos físicos y las experiencias perceptuales y la neurofisiología (actividad unitaria extracelular) que permite el registro de la actividad neural en intervalos de tiempo en milisegundos (Johnson, 2000; Romo & Salinas, 2003).

Recientemente, en el sistema somatosensorial de primates no humanos, Romo y colaboradores (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007, 2010; Romo & Salinas, 2003) han combinado el registro unitario extracelular, con una tarea de discriminación de dos estímulos vibrotáctiles de diferente frecuencia, para estudiar la participación de diversas áreas de la corteza cerebral en la generación de procesos cognitivos. En esta tarea psicofísica, a los monos se les entrena a discriminar la diferencia en frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles y posponer el reporte de su decisión hasta que una señal les indica que pueden llevar a cabo la respuesta motora. Para ejecutar esta tarea, los sujetos tienen que realizar los procesos cognitivos siguientes: a) detectar la información de la frecuencia del primer estímulo (f_1), b) guardar la información de f_1 en la memoria de trabajo, c) detectar la información de la frecuencia del segundo estímulo (f_2) y compararla con el trazo de f_1 , d) generar una decisión basada en la comparación de los estímulos y reportarla mediante una respuesta motora (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007, 2010). Con esta tarea se han obtenido resultados que permiten plantear correlatos de la actividad neuronal con la percepción de estímulos vibrotáctiles, con la

memoria de trabajo y con la toma de decisiones (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007, 2010; Romo & Salinas, 2003). Por otra parte, estos datos sugieren que los procesos cognitivos asociados a la comparación de dos estímulos vibrotáctiles, están distribuidos en diferentes áreas de la corteza cerebral y no son exclusivos de un sólo sitio anatómico (Hernández et al., 2010; Romo & Salinas, 2003). Por ello, existe la posibilidad de que otras áreas anatómicas que no han sido exploradas (Romo et al., 2009), por ejemplo las áreas subcorticales, estén participando en los procesos cognitivos asociados a la resolución de esta tarea cognitiva.

Uno de estos sitios es el núcleo VPL del tálamo, que es el principal relevo de la información táctil que proviene del cuerpo y los miembros (anteriores y posteriores), para llegar a la corteza cerebral (Kaas, 2007). Debido a su localización anatómica, la mayoría de los estudios relacionados con el tálamo se han realizado en animales anestesiados (Grubb & Thompson, 2005). Por otro lado, pocos estudios han evaluado la función somatosensorial del tálamo, en el contexto de una tarea perceptual (Poranen & Hyvärinen, 1982; Tremblay et al., 1993). Con base en los estudios descritos (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007; Romo & Salinas, 2003; Romo et al., 2009), en este trabajo de tesis, se estudió la actividad neuronal del VPL, mediante el registro unitario extracelular, en monos entrenados en una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles. Este paradigma conductual permitió analizar si las neuronas del VPL codifican información de los estímulos vibrotáctiles; si su actividad se modula en función de los reportes perceptuales que emiten los animales; si la actividad neuronal de esta área se modula dependiendo del contexto de la tarea y por último, si las neuronas de esta estructura codifican información durante otras etapas de la tarea como el período de la decisión y la memoria de trabajo.

3. Antecedentes

Uno de los principales retos en la neurociencia es determinar cómo el cerebro codifica las experiencias perceptuales (Adrian, 1928). Un método que ha permitido abordar este problema, es el registro unitario extracelular, que se desarrolló a partir de que E. Evarts describiera las técnicas para llevarlo a cabo en primates no humanos despiertos (Wurtz & Sommer 2006). Con el registro unitario extracelular, algunos trabajos realizados en el sistema visual (Hubel & Wiesel, 1962) y en el sistema somatosensorial (Poggio & Mountcastle, 1963), abordaron el problema sobre la relación entre la actividad neural y los estímulos sensoriales. Los datos de estos registros, demostraron que algunas neuronas codifican información sobre un parámetro físico del estímulo en estudio. A pesar de que estos trabajos contribuyeron a entender cómo las neuronas representan información de los estímulos, no se determinó si esta representación es utilizada por el organismo en un contexto conductual (deCharms & Zador, 2000; Parker & Newsome, 1998). Por otro lado, Mountcastle y colaboradores en sus estudios sobre el sistema somatosensorial de primates no humanos, combinaron dos técnicas para obtener evidencia sobre la participación de un área de la corteza cerebral en la ejecución de una tarea perceptual: las técnicas psicofísicas y el registro unitario extracelular (Mountcastle et al., 1990; Talbot et al., 1968). Esta combinación metodológica ha sido una contribución importante para el estudio de la percepción, ya que las técnicas psicofísicas, permiten medir los juicios perceptuales que emiten los sujetos, mientras que simultáneamente, los datos obtenidos con los registros unitarios, permiten correlacionar la actividad neural con los juicios perceptuales (Mountcastle et al., 1990; Mountcastle, 2005).

Después de los trabajos de Mountcastle y cols. (La Motte & Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990; Talbot et al., 1968), otros grupos de investigación han llevado a cabo la adquisición simultánea de datos neurales y psicofísicos, en animales entrenados con tareas psicofísicas adaptadas a la modalidad somatosensorial (Álvarez et al., 2015; de Lafuente & Romo, 2006; Hernández et al., 2000). Estos trabajos han aportado explicaciones que permiten comprender los mecanismos neurales asociados a las experiencias perceptuales (Romo & Salinas, 2003; Romo et al., 2009). Un aspecto importante de los trabajos mencionados, ha sido que a partir de la psicofísica, se han diseñado tareas perceptuales que tienen un control riguroso de las propiedades físicas de los estímulos y de la capacidad perceptiva de los sujetos que realizan estas tareas, las cuales pueden ser simples o complejas dependiendo de la hipótesis que se pretenda evaluar (de Lafuente & Romo, 2005; Hernández et al., 1997; Parker & Newsome, 1998; Romo & Salinas, 2001).

La psicofísica es una rama de la psicología que estudia la relación que existe entre los estímulos físicos que activan los receptores sensoriales y las experiencias perceptuales evocadas por los estímulos (Fechner, 1966). Sus métodos han sido empleados por disciplinas como la psicología experimental y la neurociencia. En esta última, se ha utilizado para encontrar asociaciones entre la actividad neural y las experiencias perceptuales (Johnson et al., 2000). Una de las aportaciones de esta disciplina es el uso de tareas perceptuales (detección, categorización o discriminación) para cuantificar las sensaciones producidas por los atributos físicos de los estímulos (Fechner, 1996). Por ejemplo, las tareas de detección, requieren que los sujetos detecten estímulos cercanos al umbral absoluto, el cual se define como la mínima intensidad necesaria para detectar un estímulo (Schacter et al., 2010; de Lafuente & Romo, 2006). En el caso de las tareas de categorización, los sujetos tienen que asignar un valor fijo a un estímulo sensorial dentro de un continuo de estimulación, es decir, los sujetos tienen que categorizar los estímulos (Álvarez et al, 2015; Romo et. al, 1996; 1997). En las tareas de discriminación, a los sujetos se les presentan dos estímulos, separados en tiempo, durante el mismo ensayo y se les pide que determinen o discriminen si existe alguna diferencia en algún atributo físico del primer estímulo con respecto al segundo (Hernández et. al. 1997, 2000; Kehoe, 2008; Lemus et al., 2007; Mountcastle et al., 1990; Romo & Salinas, 2003). Para tener acceso a los reportes subjetivos durante la ejecución de estas tareas, a los sujetos humanos se les piden reportes verbales o reportes conductuales (movimiento) en el caso de los animales. Durante la realización de una tarea, se presentan muchos ensayos de un mismo estímulo, con el objetivo de obtener resultados consistentes (Stevens, 1957).

Psicofísica de la discriminación vibrotáctil

Para investigar la relación entre los juicios perceptivos y la actividad neural en el sistema somatosensorial Mountcastle y colaboradores (1990) desarrollaron una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles. En esta tarea, a los sujetos se les presentan dos estímulos mecánicos senoidales en la yema de uno de sus dedos y se les pide discriminar la diferencia en frecuencia entre los dos estímulos. Con esta tarea los autores compararon las capacidades discriminativas entre sujetos humanos y primates no humanos. Los autores encontraron que la amplitud de los pulsos que conforman los estímulos, tiene que incrementarse entre 6-8 dB por arriba de los umbrales de detección para que los sujetos discriminen la diferencia en frecuencia entre los estímulos. Así mismo, encontraron que las dos especies tienen

umbrales de discriminación similares, lo cual, le confiere a esta tarea una ventaja sobre otras tareas perceptuales (Hernández et al., 1997; LaMotte & Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1990).

Esta tarea fue modificada por Romo y colaboradores años más tarde, ya que observaron que en la tarea de discriminación utilizada por Mountcastle y cols., la frecuencia del estímulo base (f_1) es la misma durante todos los ensayos, lo cual implica que los sujetos que resuelven la tarea, podrían categorizar el segundo estímulo e ignorar el primer estímulo (Hernández et al., 1997). Por este motivo, los autores cambiaron la frecuencia de ambos estímulos en cada ensayo, con el fin de cerciorarse de que los sujetos que resuelven esta tarea, perciban la frecuencia de ambos estímulos y las comparen. Otra modificación a la tarea de discriminación fue realizada posteriormente (Lemus et al., 2007). En el paradigma de discriminación modificado por Hernández y cols. (1997), los sujetos emiten el resultado de su decisión de manera inmediata al término de f_2 . En consecuencia, es difícil discernir si la presencia de actividad neural durante este período está relacionada con la decisión, con la preparación del movimiento o con la ejecución motora de la respuesta. Lemus y cols. (2007) añadieron al terminar f_2 , un período de 3 segundos para realizar una decisión diferida. Con la introducción de este intervalo, los sujetos tienen más tiempo para evaluar su decisión, de tal manera que durante este período se puede analizar si la actividad neural está relacionada con la decisión, con la preparación del movimiento o con la ejecución motora de la respuesta.

Como se describió en la introducción, la tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles consta de los siguientes eventos: el sujeto detecta la información de un primer estímulo (f_1), memoriza f_1 , detecta la información sensorial del segundo estímulo (f_2) y la compara con la información de f_1 almacenada en la memoria de trabajo; posteriormente, reporta el resultado de su decisión apretando uno de los botones que se encuentran enfrente de él basado en la comparación de f_2 mayor o menor que f_1 ($f_2 > f_1$; $f_2 < f_1$) (Hernández et al., 1997, 2000; Lemus et al., 2007, 2010). Por medio de las técnicas psicofísicas, se pueden obtener las funciones de desempeño psicométrico de los sujetos durante cada experimento, las cuales expresan la probabilidad de que los sujetos juzguen $f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$. A partir de estas funciones psicométricas se pueden calcular los umbrales de discriminación de los sujetos, restando el inverso de la frecuencia del estímulo identificado mayor que el estándar en el 75% de los ensayos, del inverso de la frecuencia identificado como mayor en el 25% de los ensayos y dividiendo el resultado entre dos (Hernández et al., 1997). Con este paradigma Romo y colaboradores han examinado la relación entre la discriminación perceptual de frecuencias y la actividad unitaria en las cortezas somatosensorial primaria (S1) y somatosensorial secundaria

(S2) (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Romo et al., 2002; Salinas et al., 2000). Las contribuciones de estos trabajos son relevantes en el contexto de este proyecto de tesis y por ello, serán revisados más adelante. La tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles se relaciona con la activación del sistema somatosensorial, por ello, es importante revisar la anatomía y fisiología de este sistema sensorial.

3.2 Anatomía y fisiología del sistema somatosensorial

El sistema somatosensorial procesa diferentes submodalidades ya que permite conocer la localización y las características de los estímulos táctiles, nociceptivos y térmicos. También provee información acerca de la postura articular así como del estado contráctil muscular (Goodwin, 2005). Por otra parte, la exploración táctil permite percibir el tamaño, la forma y la textura de los objetos con los cuales interaccionamos en la vida diaria (Johansson & Flanagan 2009). Cada una de estas modalidades esta mediada por un sistema distinto de receptores y de vías de transmisión (Johnson, 2001).

Tacto

En los primates, las manos constituyen una herramienta fundamental para la exploración del ambiente y la manipulación de objetos (Mountcastle, 2005). Las características de los objetos, como su tamaño, forma, y textura, pueden ser identificadas, porque en la piel, existen receptores especializados, llamados mecanorreceptores, que responden a la deformación mecánica de la piel. Estos receptores, también pueden detectar el sitio de contacto del objeto, la fuerza ejercida por éste y la velocidad con la que se mueve sobre la superficie cutánea (Delmas et al., 2011; Johansson & Flanagan, 2009). Existen zonas de la piel cuya sensibilidad táctil es mejor, debido a que en esas regiones existe una mayor densidad de mecanorreceptores, de tal manera que las puntas de los dedos tienen entre 3-4 veces más receptores que otras áreas de la mano (Purves, 2008). Las zonas de la piel con mayor sensibilidad táctil, son las áreas sin pelo, como la superficie palmar de las manos, los dedos y los labios. La sensibilidad táctil en otras regiones corporales como los brazos, las piernas y el tronco es menor (Gardner, 2010).

Mecanorreceptores

La sensación táctil es iniciada cuando los mecanorreceptores transforman la deformación física de la piel en señales eléctricas mediante la transducción sensorial. Este mecanismo existe en todas las modalidades sensoriales y es la primera etapa del proceso perceptual. En la transducción sensorial un estímulo altera la permeabilidad de los canales

iónicos en las terminales periféricas de las aferentes, lo cual genera una corriente despolarizante conocida como potencial receptor. Si la magnitud de este potencial alcanza un umbral, se genera un potencial de acción en la fibra aferente (Purves, 2008). Este potencial de acción se propaga posteriormente al sistema nervioso central a través de los nervios periféricos (Purves, 2008).

En el humano existen cuatro tipos de mecanorreceptores: los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Pacini, los discos de Merkel y los receptores Ruffini (Vallbo & Johansson, 1984), cada uno de los cuales, están inervados selectivamente por una fibra aferente cutánea (Johnson, 2001). En los primates no humanos, únicamente se han encontrado los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Pacini y los discos de Merkel (Johnson, 2001).

Fibras aferentes primarias

La información somatosensorial del tronco y las extremidades es transmitida al sistema nervioso central (SNC) por las neuronas ganglionares de la raíz dorsal denominadas fibras aferentes primarias (Fig. 1). Los cuerpos celulares de estas neuronas residen en la serie de ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales, cuyos axones tienen dos ramas: una periférica primaria y una central hacia la médula espinal, en donde penetran por las raíces posteriores (Goodwin, 2001).

Las fibras aferentes primarias responden selectivamente a tipos específicos de estímulos debido a la especialización morfológica de sus terminales periféricas. En el caso de las modalidades del tacto y propiocepción, estas terminales se encuentran encapsuladas por una estructura no nerviosa (Kandel, 2012). Por otra parte, las fibras aferentes primarias detectan los cambios ocurridos en una región circunscrita de la piel denominada campo receptivo, cuyo tamaño depende de la densidad de inervación de cada región corporal (Goodwin, 2001). Las regiones con mayor inervación como los labios y los dedos de las manos y de los pies tienen campos receptores pequeños.

A las fibras aferentes primarias se les ha clasificado en dos tipos: adaptadores lentos y rápidos. Durante la fase de presión de un estímulo, la respuesta de los adaptadores rápidos o fásicos es máxima y breve, pero su respuesta disminuye si el estímulo se mantiene (Johnson, 2001). A la inversa, los adaptadores lentos o tónicos, continúan activados mientras que el estímulo está presente (Purves, 2008; Vallbo & Johansson, 1984). En la piel glabra de los primates no humanos, se han identificado tres tipos de aferentes: los adaptadores lentos tipo 1 (*slowly adapting receptors type 1*, SA-1), los adaptadores rápidos tipo 1 (*rapidly adapting receptors type 1*, RA-1) y los adaptadores rápidos tipo 2 (*rapidly adapting receptors type 2*,

RA-2) (Johnson, 2001). Estas fibras aferentes tienen umbrales bajos para la generación de potenciales de acción (Delmas et al., 2011).

Las aferentes de tipo SA-1 reciben señales de los receptores en disco de Merkel, los cuales, se encuentran cerca de la superficie de la piel y constituyen los principales receptores de la piel glabra de los labios, los dedos, las palmas de las manos, y la planta del pie. A las aferentes SA-1 se les ha relacionado con el procesamiento de información acerca de la forma y de la textura en dos dimensiones (Johnson & Hsiao, 1992).

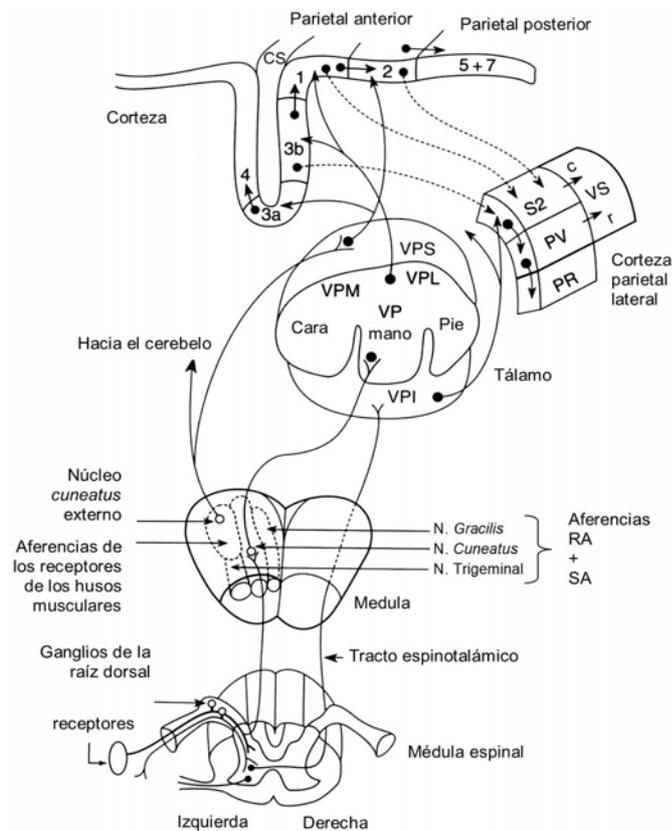


Fig. 1. Componentes básicos del sistema somatosensorial. Las fibras aferentes primarias RA y SA entran a la médula espinal y envían ramificaciones que terminan en los núcleos (N) gracilis y cuneatus en el bulbo raquídeo, para hacer sinapsis vía el lemnisco medio, en neuronas del complejo ventroposterior (VP) del tálamo, en donde la división lateral del núcleo ventroposterior (VPL) representa los pies, el tronco y la mano, y la división medial del núcleo ventroposterior (VPM) representa la cara y las estructuras orales. Las aferentes de los receptores de los husos musculares entran a la médula espinal para enviar ramificaciones al núcleo cuneatus externo y otros núcleos que envían proyecciones vía el lemnisco medio al núcleo ventroposterior superior contralateral (VPS) del tálamo. Otras aferentes terminan en el asta dorsal de la médula espinal o en el complejo nuclear trigeminal, en donde los axones se proyectan vía el tracto espinotalámico al núcleo ventroposterior inferior (VPI) del tálamo. Las flechas (Fig. 1) indican las proyecciones de los tres núcleos talámicos a las áreas de Brodmann (3a, 3b, 1 y 2) de la corteza parietal anterior, y a la corteza parietal lateral (área somatosensorial ventral (VS), con sus respectivas divisiones caudal (c) y rostral (r), corteza somatosensorial secundaria (S2), área parietal ventral (PV) y área parietal rostral (PR)). Surco central (CS). Modificado de Kaas (2007).

Las aferentes de tipo RA-1 reciben señales de los corpúsculos de Meissner, que inervan densamente la superficie de la piel (Johnson, 2001). Los corpúsculos de Meissner, responden únicamente a las fases de presión y retracción de un estímulo táctil, pero no durante la presión sostenida (Johnson, 2001).

Las aferentes de tipo Pacini (PC) o RA-2 terminan en una estructura especializada denominada corpúsculo de Pacini que está situada en el tejido subcutáneo. Las aferentes PC tienen una densidad de inervación baja. Se ha sugerido que las aferentes PC, podrían codificar vibraciones que son transmitidas por herramientas a lo largo de la mano (Johnson & Hsiao, 1992; Talbot et al., 1968).

Vías centrales para la transmisión de información táctil a la corteza cerebral

Las fibras aferentes primarias de los receptores periféricos se unen y forman pequeños fascículos nerviosos, los cuales a su vez se integran con otros fascículos para formar los nervios periféricos. Las fibras que entran a la médula espinal a través de las raíces dorsales terminan en neuronas en el asta dorsal ipsilateral de la médula espinal, en donde forman una representación de la mitad ipsilateral del cuerpo (Kaas, 2007). Las terminaciones de los distintos tipos de aferentes se distribuyen diferencialmente, manteniendo una segregación en el tipo de información que transmiten. A nivel de la médula cervical, las fibras sacras, lumbares y torácicas forman el *fasciculus gracilis* y las cervicales el *fasciculus cuneatus*. Estos fascículos ascienden a través de la columna dorsal de cada lado, y acaban de manera somatotópica en los núcleos de la columna dorsal (DCN) (*gracilis* y *cuneatus*) que se sitúan en el bulbo raquídeo (Figura 1) (Kahle et al., 2003).

La información cutánea de la cara es transmitida al SNC por otras neuronas cuyo soma se localiza en el ganglio trigeminal (quinto nervio craneal). Estas neuronas tienen una rama periférica y una rama central. La rama periférica inerva un territorio específico en la cara y en la cabeza. La rama central forma las raíces sensoriales del nervio trigeminal, el cual, hace sinapsis en neuronas del núcleo trigeminal principal (Purves, 2008).

Los axones de las neuronas de proyección de los núcleos de la columna dorsal se decusan en el tallo cerebral y ascienden en un haz de fibras denominado lemnisco medio, hasta el núcleo VPL del tálamo contralateral (Figura 1). A nivel del puente, las fibras del núcleo trigeminal principal se unen al lemnisco medial. Existe otro sistema ascendente, el sistema anterolateral (también llamado espinotalámico), el cual, lleva información nociceptiva y térmica de los estímulos y además información táctil referente a la presión. El sistema anterolateral

también envía proyecciones al VPL, además de proyecciones al núcleo ventral posterior inferior (VPI), al complejo parafascicular/ centromediano (CM) y a los núcleos intralaminares talámicos (De Vito & Simmons, 1976) (Figura 1). El complejo ventral posterior (VP) o ventrobasal, es de particular interés en el presente trabajo, ya que se divide en el núcleo VPL y el núcleo VPM (Kaas et al., 1984).

Complejo ventral posterior

En el complejo VP (también llamado ventrobasal) existen dos tipos de células: las neuronas de relevo y las interneuronas. Las neuronas de relevo son contactadas por las terminales de las fibras aferentes ascendentes, por las fibras corticotalámicas descendentes y por 3 tipos de terminales inhibitorias: las dendritas y axones de las interneuronas, los axones de neuronas provenientes del núcleo reticular del tálamo y por fibras aferentes no específicas que provienen del tallo cerebral (Liu et al., 1995).

De acuerdo a Liu y cols. (1995), del total de sinapsis en las neuronas de relevo, las fibras aferentes constituyen un 15%, las fibras inhibitorias un 35%, las dendritas presinápticas un 5% y las proyecciones corticotalámicas un 50%. En el complejo VP existe un patrón de representación somática que es consistente a través de los mamíferos: de medial a lateral la representación cambia de la boca a la cara, continuando con las patas delanteras, luego las patas traseras y por último la cola. Las extremidades distales están representadas en la región ventral, y las extremidades proximales y el tronco están representados en la región dorsal (Kaas, 2007).

Núcleo Ventral Posterolateral

Este núcleo se divide en su *pars oralis* (VPLo) y en su *pars caudalis* (VPLc). El VPLo recibe aferentes del cerebelo y envía proyecciones a la corteza motora primaria (Matelli et al., 1989; Sakai et al., 2002).

El VPLc o VPL, es el relevo primario de la información somatosensorial a la corteza S1. Las aferencias al VPL provienen de las aferentes RA-1 y SA-1, que son relevadas desde el complejo de la columna dorsal a través de la vía del lemnisco medio (Figura 1). En la región ventral del núcleo VP se han encontrado neuronas que responden a las aferentes de tipo Pacini, pero su distribución dentro del VPL es incierta (Kaas, 2007). También se ha descrito que el VPL recibe aferencias del tracto espinotalámico cuyas neuronas responden a estímulos táctiles ligeros, pero también responden de manera más general a estímulos nociceptivos, térmicos y a la presión (Apkarian & Shi, 1994; Casey & Morrow, 1983; Kaas, 2007).

Las principales proyecciones eferentes del núcleo VPL son hacia S1. En los primates, la corteza S2 también recibe algunas aferencias del VPL. Sin embargo, las principales proyecciones subcorticales hacia S2 provienen de los núcleos talámicos VPL y VPM (Friedman & Murray, 1986).

Cada una de las áreas citoarquitectónicas que conforman S1, reciben diferentes proyecciones talamocorticales. La principal proyección del VPL es hacia la capa 4 del área 3b (Figura 1). Las células del VPL que reciben aferencias de la vía espinotalámica, envían axones a las capas más superficiales del área 3a. Las neuronas del VPL envían pocas proyecciones al área 1 y los axones terminan en la capa 3 (Jones, 1975). En los primates antropoides, el VPL envía aferencias escasas a las áreas 2 y 5 (Kaas, 2007).

Por otra parte, las células del VPL reciben proyecciones de retroalimentación de la capa 6 de la corteza somatosensorial primaria, tanto excitatorias como inhibitorias, las cuales superan en una proporción de 10 a 1 a las proyecciones talamocorticales (Guillery & Sherman, 2002a; Liu et al., 1995; Sherman & Koch, 1986). La función que tienen estas proyecciones modulatorias y la influencia que tienen sobre el tálamo se desconocen. Algunos autores señalan que las áreas corticales superiores podrían ejercer alguna medida de control sobre los impulsos nerviosos en las vías sensoriales ascendentes, por lo cual, las experiencias adquiridas, el contexto (Li et al., 2006), la atención, la expectativa y los requerimientos de una tarea perceptual (Wunderlich et al., 2005), tendrían una influencia en el procesamiento sensorial (Gilbert & Sigman, 2007). En este sentido, algunos autores han planteado que una de las funciones del tálamo sería modificar la transferencia de información de acuerdo a las demandas atencionales (Guillery & Sherman 2002a; McAlonan et al., 2008; Poulet et al., 2012), mientras que otros estudios realizados en humanos, han sugerido que el tálamo podría estar relacionado con las decisiones perceptuales (Wunderlich et al., 2005). Por otro lado, el VPL recibe aferencias de neuronas de los núcleos de la columna dorsal, cuyos axones tienen ramificaciones espinales que están relacionadas con el control motor (Brown & Fyffe, 1981). Guillery y Sherman (2002b), consideran que la información que llega al tálamo no sólo es sensorial, sino que probablemente lleva información de las instrucciones motoras en curso.

Al igual que otros núcleos de relevo talámicos, las neuronas del VPL reciben proyecciones de diferentes regiones del tallo cerebral, del núcleo reticular talámico, y de interneuronas locales. Estas dos últimas proyecciones poseen un patrón topográfico junto con las proyecciones corticotalámicas (Guillery & Sherman, 2002a).

Tipos de respuesta en el VPL

Las neuronas de este núcleo responden principalmente a estímulos cutáneos, aunque también se ha descrito que algunas neuronas responden a estímulos nociceptivos, térmicos y a la presión (Apkarian & Shi, 1994; Casey & Morrow, 1983). Al primer tipo de neuronas se les conoce como lemniscales y al segundo grupo se les conoce como no lemniscales (Poggio & Mountcastle, 1963). Las neuronas lemniscales tienen campos receptivos cutáneos, contralaterales que responden a la estimulación suave de la piel, al movimiento de los folículos pilosos o a los estímulos vibrotáctiles sobre la piel (Poggio & Mountcastle, 1963). Las neuronas lemniscales con campos receptivos profundos responden al estiramiento o palpación de los músculos, a movimientos de las articulaciones y a la distorsión mecánica de las fascias o del periostio (Butler et al., 1992; Poggio & Mountcastle, 1963).

Corteza somatosensorial primaria

En el giro postcentral de la corteza parietal, se encuentra la corteza S1, la cual, abarca las áreas citoarquitectónicas: 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann (Figura 1) (Kaas et al., 1979; Sur et al., 1982). Los mapeos realizados en los primates y humanos han encontrado que cada una de estas áreas contiene una representación completa del hemicuerpo contralateral (Kaas et al., 1979; Nelson et al., 1980; Sur et al., 1982). Las áreas 3b y 1 contienen una representación separada de la superficie cutánea corporal contralateral (Merzenich et al., 1978), el área 2 contiene una representación topográfica de los receptores profundos y de algunos receptores cutáneos, y en el área 3a se encuentra una representación de los husos musculares profundos (Kaas, 1983). En el área 3b, esta representación de la superficie contralateral se ha descrito detalladamente: la cola, los genitales y los pies están representados medialmente; seguidos por la representación de las patas traseras, el tronco, las patas delanteras, las manos, la cara y las estructuras orales en una progresión mediolateral (Nelson et al., 1980; Sur et al., 1982). En las áreas 3a, 1 y 2 se ha descrito una secuencia mediolateral comparable a la organización del área 3b (Kaas, 1983; 2013).

Las cuatro áreas que integran S1 difieren en conectividad anatómica (Gardner, 2010). Las áreas 3a y 3b, son las áreas de S1 que reciben el mayor número de proyecciones del núcleo VPL del tálamo (Garraghty et al., 1990). Las áreas 3b y 1 reciben entradas de las aferentes cutáneas RA-1 y SA-1. Las áreas 3a y 2 reciben información propioceptiva de receptores situados en los husos musculares y articulaciones (Krubitzer et al., 2004; Tanji & Wise, 1981). Estas 4 áreas de S1 están interconectadas entre sí. El área 3a envía información al área 1 de Brodmann. El área 3b envía proyecciones a las áreas 3a, 2 y a la corteza somatosensorial

secundaria (S2). El área 1 envía proyecciones a las áreas 2 y 4 de Brodmann, a S2, a la corteza premotora medial (*medial premotor cortex*, MPC), y menores proyecciones a las áreas 3a y 5 (Vogt & Pandya, 1978). El área 2 proyecta hacia las áreas 5, 7, 4, 6, S2 y a la MPC (Mesulam, 1998; Vogt & Pandya, 1978).

Organización columnar en la corteza somatosensorial primaria

En S1 la información es procesada en arreglos verticales de neuronas denominados “columnas” (Jones et al., 1975; Powell & Mountcastle, 1959). La evidencia de la organización columnar en S1 proviene de los estudios electrofisiológicos realizados en monos y gatos anestesiados (Mountcastle, 1957; Powell & Mountcastle, 1959; Sur et al., 1982). En estos estudios, las penetraciones realizadas con microelectrodos que siguen una trayectoria perpendicular a la superficie cortical, van encontrando neuronas que responden a una modalidad y a un campo receptor específico (Mountcastle, 1957; Powell & Mountcastle). En el área 3b y 1 por ejemplo, se ha descrito que a lo largo de la trayectoria del microelectrodo de registro, las neuronas comparten el mismo campo receptivo y son activados selectivamente por aferentes RA-1 o SA-1 (Sur et al., 1984). En las áreas 3a, 2 y 5 también se ha encontrado esta organización columnar (Mountcastle 1999; 2005).

Aspectos funcionales de la corteza somatosensorial primaria

A las áreas que integran S1 (áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann) se les han atribuido diferentes funciones:

Las neuronas del área 3a, responden a una variedad de movimientos de las articulaciones y su actividad se modula antes de la flexión y extensión de la muñeca (Gardner, 1988; Nelson, 1987).

El área 3b está encargada del procesamiento de las señales cutáneas (Mountcastle, 1999). Los estudios neurofisiológicos realizados en esta área en el contexto de una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles, han demostrado que un grupo de neuronas con propiedades adaptativas rápidas representa la frecuencia de estímulos vibrotáctiles que se encuentran en el rango del aleteo (o *flutter* en inglés) (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Mountcastle et al., 1969, 1990; Salinas et al., 2000). La lesión del área 3b en modelos animales, tiene como consecuencia severos déficits para discriminar la textura y la forma de un objeto por medio del tacto (Randolph & Semmes, 1974).

Las neuronas en el área 1 responden a los estímulos cutáneos y también son sensibles a la orientación de un estímulo en movimiento (Pei et al., 2010). La eliminación de esta área dificulta la discriminación de texturas, pero a diferencia de la lesión del área 3b, este déficit no es tan severo (Randolph & Semmes 1974). A esta área, al igual que al área 3b, se le ha relacionado con la codificación de la frecuencia de estímulos vibrotáctiles en el rango del aleteo (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Salinas et al., 2000).

Por último, en el área 2 se han encontrado células sensibles a la dirección del movimiento y a la orientación de bordes (Hyvärinen & Poranen, 1978). Estudios neurofisiológicos realizados en primates, sugieren que esta área está relacionada con la percepción de objetos en tres dimensiones (Hsiao & Bensmaia, 2007; Iwamura & Tanaka, 1978). Los sujetos con ablación de esta área tienen problemas para discriminar características burdas de los objetos, por ejemplo, determinar si un objeto es cóncavo o convexo o si un objeto tiene la forma de un cuadrado o de un diamante (Randolph & Semmes, 1974), también se han reportado déficits en la discriminación de ángulos (Randolph & Semmes, 1974).

Además de S1, otras áreas corticales que procesan información somatosensorial son S2, y la corteza parietal posterior (*posterior parietal cortex*, PPC, Figura 1) (Dijkerman & de Haan, 2007).

Corteza somatosensorial secundaria (S2)

La corteza S2 es una región que se localiza en el surco lateral (Figura 1) (Krubitzer et al., 1995). S2 recibe aferencias de los núcleos talámicos VPI y VPL (Friedman & Murray, 1986) y de las 4 áreas citoarquitectónicas que integran S1. La principal aferencia de S1 proviene de las células piramidales de la capa 3, cuyas células, hacen sinapsis en la capa 4 y en la parte inferior de la capa 3 de S2. Esta conectividad es importante para la activación de S2, debido a que la ablación de S1, tiene como consecuencia la desactivación de S2. En contraste, la ablación de S2 no tiene efectos en la respuesta de las neuronas de S1 (Pons et al., 1987). S2 tiene conexiones recíprocas con la ínsula, con el área parietal posterior 7b, con la corteza premotora del mismo hemisferio, con el surco intraparietal y con las áreas del cinturón auditivo (Disbrow et al., 2003). Las neuronas de S2 tienen campos receptivos amplios, en varios dedos y responden a la estimulación ipsilateral y contralateral. Sus respuestas pueden ser moduladas por el contexto de la tarea, por la atención y frecuentemente exhiben respuestas complejas a los estímulos somatosensoriales (Romo et al., 2002; Sinclair & Burton, 1993).

Corteza parietal posterior (CPP)

La CPP recibe aferencias de la corteza parietal superior (área 5), de las áreas 1 y 2 de S1, y proyecciones de varios núcleos talámicos. La subdivisión del lóbulo parietal superior recibe aferencias del núcleo lateral posterior (LP) y del núcleo pulvinar oralis (PO) principalmente, así como de los núcleos pulvinar lateralis (PL) y pulvinar medialis (PM); la subdivisión del lóbulo parietal inferior recibe proyecciones del núcleo PM, seguido de los núcleos LP, PL y PO (Schmahmann & Pandya, 1990). En tanto, la mayoría de las eferencias de la CPP son proyecciones de retroalimentación a S2, a la corteza premotora, a la corteza límbica y al surco temporal superior (Dijkerman & de Haan, 2007).

3.3 Códigos neurales asociados a la percepción de estímulos vibrotáctiles

En el sistema somatosensorial, los mecanismos neurales asociados a la discriminación de dos estímulos se han investigado realizando registros neurofisiológicos en primates no humanos que resuelven una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles. Para poder discriminar la diferencia en frecuencia entre estos estímulos, los sujetos tienen que realizar una serie de procesos cognitivos como codificar la frecuencia de f_1 y f_2 , almacenar la información de f_1 en la memoria de trabajo y tomar una decisión basada en la evaluación de información vibrotáctil ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$). Para entender los mecanismos neuronales asociados a estos procesos, es necesario examinar, cuáles son los componentes de la actividad neuronal que representan los parámetros físicos de los estímulos.

Los estímulos utilizados en la tarea de discriminación, provocan una sensación conocida como aleteo (o *flutter* en inglés). La sensación de aleteo es un tipo de vibración producida cuando la piel entra en contacto con una punta que vibra en un rango de frecuencia de 5-50 Hz (Mountcastle et al., 1969; Romo & Salinas, 2003; Talbot et al., 1968). En diferentes trabajos se ha examinado como se representa la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles en el rango del aleteo en las estaciones anatómicas que integran la vía somatosensorial tales como las fibras aferentes primarias (Talbot et al., 1968), las neuronas de los núcleos de la columna dorsal (*Dorsal Column Nuclei*, DCN) (Ferrington et al., 1988) y la corteza somatosensorial primaria (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Mountcastle et al., 1969; 1990).

Estas investigaciones, han tenido como objetivo identificar el código neural que utiliza el cerebro para transmitir información. El código neural se puede definir como “un conjunto de señales neuronales que reflejan las características físicas de los estímulos y que pueden ser

utilizadas para las respuestas perceptuales y conductuales” (Mountcastle et al., 1990). Sin embargo, no es fácil identificar un código neural, debido a que existen diferentes maneras en las que una neurona podría estar procesando información en los potenciales de acción (Dayan & Abbott, 2005). En consecuencia, aún no se ha llegado a un consenso sobre el código neural utilizado por el cerebro, pero se han propuesto diferentes candidatos (Dayan & Abbott, 2005; deCharms & Zador, 2000; Rieke et al., 1999).

Los principales códigos que se han explorado en las investigaciones del sistema somatosensorial son el código temporal y el código basado en la tasa de disparo (Hernández et al., 2000; Mountcastle et al., 1969, 1990; Romo & Salinas, 2003; Salinas et al., 2000). En el caso del código por tasa de disparo, los potenciales de acción se reducen a una medida única: la tasa promedio, la cual se obtiene al promediar el total de espigas que ocurren durante un intervalo, dividido entre la duración del mismo (Rieke et al., 1999). Mientras que en el caso del código temporal se considera que el intervalo interespiga lleva información importante sobre los estímulos (deCharms & Zador, 2000). Otros códigos que se han propuesto son: las espigas coincidentes, la existencia de patrones temporales en una ventana de tiempo, las ráfagas, la duración de una ráfaga de impulsos y el número de espigas en una ráfaga (Eggermont, 1998; Luna et al., 2005). Algunos de estos códigos se han identificado en las diferentes regiones de procesamiento del sistema somatosensorial.

Fibras aferentes primarias

Comparando las capacidades perceptivas de sujetos humanos con los datos neurofisiológicos obtenidos en primates no humanos, Mountcastle y cols. determinaron que las fibras aferentes primarias ligadas a los mecanorreceptores de bajo umbral, son sensibles a diferentes rangos de frecuencia. Los resultados demostraron que las fibras adaptativas rápidas tipo RA-1 son sensibles a vibraciones de baja frecuencia en el rango de 5-50 Hz, y las aferentes de tipo Pacini detectan mejor aquellos estímulos que estimulan la piel en un rango alto de frecuencia (100-400Hz) (Talbot et al., 1968). Además, los autores observaron que cuando se anestesia la piel, el umbral de detección del aleteo se incrementa, mientras que el umbral de vibración se conserva; lo cual sugiere que aquellos receptores que son sensibles en el rango del aleteo están localizados superficialmente (corpúsculos de Meissner) y que los receptores que son sensibles en el rango de vibración se localizan profundamente (corpúsculos de Pacini).

Por otro lado, los autores también reportaron que la respuesta de las fibras aferentes primarias coincide con cada uno de los pulsos que forman un estímulo vibrotáctil. Con base en estos hallazgos, propusieron que la precisión temporal de la respuesta neural se relaciona con la

habilidad para discriminar estímulos vibrotáctiles que varían en su frecuencia (Talbot et al., 1968). Otros experimentos que han encontrado resultados similares en las fibras aferentes primarias son los realizados mediante la técnica de microestimulación. Estos trabajos, sugieren que la frecuencia de estimulación en las aferentes primarias tiene un papel relevante en la sensación que reportan los sujetos humanos. En las aferentes SA-1 por ejemplo, existe una correlación entre la frecuencia de la estimulación y la magnitud de la sensación de presión que reportan los sujetos. La estimulación de las aferentes RA-1 a bajas frecuencias (<100 Hz) evoca una sensación de aleteo en los sujetos; en cambio, cuando se incrementa la frecuencia de estimulación (≥ 100 Hz), los sujetos no perciben diferencias en la frecuencia sino un incremento en la sensación de presión. En el caso de las aferentes PC, existe una correlación entre la frecuencia de estimulación de estas aferentes y la frecuencia que perciben los sujetos (Ochoa & Torebjörk, 1983).

Núcleos de la columna dorsal

De acuerdo a los experimentos de Ferrington y cols. (1988), la mayoría de las neuronas del núcleo gracilis responden a estímulos mecánicos; otras neuronas responde a estímulos nocivos e inocuos (neuronas de rango dinámico amplio), y un tercer grupo de neuronas responde a la presión sostenida sobre la piel. En la población de neuronas que respondieron a estímulos mecánicos, estos autores evaluaron la capacidad de las células del núcleo gracilis para codificar la frecuencia de estímulos vibrotáctiles. En la población registrada encontraron dos tipos de respuesta: las neuronas del primer grupo fueron sensibles a estímulos de baja frecuencia (10 a 30 Hz) y las neuronas del segundo grupo a estímulos de alta frecuencia (300 Hz). En ambos grupos, los autores observaron que la respuesta neural tiende a coincidir con una fase específica del estímulo vibrotáctil. Otra observación importante de este estudio, es que al comparar la tasa de disparo entre las diferentes frecuencias de estimulación, no se encontró una relación entre ellas (Ferrington et al., 1988).

Correlatos neurales de la discriminación de frecuencias en S1

Después de los estudios realizados en las fibras aferentes primarias, Mountcastle y colaboradores extendieron sus investigaciones sobre la modalidad vibrotáctil a la corteza somatosensorial primaria. El objetivo de estos estudios era determinar, cuál es el código neural en S1 que explica la capacidad de los sujetos para discriminar estímulos vibrotáctiles de diferente frecuencia (LaMotte & Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990). Para tal fin, entrenaron a monos para que hicieran discriminaciones entre estímulos mecánicos

senoidales cuyo atributo que varía es la frecuencia, y registraron simultáneamente la actividad unitaria en la corteza somatosensorial primaria.

En los experimentos que realizaron, encontraron que algunas neuronas de la corteza S1 clasificadas como adaptadores rápidos (*rapidly adapting*, RA), disparan en fase con la onda senoidal mecánica de los estímulos vibrotáctiles (Mountcastle et al., 1969, 1990). Por otro lado, la variación en tasa de disparo fue mínima en las neuronas tipo RA en el rango de frecuencia utilizado. Con base en estos hallazgos, los autores sugirieron que la representación neural que replica la estructura periódica del estímulo, es el código neural utilizado por las neuronas de la corteza S1, ya que no sólo representa las características físicas de los estímulos vibrotáctiles sino que además, el desempeño basado en esta señal coincide con el desempeño psicofísico de los animales (Mountcastle et al., 1969; Mountcastle et al., 1990).

Sin embargo, Mountcastle y cols. (1990) llegaron a esta conclusión a partir de un número limitado de neuronas (17), por lo cual, posteriormente, Romo y cols. entrenaron a dos animales en el paradigma de discriminación de estímulos vibrotáctiles modificado por Hernández y cols (1997), y registraron simultáneamente la actividad eléctrica en S1 (188 neuronas responsivas) (Hernández et al., 2000; Salinas et al., 2000). Las áreas que registraron de S1 fueron el área 3b (113 neuronas) y 1 (75 neuronas). Los autores encontraron una población de neuronas (74%) cuya respuesta replica la estructura periódica de los estímulos vibrotáctiles (periodicidad). Sin embargo, también encontraron otra población de neuronas que exhibió modulaciones en su tasa de disparo en función de las frecuencias presentadas (38%). Esta discrepancia en los resultados, puede deberse en parte, a que en los experimentos de Mountcastle y cols. (1990) el número de neuronas registradas fue limitado (17).

Para determinar cuál de los dos códigos neurales explica el desempeño psicofísico de los animales, estos autores construyeron curvas de desempeño basadas en los dos mecanismos posibles de codificación neural (periodicidad y tasa de disparo) y las compararon con las curvas de desempeño psicofísico de los animales. Este análisis fue realizado para neuronas individuales y con base en los resultados sugirieron que los umbrales neurométricos basados en la tasa de disparo son muy cercanos a los umbrales de desempeño psicométrico; en cambio, encontraron que los umbrales neurométricos basados en la periodicidad son mucho menores que los umbrales psicométricos del animal (Hernández et al., 2000).

En experimentos posteriores, Luna y cols. (2005) hicieron otras modificaciones en la tarea de discriminación y aportaron información adicional respecto a la codificación de la frecuencia vibrotáctil en S1. Los autores observaron que al modificar la duración de uno de los

estímulos vibrotáctiles se observan sesgos en la conducta de humanos y primates. En bloques de ensayos en los que se disminuyó la duración de uno de los estímulos a 250 ms, los sujetos tienden a percibir que estos estímulos tienen menor frecuencia, en contraste, en aquellos ensayos en los que se incrementó la duración de uno de los estímulos a 750 ms, los sujetos tienden a juzgar estos estímulos como de mayor frecuencia. A partir de estos datos psicofísicos, estos autores examinaron la actividad en S1 para identificar la estrategia que un observador externo utilizaría para discriminar la frecuencia de estímulos de diferente duración. Para tal fin evaluaron los siguientes códigos: 1) periodicidad, 2) tasa de disparo, 3) tasa de ráfagas, 4) conteo absoluto de potenciales de acción y 5) conteo absoluto de ráfagas. A partir del análisis realizado, encontraron que únicamente una tasa/conteo ponderado de potenciales de acción cuyo peso es mayor durante el intervalo inicial del estímulo, y menor durante el intervalo restante del estímulo, genera desempeños similares a los de los sujetos (Luna et al., 2005). Los resultados anteriores sugieren que la actividad neural en S1 representa la frecuencia de los estímulos y una tasa de disparo ponderada explica los umbrales de discriminación de los animales. Sin embargo, estos autores proponen que este proceso de ponderación no es implementado por las neuronas de S1, sino que podría depender de otras áreas a las que S1 envía proyecciones (Luna et al., 2005).

Estudios en la corteza somatosensorial secundaria y en otras áreas corticales

Romo y cols. registraron la corteza S2 en el contexto del mismo paradigma de discriminación. En S2 las neuronas codifican durante f_1 y f_2 la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles, pero a diferencia de S1, en S2 se encuentra una población de neuronas (40%) que modulan negativamente su tasa de disparo en función de la frecuencia de los estímulos (Romo et al., 2002; Romo et al., 2003). Otra diferencia respecto a los resultados encontrados en S1, es durante la presentación de f_2 . Durante este intervalo la representación de los estímulos es más compleja, ya que algunas neuronas podrían estar codificando la información previa (f_1), el estímulo actual (f_2), y la evaluación de ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$) (Romo et al., 2002).

S2 también codifica información durante el intervalo en el que se requiere un almacenamiento temporal del primer estímulo (Romo et al., 2002). Sin embargo, esta codificación es breve en comparación a la actividad registrada en otras áreas. En la corteza prefrontal (*prefrontal cortex*, PFC; Romo et al., 1999), las neuronas pueden seguir codificando f_1 durante todo el intervalo de separación (3 segundos) entre f_1 y f_2 , mientras que en la MPC, las neuronas codifican f_1 cerca del final del intervalo antes de la presentación de f_2 (Hernández et al., 2002; Romo et al., 2002)

Por otra parte, Romo y su grupo, utilizando la misma tarea de discriminación, han reportado neuronas en la PFC, en la MPC, en la corteza premotora dorsal (*dorsal premotor cortex*, DPC) y en la corteza premotora ventral (*ventral premotor cortex*, VPC) que modulan su tasa de disparo en función de la frecuencia de los estímulos durante f1, f2 y durante el intervalo en el que se requiere un almacenamiento temporal del primer estímulo (Hernández et al., 2002, 2010; Romo et al., 1999 y 2004).

Correlatos neurales de la toma de decisiones en el sistema somatosensorial

Durante el intervalo de decisión diferida de la tarea de discriminación, Romo y cols. (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007) analizaron si la actividad neuronal durante este período está relacionada con la decisión, con la preparación del movimiento o con la ejecución motora de la respuesta. Los registros electrofisiológicos realizados en la MPC, DPC, PFC, VPC y en la corteza motora primaria (M1), sugieren que las neuronas de estas áreas codifican durante este período tanto el resultado de la evaluación sensorial como la información previa sobre la cual la decisión está basada (Hernández et al., 2010; Lemus et al., 2007).

En resumen, se ha caracterizado la respuesta a un estímulo vibrotáctil en algunas de las estaciones de relevo que integran la vía somatosensorial. Las neuronas de las primeras estaciones de procesamiento de la información táctil (aferentes primarias y núcleos de la columna dorsal), representan con alta precisión la información temporal de estímulos vibrotáctiles (Ferrington et al., 1988; Ochoa & Torebjörk, 1983; Talbot et al., 1968). En S1, que es la primera estación de procesamiento cortical, se ha encontrado que la respuesta a un estímulo vibrotáctil es diferente al de las aferentes primarias, ya que el grado de precisión temporal es menor y además las neuronas representan las propiedades de los estímulos, a partir de modulaciones en la tasa de disparo (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Salinas et al., 2000; Whitsel et al., 2001). En las estaciones de procesamiento posteriores a S1, la precisión temporal con la cual son codificados los estímulos desaparece y las neuronas modulan su tasa de disparo en función de la frecuencia de los estímulos (Hernández et al., 2002; Romo et al., 1999 y 2004). Estos estudios sugieren que existe una transformación en la representación de un estímulo vibrotáctil, pero aún faltan estudios en otras estructuras que integran la vía somatosensorial. Una de éstas es el núcleo VPL del tálamo, que es una estructura subcortical que envía proyecciones a S1 (Kaas, 2007). Algunos de los experimentos que se han hecho en esta estructura han sido realizados en animales anestesiados, mientras que en otros estudios no se ha evaluado la función del tálamo bajo el contexto de una tarea conductual (Poggio & Mountcastle, 1963). Por lo cual, si se intenta tener un panorama completo acerca del

procesamiento de la información somatosensorial, es necesario estudiar la codificación de información en esta estructura, en el contexto de una tarea conductual.

3.4 Estudios sobre el tálamo

A los núcleos sensoriales talámicos se les ha considerado tradicionalmente como áreas anatómicas que sólo participan en el relevo de información sensorial de diferentes modalidades (Bartlett & Wang, 2007; Poggio & Mountcastle, 1963). Por otro lado, otros trabajos han sugerido que la actividad de los núcleos sensoriales talámicos podría estar modulada por el contexto de la tarea en ejecución (Saalmann & Kastner, 2011) o que una de sus funciones sería modificar la transferencia de información de acuerdo a las demandas atencionales (Guillery & Sherman 2002a; McAlonan et al., 2008; Poulet et al., 2012). A continuación, se revisarán algunos de los estudios que se han realizado en estas áreas anatómicas, con el fin de compararlos posteriormente con los resultados encontrados en el presente trabajo.

Codificación de estímulos temporales en el tálamo auditivo

En el sistema auditivo Bartlett & Wang (2007), reportaron diferencias en la representación de un estímulo auditivo entre el núcleo geniculado medial (*medial geniculate body*, MGB) y la siguiente estación de procesamiento, la corteza auditiva primaria (A1). Los experimentos fueron llevados a cabo en monos *Callithrix* no anestesiados, a los cuales se les presentaron trenes de pulsos acústicos rectangulares. De un ensayo a otro los investigadores variaron el intervalo entre cada pulso y realizaron registros neurofisiológicos simultáneos en el MGB y A1. Cuando se le presentaron al animal estímulos cuyos intervalos entre cada pulso son largos, la respuesta evocada por las neuronas se sincronizaba con el estímulo, tanto en el MGB como en A1. Conforme el intervalo entre cada pulso iba disminuyendo, encontraron que el patrón temporal de la señal acústica ya no estaba representado en la actividad neural con la misma precisión; en A1 las neuronas se dejaron de sincronizar con el estímulo a intervalos más cortos que las neuronas del MGB, sugiriendo que la sincronización con una señal acústica temporal va gradualmente disminuyendo de una estación a otra.

Codificación de estímulos temporales en el tálamo somatosensorial de roedores

Ahissar y colaboradores provocaron movimientos periódicos en las vibrisas de ratas anestesiadas y analizaron la respuesta neural en 3 regiones del sistema somatosensorial: el

núcleo trigeminal principal del tallo cerebral, el núcleo ventral postero medial (VPM) y en la corteza barril (CB). Con frecuencias de estimulación $>2\text{Hz}$, el conteo de potenciales de acción (número total de espigas por ciclo del estímulo) fue disminuyendo conforme el tren de pulsos aumentaba. Este proceso de adaptación se observó en el VPM y en CB, pero no en las respuestas del núcleo del trigémino (Ahissar et al., 2000; Sosnik et al., 2001). En otros estudios realizados en ratas anestesiadas en el núcleo VPM, también se ha encontrado una adaptación en la respuesta de las neuronas, sólo que en estos estudios se encontraron diferencias con frecuencias arriba de 5Hz (Diamond et al., 1992; Lee et al., 1994).

Modulación perceptual en el tálamo visual

En el sistema visual, la tarea de rivalidad binocular se ha utilizado para determinar la participación de un área anatómica en la percepción. Durante la rivalidad binocular distintos patrones monoculares son presentados a los dos ojos. Estos patrones compiten de tal manera que solamente una de las imágenes puede ser percibida en un instante determinado, mientras que la otra imagen desaparece temporalmente. Hay evidencia que sugiere que este fenómeno ocurre en las áreas visuales superiores, pero recientemente algunos estudios en humanos han encontrado modulaciones desde las áreas visuales primarias (Leopold & Logothetis, 1999; Lumer et al., 1998). En humanos se ha reportado que la actividad del tálamo visual covaria con los reportes del sujeto en una tarea de rivalidad binocular (Haynes et al., 2005; Wunderlich et al., 2005). Por el contrario los estudios realizados con primates no humanos, no han encontrado modulaciones en el núcleo geniculado lateral (*lateral geniculate nucleus*, LGN) (Wilke et al., 2009).

Modulación perceptual en el sistema somatosensorial

En el sistema somatosensorial, Haegens y cols. (2014) registraron los potenciales de campo locales provenientes del tálamo somatosensorial (núcleo VPL) y de la corteza S1 en el contexto de una tarea que involucra la detección de la amplitud de estímulos vibrotáctiles subumbrales. Durante el intervalo posterior a la presentación del estímulo encontraron un incremento en la banda theta en las dos áreas y una disminución en las bandas alfa y beta en S1 que reflejan las decisiones perceptuales que llevan a cabo los sujetos. En relación a la actividad oscilatoria observada, los autores sugieren que podría estar modulada por la atención a través de la red talamocortical o por proyecciones de retroalimentación de otras áreas corticales superiores (Haegens et al., 2014).

El tálamo y las respuestas motoras

El tálamo somatosensorial recibe aferencias de neuronas de los núcleos de la columna dorsal, cuyos axones tienen ramificaciones espinales que están relacionadas con el control motor (Brown & Fyffe, 1981). Guillery & Sherman (2002b), con base en esta conectividad plantean que la información que llega al tálamo no sólo es sensorial, sino que probablemente lleva información de las instrucciones motoras en curso. No obstante, otra posibilidad es que en otra parte de la vía somatosensorial ocurra esta modulación. Al respecto, un estudio realizado en primates despiertos encontró que durante el movimiento voluntario la inhibición presináptica disminuye las aferencias sensoriales a la médula espinal (Seki et al., 2003). El hecho de que la entrada aferente sea inhibida presinápticamente apunta a que el SNC reduce las entradas auto-inducidas en los estadios más tempranos.

Atención y actividad oscilatoria en el tálamo

Es conocido que el sistema nervioso central tiene una capacidad limitada para procesar todos los estímulos que se encuentran en el entorno, por lo cual, en algún sitio de la vía sensorial debe ocurrir una filtración en la transmisión de la información sensorial (Hernández-Peón et al., 1961, Hernández-Peón et al., 1965). Así mismo, existe la posibilidad de que se incremente la sensibilidad perceptual cuando nuestra atención se dirige selectivamente hacia un estímulo relevante (Ito et al., 1998).

Los estudios en humanos han reportado una modulación atencional en el tálamo visual, mayor que en la corteza visual (O'Connor et al., 2002). Wróbel y colaboradores (1994) en experimentos realizados en gatos, encontraron que la atención sincroniza las oscilaciones en la frecuencia beta en el LGN y en la corteza V1. En primates no humanos, entrenados en una tarea de detección de amplitud de estímulos vibrotáctiles subumbrales, Haegens y cols (2014) encontraron un incremento en el ritmo beta en el núcleo VPL y una disminución en el ritmo alfa en S1 dependientes del contexto, siendo mayores estos efectos durante una condición activa que en una condición pasiva, lo que sugiere una modulación por la atención.

En contraste, pocos estudios en los que se registra la actividad unitaria en monos, han encontrado hallazgos similares, uno de ellos, es el estudio de McAlonan y colaboradores (2008). En este estudio los autores encontraron que la tasa de disparo de las neuronas del LGN se incrementa ligeramente en aquellos estímulos que son atendidos, observando además que este efecto es mayor en las neuronas de la vía magnocelular que en las neuronas parvocelulares.

Por otro lado, algunos investigadores han sugerido que el disparo sincrónico de las neuronas del LGN incrementaría la efectividad de disparo de las neuronas de V1. El estudio de Wang y cols., estimó que el disparo sincronizado de 5 a 10 neuronas del LGN son suficientes para asegurar el disparo de una neurona cortical (Wang et al., 2010).

Microestimulación en el tálamo

Una herramienta que ha sido útil para establecer una relación entre un área anatómica y la percepción es la microestimulación (Romo et al., 1998; 2000). Sin embargo, esta técnica ha sido poco utilizada en el tálamo. En el caso del núcleo VPM (tálamo somatosensorial de roedores) la microestimulación no provocó un efecto conductual en los roedores (Voigt et al., 2008). En humanos, la microestimulación del núcleo VP, sólo provoca una sensación de hormigueo o adormecimiento en el campo receptivo cutáneo (Davis et al., 1996).

4. Planteamiento del problema

El núcleo VPL es una estructura subcortical que forma parte de la vía somatosensorial. Con base en su conectividad se propone que el procesamiento de la información sensorial en esta área, está influido por las decisiones perceptuales, por el contexto de la tarea en ejecución, o por la actividad motora (Saalmann & Kastner, 2011; Sherman & Guillery, 2006). Sin embargo, hay pocos estudios que sustentan esta hipótesis. En trabajos (O'Connor et al., 2002; Saalmann & Kastner, 2011) que utilizan técnicas de imagenología en sujetos humanos, se ha reportado que la actividad del LGN está modulada por el contexto de la tarea en ejecución o por las decisiones perceptuales. En contraste, sólo un estudio neurofisiológico realizado en el LGN de primates no humanos, ha encontrado este tipo de modulación (McAlonan et al., 2008). Por otro lado, no existen estudios en el núcleo VPL de primates que hayan evaluado si la actividad neuronal de esta área se modula por estos procesos.

Por ello, en el presente trabajo de tesis se estudió la actividad unitaria extracelular del tálamo somatosensorial, mientras a primates no humanos se les presentó la tarea de discriminación de dos estímulos vibrotáctiles. Este paradigma conductual permitió analizar si la actividad de las neuronas del VPL, codifica la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles; se modula en función de los reportes perceptuales que emiten los animales; se modula dependiendo del contexto de la tarea y por último, si puede asociarse con otros períodos de la tarea como la decisión y la memoria.

5. Objetivos

Objetivo general

El objetivo general de esta tesis es estudiar la participación del núcleo VPL del tálamo en procesos cognitivos (percepción, memoria de trabajo, toma de decisiones) asociados a la discriminación de estímulos vibrotáctiles.

Objetivos específicos

1. Determinar cuáles son los códigos neurales que el tálamo somatosensorial (VPL) utiliza para representar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles que son presentados durante una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles
2. Comparar el desempeño del sujeto y el desempeño de un observador ideal que basa sus respuestas en los códigos neurales del VPL
3. Analizar si la actividad neural del VPL está asociada a la memoria de trabajo durante una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles,
4. Analizar si la actividad neural del VPL, está asociada a las decisiones perceptuales que emiten los animales en una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles
5. Analizar la actividad de las neuronas del VPL durante una condición control, en la cual, a los animales se les presentan reciben los mismos estímulos vibrotáctiles pero no tienen que emitir una respuesta motora.

6. Hipótesis

1. La actividad neural en el VPL participa en las capacidades perceptivas y cognitivas de los sujetos, durante la realización de una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles.
2. La actividad neural en el VPL no participa en las capacidades perceptivas y cognitivas de los sujetos, durante la realización de una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles.

Tarea de discriminación

El sujeto fue sentado en una silla adaptada especialmente para él, dentro de un cuarto aislado del ruido. El brazo derecho fue inmovilizado mediante una férula y la mano fue colocada con la palma hacia arriba. La punta de un motor lineal presentó las vibraciones haciendo contacto en la yema de uno de los dedos de la mano derecha. Los estímulos presentados consistieron en trenes de pulsos senoidales y la duración total de cada estímulo fue de 500 ms. Para cada frecuencia, las amplitudes fueron ajustadas para producir intensidades subjetivas similares (Hernández et al., 1997; Mountcastle et al., 1990). La mano izquierda manipuló una palanca con sensores sensibles al movimiento y un par de botones. Los animales fueron recompensados con gotas de jugo por discriminar correctamente. Durante el manejo de los monos se siguieron los estándares de los Institutos Nacionales de la Salud (*National Institutes of Health*, NIH) y la Sociedad de Neurociencias.

Estimulación pasiva

Durante el control pasivo, se presentaron los mismos eventos que los descritos en la tarea de discriminación (Figura 2A), sin embargo, se restringió el movimiento de la mano que opera la palanca y los botones, de tal manera que el animal dejó de utilizar la información de los estímulos para llevar a cabo la comparación de los estímulos. No obstante, el animal continuó alerta ya que se le recompensa aleatoriamente con algunas gotas de líquido.

Registros extracelulares

Los registros neuronales fueron obtenidos con 7 microelectrodos [diámetro externo, 80 μm ; impedancia, 2 a 3 $\text{M}\Omega$; (Hernández et al., 2010)], los cuales, fueron insertados con la ayuda de un manipulador de microelectrodos en la corteza S1 medial a la representación de la mano, de ahí los microelectrodos se bajaron con la ayuda de un sistema de motores de pasos hasta el núcleo VPL del tálamo (Fig. 2D y E). Este procedimiento, maximizó la probabilidad de encontrar el área de la mano en el VPL. Los registros fueron realizados contralateralmente a la mano estimulada. Cada registro inició con una sesión de mapeo para encontrar la representación cutánea de la punta de los dedos. Solamente se registró una neurona por experimento, dada la

¹ La metodología utilizada también se puede consultar en la sección "Materials and Methods" p. 5 del artículo publicado en la revista PNAS (Camarillo et al., 2012), del cual hay una copia después del capítulo "Resultados".

representación de los dedos en el VPL. Las neuronas del VPL registradas tenían pequeños campos receptivos cutáneos con propiedades QA o SA. La localización de las penetraciones de los microelectrodos fue confirmada mediante técnicas histológicas.

Análisis de datos

Para cada una de las neuronas registradas se realizaron pruebas estadísticas por medio de funciones escritas con el software Matlab (Mathworks, Natick, MA).

Psicofísica

El desempeño psicofísico se obtuvo contando la fracción de ensayos que el mono discrimino correctamente. A partir de estos valores, se construyeron las funciones de desempeño psicofísico en las que se graficó el número de ocasiones en las que el mono juzgo mayor una frecuencia de 22 Hz. Para ajustar estos datos, se utilizó una ecuación logística de Boltzmann (Hernández et al, 1997) y se seleccionaron los experimentos psicofísicos con el mejor ajuste logístico [χ^2 , $Q > 0.05$, (Press et al., 1992)]. Los umbrales de discriminación (DL) psicofísicos se calcularon dividiendo entre 2, la diferencia entre la frecuencia del estímulo que se identificó como mayor que el estímulo base en el 75% de los ensayos, y la frecuencia del estímulo que se juzgó como mayor en el 25% de los ensayos. Estas frecuencias se obtuvieron directamente de las funciones logísticas (Hernández et al, 1997).

Responsividad

Se realizó una prueba para encontrar aquellas neuronas cuya tasa de disparo durante los estímulos, fuera significativamente diferente de la tasa de disparo previa al inicio del ensayo (prueba de rangos con signos de Wilcoxon, $p < 0.01$). La tasa de disparo que se tomó como referencia para la comparación, fue la tasa de disparo calculada previa al momento en el que baja la punta del estimulador (500 ms antes del pd, Fig. 2A).

Latencia de las neuronas talámicas

La latencia de respuesta al estímulo se definió, como el tiempo después del inicio del estímulo, con una tasa de disparo por encima de la tasa de disparo basal promedio (Hernández et al., 2010), para su cálculo, se identificó el tiempo en el histograma de actividad del estímulo, cuya tasa de disparo fuera mayor que la tasa de disparo basal ± 2 desviaciones estándar (*standard deviation*, SD).

Tasa de disparo y periodicidad

Durante el periodo de los estímulos se estimó la tasa de disparo y la periodicidad de los trenes de espigas. Para obtener la tasa de disparo se contó el total de espigas durante un intervalo de tiempo específico y se dividió este valor entre la duración del intervalo escogido (Rieke et al., 1999). Para cuantificar la capacidad de las neuronas para representar la periodicidad de los estímulos se realizaron descomposiciones de Fourier de las señales de tiempo utilizando ventanas de 512 ms de duración. Para cada ensayo, se obtuvo el espectro de poder durante f_1 y f_2 por medio de la transformada discreta de Fourier y se removió el componente DC [*Direct Current*, (Press et al., 1992)]. Del espectro de poder, se extrajo: el máximo poder entre 4-40Hz, (máxima coordenada en el eje de las ordenadas) y su frecuencia correspondiente (coordenada en el eje de las abscisas), la cual, representa la frecuencia con el pico máximo en el espectro de poder (*Power Spectrum Frequency at Peak*, PSFP). El valor de PSFP, se tomó como una medida de periodicidad de los trenes de espigas (Hernández et al., 2000, Salinas et al., 2000). Después, se agruparon todos los ensayos pertenecientes a la misma clase para calcular el promedio y la desviación estándar de los valores de tasa de disparo y de periodicidad. Para los análisis siguientes, se seleccionaron aquellas neuronas que cumplieran con los siguientes requisitos: los mejores ajustes lineales (χ^2 , $Q > 0.05$) de los valores de tasa de disparo y/o periodicidad en función de la frecuencia del estímulo (Press et al., 1992); así como valores de pendiente de los ajustes lineales significativamente diferentes de 0.

Funciones neurométricas

Se utilizó una herramienta basada en la teoría de detección de señales para obtener funciones neurométricas para cada neurona (Britten et al., 1992; Green and Swets, 1966; Hernández et al., 2000). Primero, a partir de las distribuciones de f_1 y f_2 de cada clase, se obtuvo una curva característica operativa del receptor [*Receiver Operating Characteristic*, ROC, (Green and Swets, 1966)]. La curva ROC, es una representación gráfica del desempeño de un sistema clasificador binario conforme varía el umbral de discriminación. Valores de área bajo la curva ROC cercanos a 1 o 0, indican que un observador ideal puede discriminar la diferencia entre dos distribuciones, por el contrario, cuando las distribuciones se traslapan, el área bajo la curva ROC es cercana a 0.5 (Green and Swets, 1966). Con los valores ROC obtenidos para cada par de frecuencias, se realizó un ajuste sigmoïdal para estimar la función neurométrica y calcular los umbrales neurométricos de la misma forma en la que se calcularon los umbrales psicométricos (Hernández et al., 2000, Luna et al., 2005). Por último, las funciones

psicométricas y neurométricas se compararon mediante la obtención de la razón umbral, la cual se obtuvo al dividir el umbral psicofísico entre el umbral neurométrico (Hernández et al., 2000).

Regresión múltiple

Por medio del análisis de regresión múltiple, se evaluó si la actividad neural estaba modulada por $f1$, $f2$, o por $(f2-f1)$. Primero, se revisó que no existiera colinealidad entre las variables independientes ($f1$, $f2$). Para cada tiempo analizado, los valores de tasa de disparo o periodicidad se expresaron como una combinación lineal de las frecuencias de los estímulos. Para encontrar los estimadores de los parámetros de regresión se utilizó el método de mínimos cuadrados (Box & Draper, 2007). La dinámica de los parámetros de regresión fue analizada utilizando una ventana temporal de 200 ms de duración, la cual se desplazó en pasos de 50 ms. De cada tiempo analizado, se incorporaron o quitaron al modelo las variables explicadoras $f1$ o $f2$ y se obtuvieron varios modelos de ajuste. Se utilizaron los siguientes criterios para seleccionar los mejores ajustes: el coeficiente de determinación R^2 , el R^2 ajustado, y el estadístico de Mallows (Christensen, 2011). Para obtener la significancia de un parámetro se utilizó el estadístico t controlando el nivel de significancia en $\alpha= 0.01$. Para ajustar los valores de p cuando los dos parámetros son significativos, se utilizó el método de Bonferroni. La significancia del modelo general se checó mediante la prueba F (Neter et al., 1983).

Índice de elección

El índice de elección se obtuvo al comparar la actividad neural en los ensayos en los que el animal contestó correctamente, contra los ensayos en los cuales el animal cometió un error (Green & Sweets, 1966; Salinas et al., 2000). Este valor, indica la probabilidad con la cual se puede predecir la decisión del sujeto con base en la actividad neural (Britten et al., 1996; Newsome et al., 1989). Para el cálculo de este índice, primero se estandarizó la respuesta neural de cada ensayo mediante la transformada z . Este procedimiento consiste en sustraer a la respuesta neural de cada ensayo, la respuesta promedio de todos los ensayos que pertenecen a la misma clase (par de frecuencias) y dividir el resultado, entre la desviación estándar del mismo subconjunto de ensayos. Esta transformación, permitió combinar las respuestas normalizadas aunque provinieran de diferentes clases y reagruparlas en dos nuevas distribuciones: aciertos y errores. Con estas nuevas distribuciones se estimó la curva ROC, cuyo valor área bajo la curva, se tomó como el índice de elección (Green & Swets, 1966). Para el cálculo del índice de elección en diferentes tiempos, se utilizó una ventana de 200 ms de duración la cual se desplazó en pasos de 50 ms, desde 1000 ms antes de $f1$, hasta 1000 ms después de que el animal reportó

la comparación entre f_2 y f_1 . La significancia del índice de elección se calculó mediante la prueba de la permutación (Siegel & Castellan, 1988). Las distribuciones originales se combinaron en una sola distribución y se generaron nuevas distribuciones con el mismo número de elementos que las originales por medio de nuevos muestreos sin remplazo; cada vez que se obtuvo una nueva combinación, se calculó un nuevo índice de elección ($n= 2000$, $p< 0.01$). Comparando los índices de los datos originales y de los datos permutados en 2000 ocasiones, se estimó la probabilidad de obtener índices de elección iguales o mayores que los observados originalmente sólo por azar. El promedio del índice de elección poblacional en un tiempo dado (t) se obtuvo al promediar los índices de elección obtenido para cada neurona a través de los diferentes trenes de espigas. Se determinó que un índice de elección es diferente del azar (0.5), cuando su valor cae fuera del intervalo de confianza del 99% generado mediante el método de bootstrap (Efron & Tibshirani, 1993).

Dos monos (*Macaca mulatta*) fueron entrenados para discriminar la diferencia en frecuencia entre dos estímulos vibro táctiles consecutivos ($f1$ y $f2$), los cuales, fueron presentados sobre la yema de uno de los dedos. A los sujetos se les pidió reportar el resultado de su discriminación después de un retardo fijo de 3 s de duración entre el final de $f2$ y el evento que desencadena el reporte motor [probe up (pu), Fig. 2A]. En esta tarea, los monos deben guardar $f1$ en la memoria de trabajo, comparar el estímulo actual ($f2$) contra la traza de $f1$, y posponer su decisión hasta que el evento (pu) les da la señal para llevar a cabo el reporte motor. Los animales fueron entrenados para ejecutar la tarea por arriba de sus umbrales psicométricos (Fig. 2B). El promedio del desempeño psicométrico de los dos animales se muestra en la Fig. 2C. Después del entrenamiento, se registró la actividad extracelular de neuronas unitarias del núcleo VPL del tálamo ($n= 81$) (Fig. 2D y 2E), mientras los monos ejecutaban simultáneamente la discriminación de los estímulos táctiles (Fig. 2B). Los registros de la actividad fueron realizados contralateralmente al dedo estimulado durante la tarea (Fig. 2D y 2E). Los campos receptivos cutáneos de las neuronas registradas se caracterizaron por ser pequeños y estar restringidos a la piel glabra de la punta de uno de los dedos. Para los siguientes análisis, se consideraron únicamente las neuronas responsivas a la tarea, las cuales, se definieron como aquellas con una tasa de disparo durante los estímulos significativamente diferente a la respuesta de un período previo al ensayo (prueba de rangos con signos de Wilcoxon, $p<0.01$, ver Métodos). De las 81 neuronas registradas, 61 (75%) cumplieron con este criterio (28 en el VPL derecho del mono A y 33 en el VPL derecho del mono B).

Propiedades de las neuronas del VPL

Se clasificaron las neuronas como adaptadores rápidos QA ($n= 57$, 93.4%), o lentos SA ($n=4$, 6.6%), con base en la adaptación de la tasa de disparo ante la presión del motor lineal sobre la piel al inicio del ensayo [(pd), Fig. 2A]. Las neuronas QA, después de que el motor lineal hizo presión sobre la piel, presentaron un incremento transitorio en su tasa de disparo, pero su respuesta regresó a la respuesta basal después de un período breve. En cambio, las neuronas SA, mantuvieron un incremento en su respuesta después del (pd), hasta que subió la punta del motor lineal (pu, Fig. 2A).

² Los resultados también se puede consultar en la sección "Results" p. 1 del artículo publicado en la revista PNAS (Camarillo et al., 2012), del cual hay una copia al terminar este capítulo.

Las neuronas del VPL mostraron una tasa de disparo espontánea significativamente mayor que las neuronas de S1 [21.14 Hz \pm 1.56 SEM, n = 61 VPL vs 16.1 Hz \pm 0.95 SEM, n = 189 S1, prueba Mann-Whitney, P < 0.05] (Gibbons & Chakraborti, 2003). También se encontraron diferencias en la latencia entre las dos áreas, siendo significativamente menores las latencias en la población del VPL (mediana 15.0 ms \pm 0.54 SEM, n = 61) que en las neuronas de S1 analizadas bajo el mismo contexto (mediana 20.88 ms \pm 0.96 SEM, n = 184).

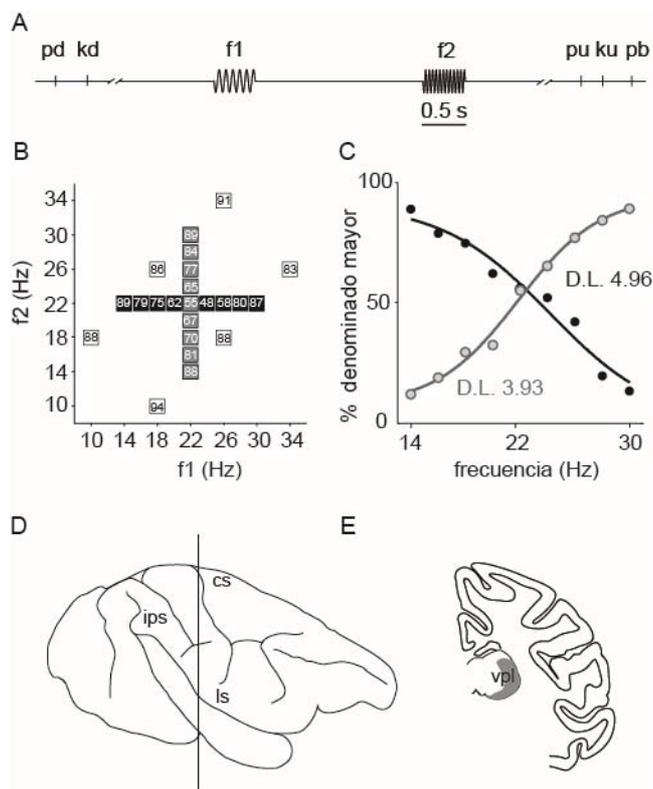


Fig. 2. Tarea de discriminación, pares de frecuencias utilizados en la tarea de discriminación, curvas de desempeño psicofísico en la tarea de discriminación, sitio de registro. (A) Secuencia de eventos durante los ensayos de la tarea. Un ensayo inicia, cuando la punta del estimulador mecánico toca la punta de uno de los dedos de la mano derecha del animal (*probe down*, *pd*), el cual, en respuesta a este evento, coloca su mano izquierda sobre la palanca (*key down*, *kd*). Segundo, después de un periodo de 1-3 segundos, la punta del estimulador oscila presentando el primer estímulo (*f1*), cuya duración es de 500 ms. Tercero, sigue un intervalo interestímulo de 3 segundos, durante el cual, el animal tiene que guardar en la memoria de corto plazo el trazo de *f1*. Al término de este intervalo, la punta del estimulador oscila de nuevo y presenta la segunda frecuencia (*f2*). Quinto, la punta del estimulador sube (*probe up*, *pu*), el mono quita su mano de la palanca (*key up*, *ku*) e indica si la frecuencia del segundo estímulo fue mayor o menor que la frecuencia del primer estímulo, apretando uno de los dos botones que se encuentran frente a él (*push botton*, *pb*). (Hernández et al., 1997). (B) Pares de frecuencias utilizados durante la tarea de discriminación. Cada uno de los cuadros indica un par de estímulos. Los números dentro de los cuadros indican el desempeño para ese par de frecuencias en particular. (C) Funciones de desempeño psicofísico. En esta figura se graficó el número de ocasiones que el sujeto juzgó mayor las frecuencias que se muestran en el eje de las abscisas que una frecuencia de 22 Hz, en círculos grises cuando *f1* se mantiene fijo en 22 Hz y se varía la frecuencia de *f2*, y en círculos negros cuando *f2* se mantiene fijo en 22 Hz y *f1* varía. Las curvas continuas son ajustes logísticos sobre los datos. (D) Vista lateral del hemisferio derecho del mono. La línea vertical indica la localización del corte en el plano coronal que se muestra en el panel E. (E) El área sombreada en gris es el área de registro. CS, surco central; IPS, surco intraparietal; LS, surco lateral; VPL, núcleo ventro-posterior lateral del tálamo.

Codificación de los estímulos vibrotáctiles

A continuación se analizó la dependencia en tasa de disparo y/o periodicidad en función de $f1$ o $f2$, durante el período de los estímulos. De las 61 neuronas responsivas, 33 (63.5%) codificaron la frecuencia de $f1$ y $f2$ a través de modulaciones en su tasa de disparo y periodicidad, 9 (17.3%) neuronas modularon su tasa de disparo en función de la frecuencia y 10 (19.2%) tuvieron un ajuste significativo en función de los valores de periodicidad (prueba F, $p < 0.01$, ver Métodos). En la figura 3A se muestra la respuesta típica de una neurona QA del VPL registrada durante la tarea de discriminación vibrotáctil. La tasa de disparo promedio de esta neurona incrementa monótonamente en función de la frecuencia de los estímulos (segundo y cuarto panel de la Fig. 3B), pero no se modula durante otros eventos de la tarea como el intervalo de decisión pospuesta ni durante la memorización de $f1$ (tercer y quinto panel Fig. 3C).

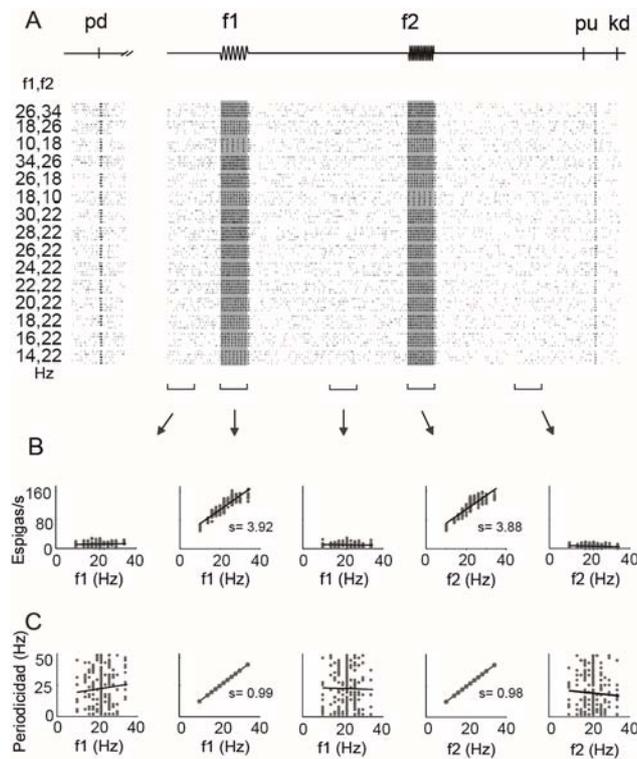


Fig. 3. (A) Respuesta de una neurona del VPL que fue registrada mientras el mono resolvía la tarea de discriminación. Cada punto es el tiempo en el que ocurrió un potencial de acción y cada línea horizontal un ensayo. En el eje de las ordenadas se muestran las clases que se presentan durante un experimento agrupadas con sus ensayos respectivos. Para cada par de estímulos se muestran únicamente 5 ensayos. Las cajas verticales en color gris indican los períodos de estimulación ($f1$ y $f2$) (B) Valores de tasa de disparo por ensayo, en función de $f1$ o $f2$ durante diferentes períodos de la tarea (los corchetes debajo del raster, indican las ventanas temporales analizadas, duración= 0.5 segundos). (C) Valores de periodicidad por ensayo en función de $f1$ o $f2$ durante diferentes períodos de la tarea. La línea negra continua en cada panel es un ajuste lineal sobre los datos, (ver Métodos) s , valor de pendiente.

También se analizó, si existía una relación lineal entre la frecuencia de los estímulos y la periodicidad de la neurona (segundo y cuarto panel de la Fig. 3C), y se encontró, que la periodicidad de esta neurona incrementa monótonamente en función de la frecuencia, pero no se modula durante otros eventos de la tarea (tercer y quinto panel, Fig. 3C).

Comparación entre el desempeño psicofísico y neurométrico

Una vez que se encontró que los valores de tasa de disparo y periodicidad de las neuronas del VPL representan los estímulos, se evaluó, si a partir de alguno de estos códigos, se puede explicar la capacidad discriminativa de los animales durante la tarea. Para cada neurona, se obtuvieron sus respectivas funciones neurométricas (*Material y Métodos*) utilizando los valores de tasa de disparo o periodicidad, y se compararon contra las funciones psicométricas obtenidas durante los mismos experimentos (Green & Swets, 1966).

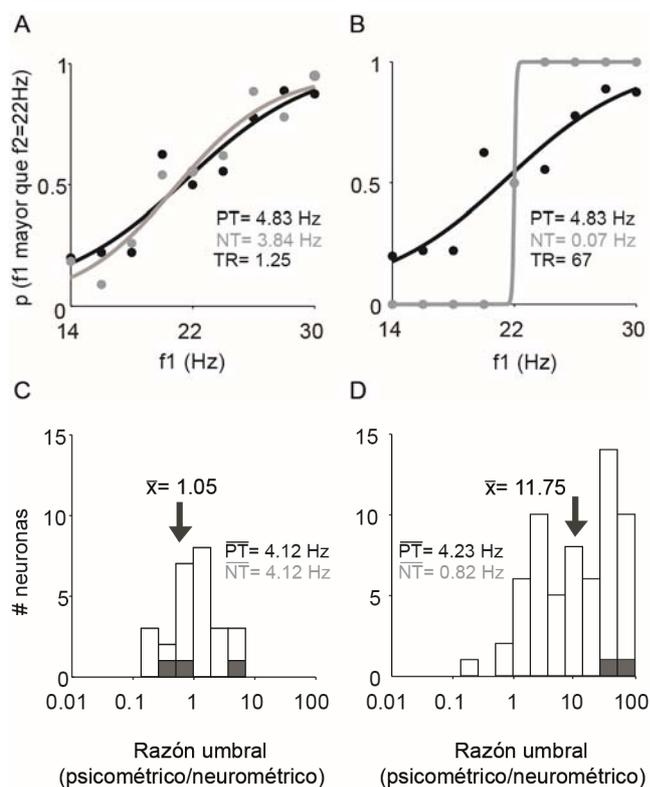


Fig. 4. (A y B) Curvas de desempeño psicofísico (color negro) y neurométrico (color gris) que muestran la sensibilidad del mono y de las neuronas del VPL para discriminar la diferencia en frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles. (A) Curva de desempeño neurométrico basada en los valores de tasa de disparo. (B) Curva de desempeño neurométrico basada en los valores de periodicidad. (C y D) Histograma de frecuencias de las razones umbrales (umbral psicométrico/umbral neurométrico); las barras blancas corresponden a los valores estimados en neuronas QA, las barras grises corresponden en neuronas SA). En la figura 4C, los umbrales neurométricos fueron estimados con los valores de tasa de disparo y en la figura 4D los umbrales neurométricos fueron estimados con los valores de periodicidad de los trenes evocados. PT, umbral psicométrico calculado en Hz; NT, umbral neurométrico; TR, razón umbral.

La Fig. 4A, muestra la relación entre la función psicométrica y neurométrica para una neurona ejemplo, en donde, el umbral neurométrico se calculó con los valores de tasa de disparo. En este experimento, el umbral neurométrico es ligeramente mejor ($NT= 3.84$ Hz, *Neurometric Threshold*) que el umbral psicométrico obtenido a partir de las respuestas del animal ($PT= 4.83$ Hz, *Psychometric Thresold*). La razón umbral psicométrico/ neurométrico de este experimento es cercana a la unidad ($TR= 1.25$, *Threshold Ratio*), lo cual sugiere que hay una correspondencia entre ambos umbrales. A nivel poblacional ($n= 43$, 80.8%), también se encontró una correspondencia cercana entre el promedio de los umbrales psicométricos y neurométricos ($\overline{TR}= 1.05$, $\overline{PT}= 4.12$ Hz, $\overline{NT}= 4.12$ Hz) (Fig. 4C). Luego, se obtuvieron las funciones neurométricas en aquellas neuronas que respondieron con intervalos periódicos entre sus espigas en función de la frecuencia de los estímulos ($n= 43$, 82.7%). Para la misma neurona de la Fig. 4B, se calculó el umbral neurométrico con base en los valores de periodicidad ($NT= 0.07$ Hz), pero en este caso, es evidente que el desempeño de la neurona es mucho mejor que el del animal ($PT= 4.83$ Hz, $TR=69$). A nivel poblacional también se encontró que el promedio de los umbrales neurométricos $\overline{NT}= 0.82$ Hz es mucho menor que el promedio de los umbrales psicométricos $\overline{PT}= 4.12$ Hz, $TR= 11.25$. Estos resultados sugieren que los umbrales neurométricos basados en la tasa de disparo son más cercanos a los umbrales psicométricos.

Decodificando la discriminación perceptual en el VPL

Los resultados previos sugieren que las neuronas del VPL codifican información únicamente durante el periodo de los estímulos, sin embargo, en otras áreas corticales registradas bajo la misma tarea perceptual, se han encontrado neuronas que codifican información durante el intervalo que separa el primer estímulo vibro táctil del segundo (Hernández et al., 2002; Romo et al., 1999; 2002), durante el periodo de decisión diferida (Lemus et al., 2007), o que modulan su respuesta en función de la respuesta del animal ($f_2 < f_1$ o $f_2 > f_1$) (Hernández et al., 2010). Para evaluar si este es el caso en la población del VPL, se modelaron los valores de tasa de disparo y periodicidad a lo largo de la duración de la tarea de discriminación como funciones lineales arbitrarias tanto de f_1 como de f_2 . El modelo que se utilizó fue:

$$r_i(t) = a_0(t) + a_1(t)f_{1i} + a_2(t)f_{2i} + \varepsilon_i,$$

donde $r(t)$ representa la tasa de disparo o $p(t)$ periodicidad en el tiempo; a_0 , a_1 , y a_2 son los parámetros de regresión y ε es un término de error aleatorio (Box & Drapper, 2007). La dinámica de los coeficientes de regresión en la población se muestra en las figuras 5A y 5B, para

cada ventana temporal (50 ms), se graficaron el número de coeficientes significativos para a_1 ($f1$, línea verde), a_2 ($f2$, línea roja), y para a_1 y a_2 (línea azul). Nótese, que únicamente durante el período de los estímulos, la variabilidad de la tasa de disparo (Fig. 5A) y de la periodicidad (Fig. 5B) puede ser explicada por la frecuencia de los estímulos y no durante otros períodos de la tarea.

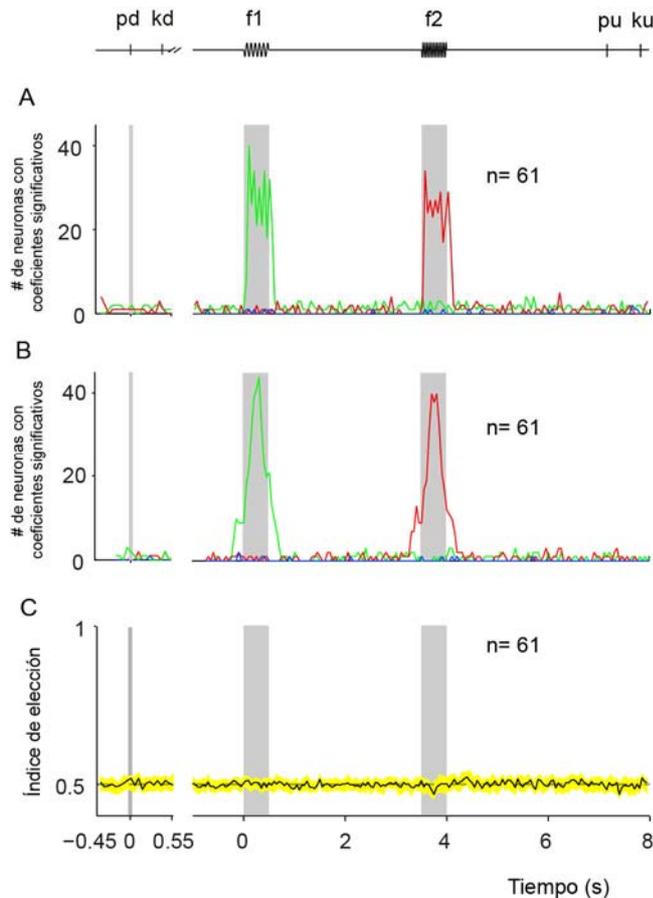


Fig. 5. (A y B) Dinámica temporal de los coeficientes de regresión en las neuronas del VPL. (A) Número de neuronas por intervalo de tiempo (50 ms), con coeficientes significativos para $f1$ (a_1 , línea verde), $f2$ (a_2 , línea roja), y para $f1$ y $f2$ [(a_1, a_2) , línea azul; coeficientes de diferentes magnitudes y signos opuestos]. En este caso, los coeficientes de regresión se obtuvieron con los valores de tasa de disparo. (B) En esta gráfica los coeficientes de regresión se estimaron mediante los valores de periodicidad. (C) Índice de elección poblacional en función del tiempo. La región sombreada en amarillo representa el intervalo de confianza del 95% obtenida mediante técnicas de bootstrap (ver *Métodos*).

La actividad neural en el VPL no se modula en función de los reportes perceptuales

Se evaluó si existía una asociación entre la actividad neural y las decisiones que realiza el animal de ensayo a ensayo, por medio de la determinación del índice de elección. Este método permite determinar, si existe diferencia entre las distribuciones de errores y aciertos que pertenecen a la misma clase (*Material y Métodos*). Para cada neurona calculamos su índice de elección y promediamos los valores obtenidos para obtener un índice de elección poblacional, el

cual, se muestra en la Fig. 5C (línea negra). Nótese, que el índice de elección poblacional estimado es cercano a 0.5, y que los valores estimados caen dentro del intervalo de confianza generado al azar (región sombreada en amarillo, Fig. 5C). Lo anterior, sugiere que ninguna de las neuronas del VPL predice en su actividad la elección del animal.

Respuestas en el núcleo VPL en función del contexto de la tarea

Finalmente, se examinó si la sensibilidad de las neuronas del VPL para representar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles depende del contexto conductual en el cual los estímulos son presentados. Para ello, se comparó la sintonización a los estímulos durante la ejecución de la tarea de discriminación (Fig. 2A) y durante la ejecución de una condición control, en la cual se les presentaron a los sujetos los mismos estímulos vibrotáctiles, pero el reporte conductual no fue requerido (*Material y Métodos*). En la Fig. 6 se muestran los valores de tasa de disparo (Fig. 6A) y periodicidad (Fig. 6B), en función de los valores de frecuencia, durante ambas condiciones experimentales, así como sus respectivos valores de pendiente para una neurona ejemplo. La comparación de los valores de pendiente a través de la población se muestra en las Figs. 6C y 6D. En la Fig. 6C, se obtuvieron a partir de un ajuste lineal en el que la tasa de disparo es la variable dependiente ($n=38$), y en el caso de la Fig. 6D, la variable dependiente fue el pico máximo en el espectro de Fourier ($n=33$). En ninguno de los dos casos, encontramos diferencias significativas entre las dos condiciones experimentales mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon [$p>0.05$, (Gibbons & Chakraborti, 2003)].

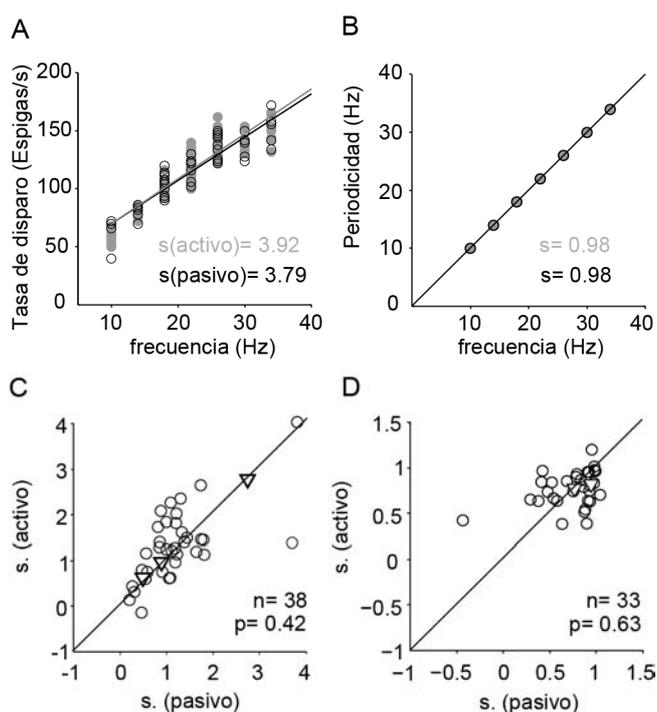


Fig. 6. Respuestas de las neuronas del VPL durante la tarea de discriminación vs la estimulación pasiva. (*A* y *B*) En estas figuras se muestran los valores de tasa de disparo (*A*) y periodicidad (*B*) graficados en función de la frecuencia del estímulo para una misma neurona durante el experimento activo (círculos grises) y durante el experimento pasivo (círculos negros). (*C* y *D*) En estas graficas cada punto es una neurona, en las abscisas se muestra el valor de su pendiente en la condición pasiva y en las ordenadas el valor de su pendiente en la condición activa. En la figura *C*, el valor de pendiente se obtuvo a partir del ajuste lineal tasa de disparo vs frecuencia, mientras que en la figura *D*, la pendiente se obtuvo del ajuste lineal periodicidad vs frecuencia (neuronas QA en círculos, neuronas SA en triángulos). Los valores de pendiente fueron obtenidos durante los 500 ms del estímulo.

Coding perceptual discrimination in the somatosensory thalamus

Liliana Camarillo^a, Rogelio Luna^a, Verónica Nácher^a, and Ranulfo Romo^{a,b,1}

^aInstituto de Fisiología Celular-Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Mexico City, Mexico; and ^bEl Colegio Nacional, 06020 Mexico City, Mexico

Contributed by Ranulfo Romo, November 10, 2012 (sent for review August 31, 2012)

The sensory thalamus is classically viewed as a relay station of sensory information to cortex, but recent studies suggest that it is sensitive to cognitive demands. There are, however, few experiments designed to test whether this is so. We addressed this problem by analyzing the responses of single neurons recorded in the somatosensory thalamus while trained monkeys reported a decision based on the comparison of two mechanical vibration frequencies applied sequentially to one fingertip. In this task, monkeys must hold the first stimulus frequency (f1) in working memory and compare it to the current sensory stimulus (f2) and must postpone the decision report until a cue triggers the decision motor report, i.e., whether $f2 > f1$ or $f2 < f1$. We found that thalamic somatosensory neurons encoded the stimulus frequency either in their periodicity and firing-rate responses, but only during the stimulus periods and not during the working memory and decision components of this task. Furthermore, correlation analysis between behavior and stimulus coding showed that only the firing rate modulations accounted for the overall psychophysical performance. However, these responses did not predict the animal's decision reports on individual trials. Moreover, the sensitivity to changes in stimulus frequency was similar when the monkeys performed the vibrotactile discrimination task and when they were not required to report discrimination. These results suggest that the somatosensory thalamus behaves as a relay station of sensory information to the cortex and that it is insensitive to the cognitive demands of the task used here.

choice probability | neurometrics | psychophysics

A bold, leading hypothesis in perceptual neuroscience is that the neural activity evoked in the brain by a sensory stimulus carries not only information about the stimulus features, but also additional processes associated with perception (1, 2). Indeed, recent studies combining psychophysical and neurophysiological experiments in behaving monkeys have provided insights into this problem using a vibrotactile discrimination task (3). Researchers observed that multiple areas of the cerebral cortex are engaged in this task (4). It was shown that the primary somatosensory cortex (S1) drives the secondary somatosensory cortex (S2), which in turn drives frontal lobe areas where past and current sensory information is combined, such that a comparison evolves into a behavioral decision (5–9).

Processing of the stimulus in this task arises from the evoked activity starting in the mechanical sensory receptors (10) and continuing up to the cortex (11). The question is how relay stations—if that is what they are—of the sensory information between the receptors and cortex contribute to discrimination in this task. A key brain structure is the somatosensory thalamus, but its contribution in this task is unclear. It is not known, for example, how neurons in the ventral posterior lateral (VPL, the somatosensory thalamus) nucleus encode the vibrotactile stimuli and whether they correlate with the animal's discrimination performance. Also, it is not entirely clear whether the VPL is involved in working memory and decision making in this task. Anatomical studies have shown a complex association between the sensory thalamus and the cerebral cortex (12) and suggest

that this could be the basis for the elaboration of perception, but the neurophysiological evidence is missing.

We addressed these problems by recording from single neurons in the VPL while trained monkeys discriminated the difference in frequency between two vibrotactile flutter stimuli (4). Monkeys were required to report whether the second stimulus frequency (f2) was higher or lower than the first stimulus frequency (f1). This cognitive operation requires that subjects compare information of f2 with a stored trace of f1 to form a decision, i.e., whether $f2 > f1$ or $f2 < f1$, and to report their perceptual sensory evaluation after a short, fixed delay period. This task allows studying stimulus coding (i.e., firing rate code or periodicity code) and its association with the animal's psychophysical performance, working memory, and decision motor report. We found that VPL neurons with either quickly adapting (QA) or slowly adapting (SA) responses modulate their firing rate and periodicity as functions of the stimulus frequency. However, only the firing rate and not the periodicity modulations correlated with the monkeys' probability of stimulus discrimination performance. In addition, we did not observe modulations in the firing rate or periodicity associated with the monkeys' working memory, perceptual judgments, or decision motor reports. Finally, the sensitivity to changes in stimulus frequency was similar during the psychophysical discrimination performance and when monkeys were not required to report stimulus discrimination. These results suggest that the primate somatosensory thalamus behaves as a relay station of sensory information to the cerebral cortex that is rather insensitive to cognitive task demands during this task.

Results

Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to discriminate the difference in frequency between two consecutive mechanical flutter stimuli, f1 and f2, delivered to one fingertip (Fig. 1A). Monkeys were asked to report discrimination after a fixed delay period of 3 s between the end of f2 and the cue that triggered the motor report [probe up (pu) in Fig. 1A]. This delay period thus separates the comparison between the two stimuli from the motor response. In this task, monkeys must hold f1 in working memory, must compare the current sensory input f2 to the memory trace of f1, and must postpone the decision until the sensory cue triggers the motor report. Animals were trained to perform the task up to their psychophysical thresholds (Fig. 1B and C). After training, we recorded the activity of single VPL neurons ($n = 61$; 28 neurons in the right VPL of monkey A and 33 neurons in the right VPL of monkey B) with small cutaneous receptive fields confined to the glabrous skin of one fingertip. All VPL neurons were recorded contralaterally (Fig. 1D and E) to the stimulated fingertip using the stimulus set of Fig. 1B. In these trials, the comparison frequency (f2) can be judged as higher or

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

The authors declare no conflict of interest.

¹To whom correspondence should be addressed. E-mail: rromo@ifc.unam.mx.

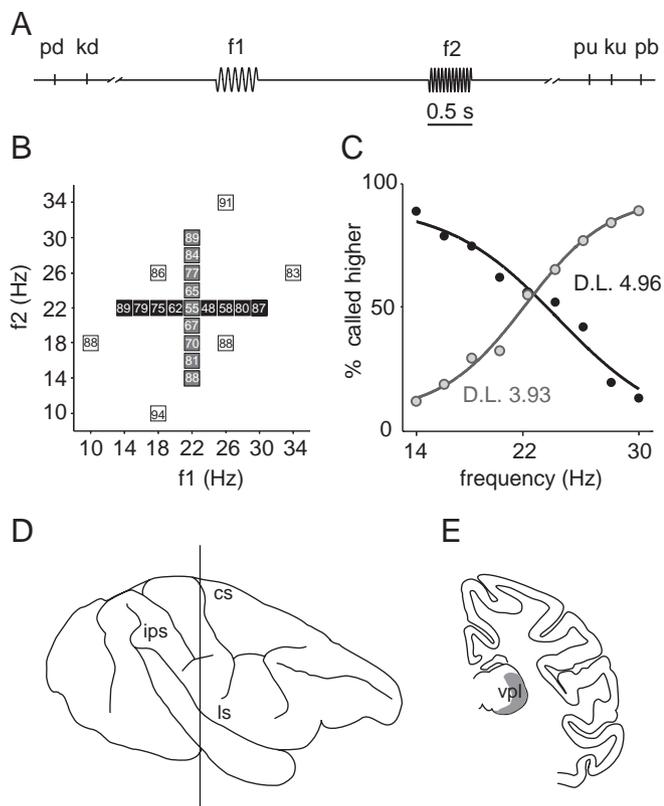


Fig. 1. Discrimination task, psychophysical performance, and recording area. (A) Trials began when the mechanical probe indented the glabrous skin of one fingertip of the monkey's right restrained hand (probe down, pd). Then the monkey placed its left hand on an immovable key (key down, kd). After a variable delay of 1–3 s, the probe oscillated vertically delivering a vibratory tactile stimulus (f1). After a delay of 3 s, the second stimulus was delivered (f2), and after another fixed delay of 3 s at the end of f2, the probe moved up (probe up, pu). This was the cue signal to remove the free hand from the key (key up, ku) to indicate whether f2 was $f2 > f1$ or $f2 < f1$ by pressing one of two response buttons (the lateral if $f2 > f1$ and the medial if $f2 < f1$). (B) In this graph each box indicates a (f1, f2) frequency pair used in the discrimination task. Each stimulus pair was randomly presented. Numbers inside each box indicate the overall percentage of correct trials for each stimulus pair (f1, f2). (C) Psychometric functions showing the probability that the monkey judged $f2 > f1$ or $f2 < f1$. Gray curve shows when f1 was maintained fixed at 22 Hz and f2 was variable; black curve shows when f2 was fixed at 22 Hz and f1 was variable. Each psychometric function was fitted with a logistic function. (D) Lateral view of the monkey's right hemisphere. The vertical line shows the location of a selected cut in the coronal plane shown in E. Recording site: VPL (shaded area) nucleus of the somatosensory thalamus.

lower than f1. Thus, the neuronal responses across trials can be analyzed as functions of f1, f2, f2-f1, or as functions of the monkey's two possible motor choices.

Responses of VPL Neurons During Vibrotactile Discrimination. Based on their firing-rate adaptation to the gentle skin indentation by the probe tip at the beginning of each trial [probe down (pd), Fig. 1A], we classified the responses of VPL neurons as QA ($n = 57$, 93.4%) or SA ($n = 4$, 6.6%). QA neurons presented a transient increment in their firing rates after the probe touched the skin, but returned to their spontaneous rate within less than 200 ms, whereas SA neurons maintained the increased firing rates from pd until the probe was lifted off from the skin (pu). We noted that VPL neurons had significantly [Mann–Whitney test, $P < 0.05$ (13)] higher spontaneous firing rates ($21.14 \text{ Hz} \pm 1.56 \text{ SEM}$, $n = 61$) in comparison with S1 neurons [$16.1 \text{ Hz} \pm 0.95$

SEM, $n = 189$ (4)] under the same task conditions. In addition, the response latency in QA and SA of VPL neurons was significantly shorter than S1 neurons [median $15.0 \text{ ms} \pm 0.54 \text{ SEM}$, $n = 61$ vs. $20.88 \text{ ms} \pm 0.96$, $n = 184$ (4); $P = 0.0005$]. In all of the analyses described below, no notable differences between QA and SA populations were found.

We considered a neuron's response as task-related if, during any of the relevant periods (f1, delay between f1 and f2, f2, and delay between the end of f2 and pu), its mean firing rate was significantly different from a control period preceding the beginning of the pd of each trial [Wilcoxon rank-sum test, $P < 0.05$ (13)]. We then measured the mean firing rate and periodicity for each task-related neuron's response during any of the relevant periods (Materials and Methods). Based on these measures, we found 33 (63.5%) neurons that encoded the stimulus frequency in both their firing rate and periodicity during the stimulus periods; 9 (17.3%) neurons encoded the stimulus frequency in their firing rate during the stimulus periods only; and 10 (19.2%) neurons encoded the stimulus frequency in their periodicity during the stimulus periods only. Typical responses of a QA sample VPL neuron during the vibrotactile discrimination task is illustrated in Fig. 2A. The mean firing rate of this neuron increased monotonically as a function of the stimulus frequency (second and fourth panels of Fig. 2B; all neurons showed this type of modulation). Note that the firing rate was not modulated during the working memory and postponed-decision periods (third and fifth panels of Fig. 2B). We also measured whether this neuron was modulated as a function of the periodicity of the

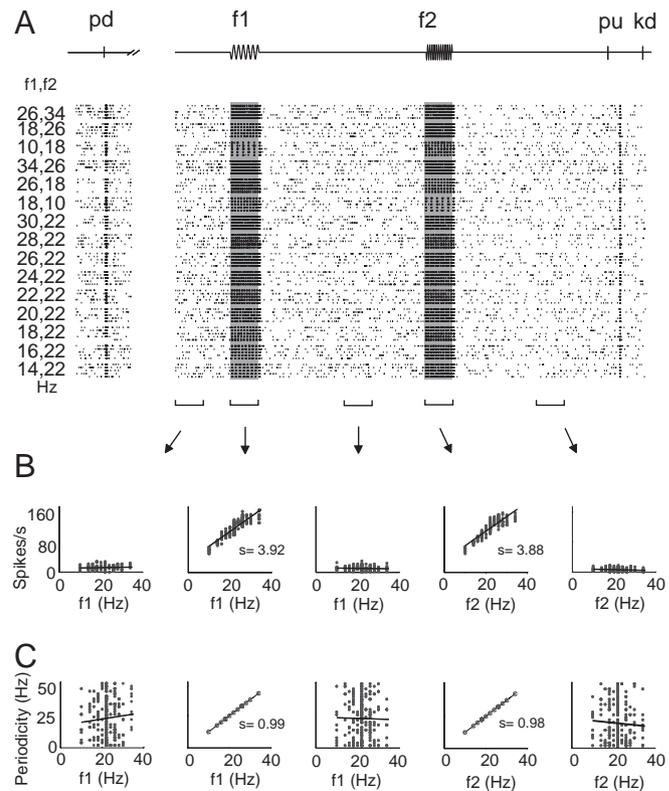


Fig. 2. Activity of a VPL neuron during the discrimination task. (A) Raster plots during discrimination of two tactile flutter stimuli. Each row of ticks is a trial, and each tick represents an action potential. Trials were delivered during discrimination of tactile flutter stimuli (10 trials per stimulus pair; only 5 trials are shown). Gray vertical boxes indicate f1 and f2 stimulation periods, with rate values on the left. (B) Firing rate of individual trials as a function of f1 or f2. (C) Periodicity of individual trials as a function of f1 and f2. Black line is a linear fit over the data.

vibrotactile stimulus and found that periodicity changed systematically as function of the vibrotactile stimulus periods (second and fourth panels of Fig. 2C).

VPL Responses Covary with the Psychophysical Discrimination Performance. Having quantified the responses of VPL neurons as a function of the stimulus frequency, we proceeded to determine whether these neural signals carry physiological information that might be associated with the psychophysical performance. For each neuron, we computed neurometric functions by using the firing-rate and periodicity values (*Materials and Methods*). We first focused our attention on those neurons that modulated their firing rate as a function of the stimulus frequency ($n = 42, 80.8\%$). Fig. 3A shows the relationship between the psychometric and neurometric functions for a sample neuron. The neurometric threshold (3.84 Hz) computed from this neuron is slightly better than the animal's psychometric function (4.83 Hz); the psychometric/neurometric threshold ratio = 1.25. Fig. 3C shows the relationship between the mean psychometric (4.12 Hz) and mean neurometric (4.12 Hz) thresholds for the population of modulated firing-rate neurons; the geometric mean of the psychometric/neurometric threshold ratio = 1.05. We then focused our attention on those neurons that responded with periodic spike intervals as a function of the periodic stimulus input ($n = 43, 82.7\%$). Fig. 2A shows the responses of the sample VPL neuron during the stimulus periods

in which the monkey discriminated between stimulus pairs. The responses of this neuron matched the input stimulus frequencies (panels two and four of Fig. 2C). The question is then whether in the periodic spike intervals a neural signal is to be found that matches the animal's psychophysical performance. Fig. 3B shows that the psychometric threshold (4.83 Hz) is higher than the neurometric threshold (0.07 Hz); the psychometric/neurometric threshold ratio = 69. Fig. 3D shows the distribution of the psychometric/neurometric threshold ratios (geometric mean = 11.75) over the population of periodic neurons. It is clear that, based on response periodicity, these neurons discriminate vibrotactile stimuli (mean neurometric threshold = 0.82 Hz) much better than the animals (mean psychometric threshold = 4.12 Hz). Thus, the neurometric thresholds based on periodicity are far lower than the psychometric thresholds, whereas neurometric thresholds based on firing rate match the psychometric thresholds.

Decoding Perceptual Discrimination in VPL. Although the above measures show that VPL neurons seem primarily modulated during the stimulus periods, we wanted to be sure of this encoding scheme. For example, that VPL neurons were exclusively modulated during the stimulus periods and not during the working memory and postdecision periods. This was made by modeling the firing-rate and periodicity values during the entire vibrotactile discrimination task as arbitrary linear functions of both f_1 and f_2 , such that each neuron: $r(t) = a_1(t)f_1 + a_2(t)f_2 + a_3(t)$ (14). In this formulation, $r(t)$ represents firing rate or periodicity [$p(t)$] in time, and the coefficients a_1 and a_2 serve as direct measurements of the dependence on f_1 and f_2 , respectively. These measures were calculated in sliding windows of 200 ms moving in steps of 50 ms. To illustrate this analysis, the resulting coefficients a_1 and a_2 for the VPL neurons are plotted in Fig. 4A and B during different periods and as functions of time during the task. The magnitude and sign of the coefficients reveal the tuning properties of the neurons—i.e., their selectivity—in terms of the firing rate and periodicity (Fig. 4A and B). This applies to the full trial duration. Most of the neurons encode preferentially the vibrotactile stimulus frequency in both their firing rate (Fig. 4A) and periodicity (Fig. 4B) during the stimulation periods. Thus, VPL neurons encode exclusively the stimulus frequencies during the stimulus periods and not during the working memory and postponed decision components of this task.

VPL Responses Do Not Covary with Perceptual Discrimination Reports. We also explored the possibility that VPL neurons predicted in their activities the animal's choice on a trial-by-trial basis (*Materials and Methods*). For this, we sorted the responses into hits and errors and calculated a choice probability index (4, 15). This quantified for each stimulus pair (f_1, f_2) whether responses during error trials were different from their responses during correct trials. The result is shown in Fig. 4C, which plots the choice probability index as a function of time. None of the VPL neurons predicted in their activities the animal's choice, neither through firing rate nor through periodicity. Thus, the activity of VPL neurons during this task is not associated with the animals' choice.

Context-Dependent Responses of VPL Neurons. Finally, we compared the sensitivity of VPL neurons to changes in the stimulus frequency between a behavioral context in which monkeys actively reported stimulus discrimination to the condition in which they passively received the same stimuli and no report was required. Fig. 5 shows slopes values obtained from linear fits applied to the firing rate (Fig. 5A) and periodicity (Fig. 5B) as a function of the stimulus' frequency in both conditions for a sample neuron. No significant differences [Wilcoxon

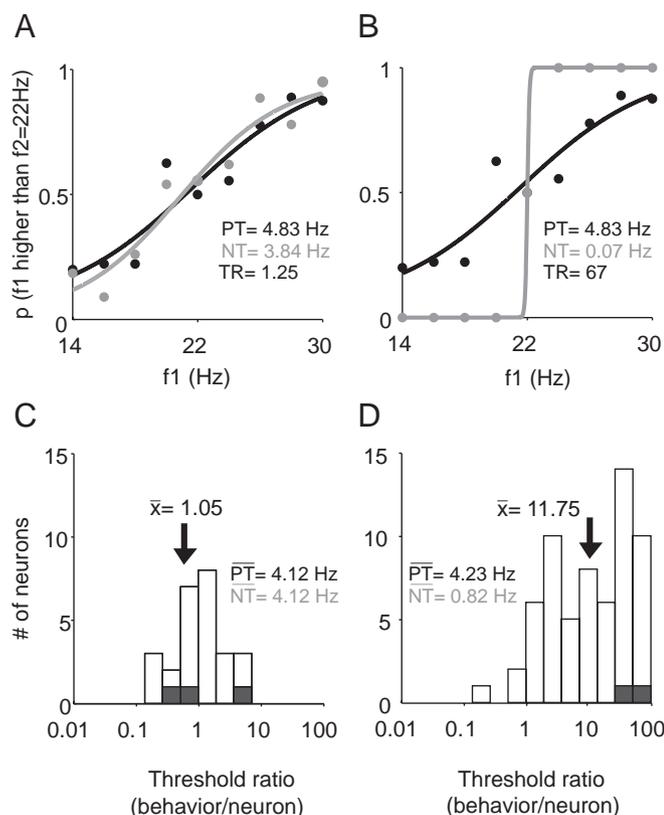


Fig. 3. Comparison between VPL activity and psychophysical performance. (A and B) Correlation between the discrimination performance of a VPL neuron compared (gray curves) with the monkey's discrimination performance (black curves). Neurometric values were calculated on the firing rate (A) and periodic (B) responses during the discrimination task. (C and D) Threshold ratios (psychometric/neurometric thresholds: open bars, QA neurons; shaded bars, SA neurons) calculated from neurons with firing rate (C) and periodic (D) responses. PT, psychometric thresholds calculated in hertz; NT, neurometric threshold calculated from the firing rate or periodic responses; TR, threshold ratios.

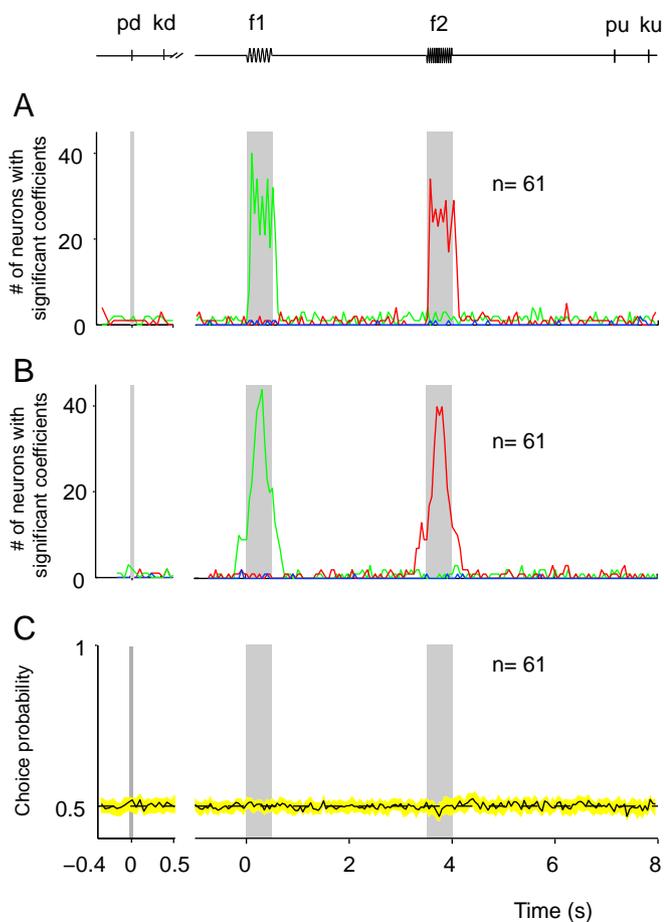


Fig. 4. VPL activity during the monkeys' perceptual judgments. (A and B) Number of neurons with significant coefficient values for f1 (a1, green), f2 (a2, red), or f1 (a1) and f2 (a2) coefficients of different magnitudes and opposite signs (blue line) for the neurons' responses as a function of time (*Materials and Methods*). (A) Number of neurons with coefficient values based on firing rates as a function of time. (B) Number of neurons with coefficient values based on periodicity as a function of time. (C) Population choice probability index as a function of time for neurons in A. No significant values were found (*Materials and Methods*).

signed rank test, $P > 0.05$ (13)] were found among the slope distributions for the neuronal population using the firing-rate values (Fig. 5C, $n = 38$) or periodicity values (Fig. 5D, $n = 33$) obtained during active discrimination and passive stimulation.

Discussion

These experiments were specifically designed to address two unsolved problems in the somatosensory thalamus. The first experiment was to determine, in our laboratory task where the only relevant stimulus feature is temporal frequency, which attributes of the evoked neuronal activity are important for the monkeys' psychophysical behavior. This amounts to finding out what the neural code for the stimulus frequency and its functional impact on the subjects' psychophysical behavior is. We specifically examined the hypothesis that such a code is constructed by some neural mechanism that reads out the periodicity of the spike trains evoked in the VPL. We observed that the periodicity of spikes evoked by flutter vibrations was prominent and reliable in VPL neurons. However, we could not determine with certainty whether periodicity plays a significant functional role. What we did find, instead, is evidence that firing rate plays a significant role in encoding flutter frequency during this task. The second experiment was to

define whether the VPL is involved in decision making in this task. Our results suggest that the somatosensory thalamus is not engaged in the working memory and decision components of the task used here. We discuss these issues below.

A previous study contemplated a code of flutter frequency based exclusively on periodicity (16). We found that VPL neurons encoded the periodic mechanical stimulus frequency both in the periodicity and in the firing-rate responses. Such a double representation of the stimulus frequency allows asking which of the two signals is actually used by the animals for discrimination in this task. The results point toward a neural code for stimulus frequency based on firing-rate modulations, rather than on spike train modulations in periodicity. The analysis revealed that the neurometric thresholds computed by using the periodic spike intervals are far lower than the psychometric thresholds. In contrast, neurometric thresholds based on firing rate are closely associated with the psychometric thresholds. However, stimulus amplitude could potentially act as an alternate discrimination signal. In this, and in previous studies, the stimulus amplitudes were adjusted to equal subjective intensities (16, 17). Large variations in the stimulus amplitudes between f1 and f2 do not affect discrimination performance (18). It is interesting to note that the neurons in S2 show rate increases similar to VPL and S1, but for other units the firing rate decreases monotonically as a function of the stimulus frequency (5). It has been proposed that separate responses that increase and decrease with a stimulus feature seem to be an essential component of this task, at least in part, to optimize perceptual performance (9).

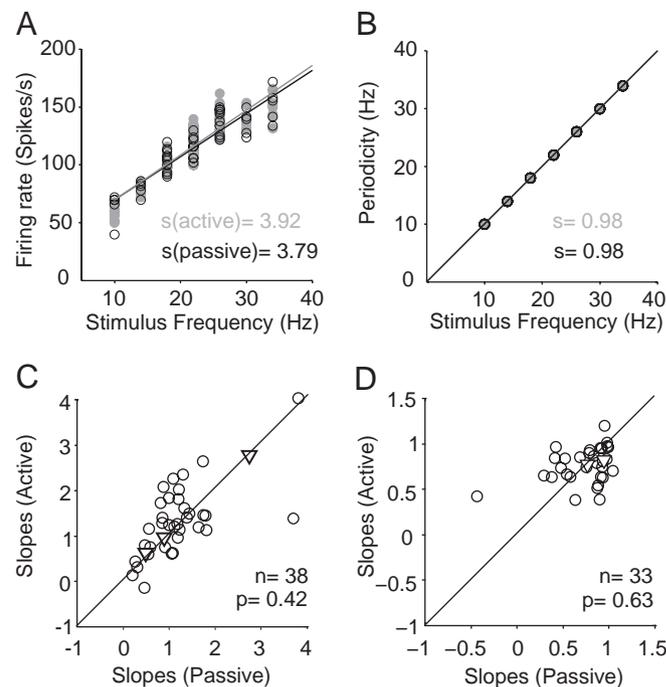


Fig. 5. Responses of VPL neurons during the discrimination task versus passive stimulation. Slope values for a sample neuron were obtained from linear regression fits performed on the firing rate (A) and periodic (B) responses as a function of the stimulus frequencies under two conditions: during active discrimination and during passive delivery of the two stimuli, for which no responses were required by the monkeys. (C) Neurons with slopes calculated on firing rate (QA, circles; SA, triangles). (D) Neurons with slopes calculated on periodicity (QA, circles; SA, triangles). Points are close to the diagonal, indicating similar slopes under the two conditions. No significant differences were found (firing-rate responses, $P = 0.42$; periodic responses, $P = 0.63$). s , slope value.

Contrary to S1 (5, 11), most QA and SA neurons showed similar response properties during the discrimination task. However, more QA neurons were recorded in the VPL than SA neurons. We have no further explanation for this fact. One possible explanation is the sampling recording bias. However, for every neuron recorded in the VPL with a cutaneous receptive field, we determined whether it had a QA or an SA response. Other possibilities are that QA and SA neurons had a distinct modular organization location within the VPL and that we missed the SA modules during recordings. This seems unlikely. Further experiments are needed to establish the submodality encoding of the flutter stimulus in the VPL.

Although not conclusive in terms of the specific questions that we pursued, the experiments revealed a number of interesting facts about the timing of evoked spikes in the VPL, compared with the somatosensory cortices. First, periodicity was extremely high in VPL, and presumably it is even higher in primary afferents (10), but periodicity diminished appreciably from areas 3b to 1 of S1 and almost vanished in the S2 (5), suggesting that it is limited to VPL and S1. In view of this and of the presence of significant rate modulations already at the level of VPL, the question that arises is whether the strikingly regular temporal structure of spikes is somehow exploited independently from variations in mean firing rate to compute or encode stimulus frequency. The second finding regarding timing was that the degree of periodicity in VPL was not affected by the behavioral relevance of the stimuli. Third, we observed no relationship between variations in periodicity and psychophysical performance in single trials. This suggests that firing rate may have a larger weight in determining the neural code for stimulus frequency than the periodic alignment of the spikes. Thus, it is likely that in the VPL a transformation is already occurring of the temporal coding of the stimulus frequency into a firing-rate code, which is then used by downstream structures, as shown before (5–9, 17). Interestingly, similar results have been reported in the rodent somatosensory thalamus for somatosensory stimuli (19) and in the primate auditory thalamus for acoustic flutter (20), but not in their respective input stations. However, one key question in the discrimination task is how neurons postsynaptic to VPL integrate their incoming inputs. Indeed, neurons in S1 encode the temporal structure similarly as VPL. For S1, it has been shown that synchronous thalamic inputs into a neuron are necessary to trigger action potentials (21, 22), but nonsynchronous inputs cannot be discarded. Further experiments involving the simultaneous recordings of several VPL neurons and S1 neurons sharing the same receptive fields during the discrimination task may provide an answer to this problem.

Our results show that VPL neurons are not associated with the working memory of this task, as observed in S1 cortex under the same experimental conditions (4). Thus, our results point toward the idea that circuits associated with this cognitive function are located downstream from VPL and S1. Indeed, some cortical circuits downstream from VPL and S1 encode information of the stimulus frequency during the working memory component of this task (6–9). We also tried to determine whether thalamic somatosensory neurons are associated with the decision report or some modulation depending on the behavioral task context (23, 24). However, we did not find differences between performance and when animals were not required to indicate discrimination or detection (25). Also, we found no differences between correct and error trials in our discrimination task, and no differences during correct rejection and false alarm trials in a detection task (25). Thus, the neural activity of VPL neurons is mainly associated with the representation of the stimulus features and not with the animals' decision reports. These results are similar to those observed in the lateral geniculate nucleus during a perceptual awareness task (26). Our results also contrast with previous observations suggesting that neurons in the

sensory thalamus are influenced by modulatory inputs depending on attention (27). Consistent with our results is the fact that neurons from cortical areas associated with sensory evaluation during a discrimination task stop encoding information about the stimuli during passive stimulation (4).

Based on the results reported here, we conclude that the somatosensory thalamus behaves as a relay station of sensory information to the cortex that is rather insensitive to additional cognitive components of the task used here. We think that such cognitive components as working memory and decision making develop in circuits downstream from the somatosensory thalamus, as reported before for this task (3).

Materials and Methods

Discrimination Task. The discrimination task used here has already been described (4). Two monkeys were handled according to the institutional standards of the National Institutes of Health and Society for Neuroscience. Protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular.

Passive Stimulation. The same set of stimuli were delivered to the fingertip, but discrimination was restricted by removing the key and the interrupt target switches. Thus, the animal remained alert by being rewarded with drops of liquid at different times, but was no longer using the stimuli to indicate discrimination with the free hand/arm.

Recording Sessions and Sites. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent, movable microelectrodes [2–3 M Ω (4)] inserted into S1, medial to the hand representation in such a way that allowed us to lower the microelectrodes into the VPL (Fig. 1 *D* and *E*). This maximized the probability of mapping the hand area in the VPL. Only one neuron was recorded during each recording session because of the finger representation in the VPL. Recordings were performed contralateral to the stimulated hand. Each recording began with a mapping session to find the cutaneous representation of the fingertips. Neurons from the VPL had small cutaneous receptive fields with QA or SA properties. Locations of the electrode penetrations in the VPL were confirmed with standard histological techniques.

Data Analysis. For each neuron studied during the discrimination task, off-line analysis was done by using custom and MATLAB software (Mathworks), according to two criteria. First, for each trial, we calculated the mean firing rate over the stimulus periods, including some other task components (Fig. 2*B*). Second, we devised a measure that quantified the capacity of the neurons to represent the periodicity of the stimulus. For each trial, the power spectrum of the spike train evoked during the stimulus period was computed (fast Fourier transform, $n = 2^{16}$; sampling frequency, 10 KHz; resolution, 0.15 Hz; range, 6–100 Hz) (5, 28). As an estimate of the periodicity, we calculated the median frequency around the peak power frequency, weighted according to the power of each frequency. The frequencies used for this measure were limited to those within a factor of 1.8 of the peak frequency (to avoid contamination by harmonics) and to frequencies with a power greater than 15% of the peak power (to avoid noise). The mean frequency calculated in this way was considered a quantitative measure of the periodicity evoked in VPL neurons by the periodic mechanical stimuli. For each stimulus frequency, we computed the mean \pm SD of both firing rate and periodicity over all trials with that stimulus frequency. For further analysis, we selected those neurons that had the best linear fit (χ^2 , $Q > 0.05$) of the firing rate and/or periodicity values as a function of the stimulus frequency (28). We also required the slope of this linear fit to be significantly different from zero (permutation test, $n = 1,000$; $P < 0.05$) (29).

The discrimination task requires the comparison of f_2 against f_1 . We observed that both QA and SA neurons of VPL provide a reliable representation of the two stimulus frequencies. We then determined that an observer (a central area to VPL) could distinguish the difference between f_1 and f_2 . This could be based on a comparison of the neuronal response distributions of f_2 made against f_1 . According to this, the observer could use a simple rule: if the number of spikes during f_2 is higher than during f_1 , then f_2 is higher than f_1 . The same rule can be used when considering the periodicity values: if the periodicity values during f_2 are higher than during f_1 , then f_2 is higher than f_1 . This rule can be tested by determining the area under the receiver operating characteristic curve (ROC) generated by the neuronal response distributions for each pair of stimulus frequencies, using

both firing rate and periodicity values (30). In pairs of stimulus frequencies in which the neuronal distributions of f_2 are higher than the neuronal distributions of f_1 , ROC values are close to 1; if the neuronal response distributions of f_2 are much lower than the response distributions of f_1 , ROC values are close to 0; for overlapping distributions, intermediate ROC values are found (0.5). The ROC values were then used to compute neurometric functions. Psychophysical and neuronal discrimination threshold values were calculated as half of the difference between the stimulus frequency identified as higher than the base in 75% of the trials and the frequency identified as higher in 25% of the trials (11). These were obtained directly from the logistic functions (Boltzmann's equation in terms of Hz).

The dependence on f_1 and f_2 was quantified through multivariate regression analysis (14). After finding the best-fit coefficients a_1 and a_2 , differences between fitted and measured responses to the individual (f_1 , f_2) stimulus pairs were calculated, resulting in a full 2D covariance matrix of errors (28). Coefficients were considered significantly different from (0, 0) if they were more than 2 SD away for each dimension. Neuronal responses were defined unambiguously as dependent on either f_1 or f_2 if the coefficients of the planar fit were within 2 SD of either the $a_2 = 0$ or the $a_1 = 0$ lines; responses were considered dependent on $f_2 - f_1$ if the coefficients were more than 2 SD away from these two lines and within 2 SD of the $a_2 = -a_1$ line. The dynamics of these coefficients was analyzed using a sliding window of 200 ms of duration moving in steps of 50 ms. We did not include neuronal responses with $R^2 < 0.5$.

The response latency was defined as the first bin in which the firing rate reached a value equivalent to the mean prestimulus firing rate plus 2 SDs. In addition, the next two consecutive bins were required to have a significantly higher firing rate than the first bin (4). To calculate the mean firing rate, a peristimulus time histogram was constructed containing activity 500 ms before and 500 ms after stimulus onset, using a bin size of 1 ms and a Gaussian filter with a 10-ms span for smoothing.

The choice probability index was calculated using methods from signal detection theory (30). This quantity measures the overlap between two response distributions, in this case between the correct and the error trials for each (f_1 , f_2) pair. We restricted the analysis to those (f_1 , f_2) pairs for which the animals had between 30% and 70% of errors. Note that a value of 0.5 indicates full overlap and a value of 1 indicates completely separate distributions. Thus, the choice probability index quantifies selectivity for one or the other outcome of the discrimination process. To compute the index at different times, we used a sliding window of 200 ms of duration moving in 50-ms steps, beginning 1,000 ms before f_1 and ending 1,000 ms after the animal reported the comparison between f_2 and f_1 . To establish the significance of the choice probability values, the neuronal responses in each time window were shuffled, such that correct and error trials were randomized, and new choice probability indices for the shuffled data were generated [permutation test, $n = 1,000$; $P < 0.01$ (29)]. 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. The mean choice probability in the population was obtained by pooling the choice values across neurons in bin windows of 50 ms. The significance of the deviation of each value from chance (0.5) was checked with the bootstrap hypothesis test. No significant choice probability value fell outside of the 99% confidence interval based on bootstrap methods (shaded region in Fig. 4C).

ACKNOWLEDGMENTS. The research of R.R. 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.

- Parker AJ, Newsome WT (1998) Sense and the single neuron: Probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21:227–277.
- Romo R, Salinas E (2003) Flutter discrimination: Neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci* 4(3):203–218.
- Romo R, de Lafuente V (2012) Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog Neurobiol*, 10.1016/j.pneurobio.2012.03.007.
- Hernández A, et al. (2010) Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* 66(2):300–314.
- Salinas E, Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci* 20(14):5503–5515.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Lemus L, Brody CD (2002) Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 5(11):1217–1225.
- Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L (1999) Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399(6735):470–473.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2002) Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33(6):959–972.
- Romo R, Hernández A, Zainos A (2004) Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* 41(1):165–173.
- 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):301–334.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(11):6191–6196.
- Guillery RW, Sherman SM (2002) Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: Generalizations from the visual system. *Neuron* 33(2):163–175.
- Gibbons J, Chakraborti S (2003) *Nonparametric Statistical Inference* (Marcel Dekker, New York).
- Draper N, Smith H (1998) *Applied Regression Analysis* (John Wiley & Sons, New York).
- Britten KH, Newsome WT, Shadlen MN, Celebrini S, Movshon JA (1996) A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT. *Vis Neurosci* 13(1):87–100.
- 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):3032–3044.
- Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R (2005) Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 8(9):1210–1219.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E (1998) Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392(6674):387–390.
- Ahissar E, Sosnik R, Haidarliu S (2000) Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* 406(6793):302–306.
- Bartlett EL, Wang X (2007) Neural representations of temporally modulated signals in the auditory thalamus of awake primates. *J Neurophysiol* 97(2):1005–1017.
- Alonso JM, Usrey WM, Reid RC (1996) Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature* 383(6603):815–819.
- Bruno RM, Sakmann B (2006) Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses. *Science* 312(5780):1622–1627.
- Haynes JD, Deichmann R, Rees G (2005) Eye-specific effects of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nature* 438(7067):496–499.
- Wunderlich K, Schneider KA, Kastner S (2005) Neural correlates of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 8(11):1595–1602.
- Vázquez Y, Zainos A, Alvarez M, Salinas E, Romo R (2012) Neural coding and perceptual detection in the primate somatosensory thalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(37):15006–15011.
- Wilke M, Mueller KM, Leopold DA (2009) Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(23):9465–9470.
- O'Connor DH, Fukui MM, Pinsk MA, Kastner S (2002) Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 5(11):1203–1209.
- Press W, Teukolsky SA, Vetterling WT, Fannery BP (2007) *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing* (Cambridge Univ Press, Cambridge, UK), 2nd Ed.
- Siegel S, Castellan NJ (1988) *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences* (McGraw-Hill, New York).
- Green DM, Sweets J (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York).

En el presente trabajo se estudió la participación del tálamo somatosensorial (núcleo VPL) en los diferentes procesos cognitivos asociados con la resolución de una tarea conductual, que involucra la comparación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles.

En las siguientes secciones se discutirán los hallazgos encontrados y se compararan los resultados con la evidencia encontrada en otras áreas corticales, con el propósito de comprender cómo participan diferentes áreas anatómicas en la resolución de una tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles.

Codificación de los estímulos vibrotáctiles

Los estímulos que se utilizaron para estudiar la codificación en el tálamo, consisten en una serie de pulsos mecánicos que varían en su frecuencia. Para comparar los dos estímulos y determinar cuál de ellos es mayor, los sujetos podrían utilizar diferentes estrategias, cómo contar el número de pulsos que tiene cada estímulo o utilizar la información de la intensidad (amplitud) de los pulsos para hacer la comparación (Arabzadeh et al., 2003). Los resultados de este trabajo de tesis muestran que los sujetos utilizan la información de la frecuencia de los estímulos para resolver la tarea de discriminación, ya que en una tarea control, se observó que al variar la amplitud no hay un cambio significativo en el desempeño de los animales, además, previamente se llevaron a cabo experimentos en sujetos humanos para ajustar las amplitudes de los estímulos con el propósito de producir intensidades subjetivas similares (Romo et al., 1998).

Una vez que se determinó que la frecuencia del estímulo es el atributo físico que utilizan los animales para resolver la tarea de discriminación, se analizó si las neuronas del VPL representan en su actividad este parámetro. Los estudios previos en donde se utilizó el mismo rango de estímulos, plantearon la posibilidad de que la periodicidad de los trenes evocados podría estar relacionada con la percepción de la frecuencia del estímulo (Mountcastle y cols., 1990). Posteriormente, otros estudios sugirieron que la codificación por tasa de disparo no solamente representa la frecuencia de los estímulos, sino que además explica los umbrales de discriminación de los sujetos que resuelven esta tarea (Hernández et al., 2000; Salinas et al., 2000).

En el rango de frecuencias utilizado en los experimentos del presente trabajo (10-34 Hz, Camarillo et al., 2012), se encontró que las neuronas del VPL, representan este parámetro a través de ráfagas de disparo que coinciden con los pulsos mecánicos de los estímulos

(periodicidad) al igual que en S1 (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Salinas et al., 2000). Adicionalmente, otro grupo de neuronas moduló su tasa de disparo en función de las frecuencias. Respecto a este último grupo, es importante destacar que todas las neuronas incrementaron su tasa de disparo al aumentar la frecuencia de los estímulos y no se encontró ninguna neurona que codificará negativamente la frecuencia del estímulo (Camarillo et al., 2012). En contraste, en las siguientes áreas de procesamiento somatosensorial (S2, PFC, VPC, DPC y MPC) se han reportado neuronas que codifican negativamente la frecuencia del estímulo (Hernández et al., 2002, 2010; Romo et al., 1999, 2002, 2003 y 2004; Salinas et al., 2000). En S1, esta proporción es del 8%, y en S2 esta proporción es mayor (~42%) (Salinas et al., 2000). Así mismo, en los registros realizados en S2, también se ha encontrado una disminución en el número de neuronas que sigue la estructura periódica de los estímulos vibrotáctiles (Romo et al., 2002; Salinas et al., 2000).

Estos cambios en la representación de los estímulos son más evidentes en las áreas corticales en las que se han llevado a cabo registros electrofisiológicos durante la ejecución de la tarea de discriminación. En las neuronas de la PFC, VPC, DPC y MPC bilaterales, se ha observado que la sincronización con la estructura temporal del estímulo desaparece y es reemplazada por una codificación en tasa de disparo, la cual está caracterizada por neuronas con pendientes positivas y negativas, no sólo durante el período de los estímulos sino también durante el intervalo entre f_1 y f_2 (Hernández et al., 2002, 2010; Romo et al., 1999, 2004). En S2, Romo y cols. (2003) propusieron un modelo en el cual, la sustracción de pares de neuronas cuyas pendientes tienen signos diferentes e índices de correlación positivos logra emular las curvas de discriminación de los animales. Aunque el papel funcional de estas neuronas con pendiente negativa no es claro (Machens et al., 2005), es importante destacar que esta representación no está presente en el tálamo somatosensorial como lo demuestran los resultados de esta tesis (Camarillo et al., 2012).

Estos resultados sugieren que la representación de un estímulo vibrotáctil a lo largo de la vía somatosensorial, se va transformando conforme ocurre el procesamiento neural, hasta que tiene una relación con los juicios perceptuales que realizan los sujetos, tal como lo sugieren los hallazgos encontrados en los circuitos cerebrales frontales (Hernández et al., 2010).

Tipos de Adaptadores en el VPL

Los resultados obtenidos en esta tesis están basados principalmente, en las respuestas de neuronas del VPL con propiedades adaptativas rápidas (RA) ($n= 57$, 93.4%), aunque también se llevó a cabo el mismo análisis en una subpoblación de neuronas con propiedades adaptativas

lentas (SA) (n=4, 6.56%) (Camarillo et al., 2012). Esta pequeña proporción de neuronas SA también se reportó en otro estudio en el que se llevó a cabo un mapeo del núcleo VP en gatos, en el cual, los autores encontraron a través de los diferentes sujetos, que las neuronas RA superan en una proporción de 4 a 1 a las neuronas SA (Yen et al., 1985).

En este grupo de neuronas SA registrado, 3 (75%) codificaron la frecuencia del estímulo tanto en tasa de disparo como en periodicidad (Camarillo et al., 2012). Este último resultado contrasta con otro estudio realizado en S1, en el cual, las neuronas SA no modulan su tasa de disparo en función de los estímulos vibrotáctiles (Hernández et al., 2000).

Dado el pequeño número de neuronas con propiedades adaptativas lentas registradas, el papel funcional de esta población podría ser evaluado en futuros experimentos. Sin embargo, con base en los resultados encontrados en otros relevos anatómicos, se plantea que las neuronas SA del VPL no tienen una participación importante en la representación de la frecuencia en el rango del aleteo (5-50 Hz) de acuerdo a la siguiente evidencia: 1) los estudios llevados a cabo con la técnica de microestimulación en las aferentes primarias encontraron que únicamente la estimulación de las aferentes RA-1 está relacionada con la percepción de frecuencias en este rango (Ochoa & Torebjörk, 1983); 2) los estudios en S1 han mostrado que cuando se aplica la microestimulación a neuronas SA, los animales son incapaces de discriminar los estímulos utilizados durante esta tarea; en cambio, cuando se aplica la microestimulación a grupos de neuronas RA, los sujetos son capaces de discriminar los estímulos, aunque sean artificiales (Romo et al., 1998, 2000).

Comparación entre el desempeño psicofísico y neurométrico

Para evaluar si alguno de los dos códigos (tasa de disparo o periodicidad) puede explicar la capacidad discriminativa del animal, se utilizó un método derivado de la Teoría de Detección de Señales y se construyeron funciones neurométricas y psicométricas para cada experimento (Green & Swets, 1966, Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005). La función psicométrica expresa el desempeño del sujeto que resuelve la tarea de discriminación, mientras que la función neurométrica, expresa el desempeño de un observador ideal que discrimina las dos frecuencias comparando sólo la respuesta de las neuronas (Britten et al., 1992; Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005). A partir de estas funciones, se puede comparar tanto la sensibilidad del animal como la de un observador ideal, mediante los umbrales de discriminación. Con base en cada código neural (tasa de disparo y periodicidad), se obtuvieron las funciones de desempeño neurométricas y se calcularon los umbrales de discriminación respectivos. A partir de los umbrales calculados con la información extraída de la tasa de disparo de los estímulos, se

logró explicar la capacidad discriminativa de los sujetos. En contraste, a partir de la información temporal, los umbrales calculados fueron mejores que los de los sujetos y superaron su capacidad discriminativa. Estos resultados sugieren que la precisión temporal del disparo neural en el tálamo, no es utilizada por los sujetos para hacer comparaciones de los estímulos (Camarillo et al., 2012). Un resultado similar se observó en la actividad registrada en S1 (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Salinas et al., 2000).

La actividad neural en el VPL no se modula en función de los reportes perceptuales

Los registros realizados en las cortezas prefrontal y premotora con la misma tarea, han encontrado neuronas cuya actividad codifica los estímulos físicos y también se modula de acuerdo a los juicios perceptuales que emitan los sujetos (Hernández et al., 2002, 2010; Romo et al., 2004).

En el tálamo visual, los estudios realizados en fMRI en sujetos humanos, han encontrado que la actividad neural en esta estructura tiene relación con las decisiones perceptuales que realizan los sujetos (Wunderlich et al., 2005). Por el contrario, los estudios neurofisiológicos llevados a cabo en primates, no han encontrado alguna asociación entre los reportes perceptuales y la actividad del tálamo visual (LGN) (Lehky & Maunsell, 1996; Wilke et al., 2009).

Con los datos obtenidos en el presente trabajo se analizó si la actividad neural varía en función de la respuesta conductual de los monos. En este caso, se esperaba encontrar diferencias en la actividad neural cuando el mono realizaba una respuesta correcta o se equivocaba (Britten et al., 1996; Camarillo et al., 2012; Newsome et al., 1989; Salinas et al., 2000). El análisis realizado sugiere que la respuesta de las neuronas del núcleo VPL, no se relaciona con las decisiones que realizan los animales (Camarillo et al., 2012). Sin embargo, estos resultados no son sorprendentes si se considera que en otros experimentos los índices de elección más altos se han encontrado en áreas corticales cuyas respuestas a los estímulos aparecen tardíamente (~ 180 ms) (de Lafuente & Romo, 2006; Hernández et al., 2010). En contraste, las respuestas en el tálamo aparecen antes que en otras áreas (mediana= 15 ms \pm 0.54 SEM; n = 61) (Camarillo et al., 2012).

Al comparar los resultados obtenidos en el presente trabajo con los obtenidos en otras áreas corticales estudiadas con la misma tarea de discriminación, se observó que conforme se avanza en la jerarquía de procesamiento, se incrementa el número de neuronas que predicen las respuestas conductuales. De tal forma que la actividad unitaria del VPL no tiene relación con

los juicios perceptuales que hacen los animales (Camarillo et al., 2012). En la corteza S1, existen algunas neuronas cuya actividad es diferente durante los aciertos y los errores (11/231) (Salinas et al., 2000). En las siguientes áreas de procesamiento (S2, VPC, PFC, MPC, DPC, y corteza motora primaria), se incrementa la proporción de neuronas que predicen la elección del animal (Hernández et al., 2010; Salinas et al., 2000).

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo se refiere a la habilidad para mantener y manipular información por períodos cortos, así como actualizar la información de acuerdo a las demandas perceptuales (Roediger et al., 2008). En las cortezas S2, PFC y MPC se han encontrado neuronas que codifican la frecuencia de un estímulo vibrotáctil durante un intervalo de retención en el cual los estímulos ya no están presentes (Hernández et al., 2002; Romo et al., 1999; Romo et al., 2002).

En la población de neuronas registradas en el tálamo, se evaluó si la actividad representa la información de f_1 o f_2 durante los siguientes periodos de la tarea de discriminación: en el intervalo que separa el primer estímulo vibrotáctil del segundo, y en el período de decisión diferida. Sin embargo, ni la actividad neural decodificada a partir de la tasa de disparo ni de la periodicidad, representan información de f_1 o f_2 durante estos períodos de la tarea (Camarillo et al., 2012).

Toma de decisiones. Respuesta en el VPL durante el movimiento

El tálamo somatosensorial recibe aferencias de neuronas de los núcleos de la columna dorsal, cuyos axones tienen ramificaciones espinales que están relacionadas con el control motor (Brown & Fyffe, 1981). Con base en dicha conectividad, Guillery y Sherman (2002b) plantean que la información sobre las instrucciones motoras en curso podría modular la actividad talámica. Tomando en cuenta estas consideraciones, se evaluó la posibilidad de que las neuronas de esta área lleven a cabo una evaluación de la información táctil que pueda dar lugar a una decisión o que la actividad de estas neuronas se module en función del acto motor que realizan los animales durante la tarea. Por medio del análisis de regresión múltiple, se analizó: 1) si la actividad de estas neuronas se modula en función de la diferencia entre los estímulos (f_1-f_2), y 2) si su actividad se modula en función de alguna de las posibles respuestas que emiten los animales ($f_2 < f_1$ o $f_2 > f_1$). Durante f_2 , la actividad de las neuronas talámicas únicamente reflejó la frecuencia de este estímulo, y no se encontró alguna modulación en función del estímulo previo (f_1). Tampoco se encontró alguna modulación en función de la diferencia entre los estímulos (Camarillo et al., 2012). Por último, no se encontró actividad

relacionada con la elección motora como en las áreas corticales; S2, PFC, VPC, DPC, MPC y la corteza motora primaria (Hernández et al., 2010).

Respuestas en el núcleo VPL en función del contexto de la tarea

Por último, se analizó si existen cambios en la sensibilidad de las neuronas talámicas cuando los estímulos vibrotáctiles son presentados durante un contexto en el cual los sujetos no tienen que comparar la información de los estímulos para tomar una decisión. Los resultados encontrados sugieren que no existen diferencias en la sensibilidad de las neuronas, ni en la tasa de disparo, ni en la periodicidad, cuando los sujetos discriminan activamente en comparación al control pasivo (Camarillo et al., 2012).

Los hallazgos encontrados en este estudio concuerdan con los datos de Poranen y Hyvärinen (1982) quienes reportan, que no encontraron una modulación significativa en función de la atención en las neuronas del VPL. En contraste, en los estudios realizados en humanos en el sistema visual, se ha encontrado, que la atención selectiva afecta el procesamiento visual en el LGN, e inclusive los efectos que se observaron son mayores a los encontrados en V1 (Saalmann & Kastner, 2011). Así mismo, los potenciales de campo locales provenientes del núcleo VPL y S1 registrados en sujetos que resuelven una tarea de detección de amplitud de estímulos vibrotáctiles subumbrales, sugieren, que la actividad oscilatoria de estas áreas podría estar modulada por el contexto de la tarea (Haegens et al., 2014).

Una de las posibles razones por las cuales existe discrepancia entre los resultados obtenidos a través de registros extracelulares y entre los obtenidos mediante técnicas de imagen, podría deberse a las diferencias entre especies, pero inclusive, en aquellos estudios en los que se ha medido la actividad neural con las dos técnicas en los mismos sujetos realizando la misma tarea perceptual, se han encontrado discrepancias (Maier et al., 2008). Otra posibilidad es que las señales dependientes de los niveles de oxígeno en la sangre reflejen modulaciones de las respuestas hemodinámicas que son independientes de la actividad local (Sirotin & Das, 2009).

Por otro lado, los mecanismos atencionales podrían estar modulando la transmisión de información sensorial en otras estaciones anatómicas, tal como lo sugiere, la evidencia experimental encontrada en otras áreas corticales registradas utilizando la tarea de discriminación. Las neuronas de la VPC, PFC, MPC, y DPC dejan de codificar información de los estímulos durante la estimulación pasiva (Hernández et al., 2010).

Consideraciones sobre el tipo de estímulo utilizado para estudiar la codificación en el tálamo

El atributo físico al que los animales le tienen que prestar atención para resolver el paradigma de discriminación es relativamente simple, y está representado en las neuronas talámicas con gran precisión. Sin embargo existen estímulos cuyos componentes son más complejos. En estos estudios se ha encontrado que las neuronas talámicas no codifican tales características; tal es el caso de la representación de la dirección de un estímulo que se mueve sobre la piel, la cual es codificada por las neuronas del área 1 y 2 de S1, pero no por las neuronas del área 3b, que reciben proyecciones directas del tálamo (Pei et al., 2010). Tampoco las neuronas del LGN son sensibles a la orientación y dirección de un estímulo visual, en cambio, las neuronas de V1 codifican estos parámetros de los estímulos visuales (Hubel & Wiesel, 1968).

Estos hallazgos sugieren que los núcleos sensoriales talámicos (núcleo VPL y LGN) representan características simples de los estímulos físicos y en los siguientes relevos sinápticos incrementa la complejidad en el procesamiento de la información sensorial (Camarillo et al., 2012; Hubel & Wiesel, 1968).

10. Conclusiones

Los experimentos de este trabajo fueron diseñados para abordar dos problemas en el núcleo VPL del tálamo. El primero fue determinar si las neuronas del VPL representan en su actividad la frecuencia de estímulos vibrotáctiles en el rango del aleteo (5-50 Hz) y analizar si alguno de los posibles códigos explica la capacidad discriminativa de los sujetos. El segundo problema era determinar si el tálamo participa o no en los procesos cognitivos asociados con la comparación de dos estímulos vibrotáctiles.

Los resultados de este trabajo mostraron que las neuronas del VPL modulan su tasa de disparo en función de la frecuencia y además su respuesta se sincroniza con cada uno de los pulsos que conforman los estímulos. Por medio de la comparación de los umbrales psicométricos y neurométricos se determinó que el código que explica la capacidad discriminativa de los sujetos es la tasa de disparo (Camarillo et al., 2012). Aunque la periodicidad no explica la capacidad discriminativa de los sujetos, existen algunas cuestiones relevantes sobre esta codificación. Los trabajos que se han realizado en las aferentes primarias (Johansson & Birznieks; 2004; Mackevicius et al., 2012; Talbot et al., 1968) y en los núcleos de la columna dorsal (Ferrington et al., 1988; Witham & Baker, 2011), sugieren que la representación de los estímulos vibrotáctiles es diferente a la del núcleo VPL y S1; estos trabajos han encontrado que el grado de sincronización temporal a los pulsos que forman un estímulo vibrotáctil es mayor en las neuronas de estas áreas (Whitsel et al., 2001) y que las neuronas de estas estructuras anatómicas no modulan su tasa de disparo en función de la frecuencia de los estímulos. En otras modalidades sensoriales, también se han reportado transformaciones en la representación de los estímulos a lo largo de las vías sensoriales. En experimentos llevados a cabo en roedores, Ahissar y colaboradores (2000) encontraron una adaptación en la respuesta de las neuronas del núcleo VPM y en la corteza barril (CB) con frecuencias de estimulación $> 2\text{Hz}$, pero no en las respuestas del núcleo trigémino de la rata. En el sistema auditivo de monos marmoset Bartlett y Wang (2007) reportaron diferencias en la representación de un estímulo auditivo entre el MGB y la corteza auditiva primaria. Estos trabajos sugieren que desde los núcleos sensoriales talámicos, podría estar ocurriendo una transformación en el código que posteriormente es distribuido a otras estructuras anatómicas. Por otro lado, los resultados de los trabajos experimentales realizados con la misma tarea de discriminación, sugieren que la fidelidad en la representación temporal de un estímulo vibrotáctil disminuye a partir de la corteza S2 y es remplazada por una codificación en tasa de disparo (Hernández et al., 2002; Romo et al., 1999, 2002, 2003 y 2004; Salinas et al., 2000).

Además, se ha encontrado que la actividad de las cortezas prefrontal y premotora explica los juicios perceptuales que realizan los sujetos (Hernández et al., 2010). Estos resultados sugieren que la representación de un estímulo vibrotáctil a lo largo de la vía somatosensorial se va transformando, conforme ocurre el procesamiento neural hasta que tiene una relación con los juicios perceptuales que realizan los sujetos (Hernández et al., 2010).

Los resultados de este trabajo mostraron que la actividad del núcleo VPL no codifica información durante otros períodos de la tarea ni se modula en función del contexto de la tarea, o de las demandas perceptuales (Camarillo et al., 2012). Estudios con la misma tarea sugieren que estos eventos ocurren en áreas centrales como las cortezas S2, DPC, MPC, VPC y M1 (Hernández et al., 2002; 2010; Lemus et al., 2007; Romo et al., 1999, 2002, 2003 y 2004). Sin embargo, es posible que estos efectos no sean evidentes con el registro unitario y sean evidentes cuando se analiza la actividad poblacional del tálamo (Haegens et al., 2014), por ende, sería importante analizar en experimentos futuros si la actividad poblacional en el VPL se sincroniza durante los procesos cognitivos que se estudiaron en la presente tesis. En conclusión, todos estos hallazgos sugieren que la actividad unitaria del tálamo sensorial representa las características físicas de los estímulos vibrotáctiles y no está relacionada con los juicios perceptuales ni con otros procesos cognitivos de la tarea de discriminación.

11. Bibliografía

- Adrian ED (1928) *The Basis of Sensation. The Action of the Sense Organs.* Christophers.
- Ahissar E, Sosnik R, Haidarliu S (2000) Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* 406:302-6.
- Alvarez M, Zainos A, Romo R (2015) Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(15):4773-8.
- Apkarian AV & Shi T (1994) Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci* 14(11 Pt 2):6779-95.
- Arabzadeh E, Petersen RS, Diamond ME (2003) Encoding of whisker vibration by rat barrel cortex neurons: implications for texture discrimination. *J Neurosci* 23(27):9146-54.
- Bartlett EL & Wang X (2007) Neural representations of temporally modulated signals in the auditory thalamus of awake primates. *J Neurophysiol* 97, 1005-1017.
- Box G, & Draper N (2007) *Response Surfaces, Mixtures, and Ridge Analyses.* 2th Ed. Wiley, Hoboken, NJ.
- Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon NJA (1992) The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci* 12:4745-65.
- Britten KH, Newsome WT, Shadlen MN, Celebrini S, Movshon JA (1996) A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT. *Vis Neurosci* 13: 87-100.
- Brown AG & Fyffe RE (1981) Direct observations on the contacts made between 1A afferent fibres and alpha motoneurons in the cat's lumbosacral spinal cord. *J Physiol Lond* 313,121-140.
- Butler EG, Horne MK, Rawson JA (1992) Sensory characteristics of monkey thalamic and motor cortex neurones. *J Physiol (Lond)* 445:1-24.
- Camarillo L, Luna R, Nacher V, Romo R (2012) Coding perceptual discrimination in the somatosensory thalamus. *PNAS* 109(51):21093-8.
- Casey KL & Morrow TJ (1983) Ventral posterior thalamic neurons differentially responsive to noxious stimulation of the awake monkey. *Science* 221(4611):675-7.
- Christensen R (2011) *Plane Answers to Complex Questions: The Theory of Linear Models.* 4th Edition. New York: Springer.
- Davis KD, Kiss ZHT, Tasker RR, and Destrovsky JO (1996) Thalamic relay site for cold perception in humans. *J Neurophysiol* 81, 1970-1973.
- Dayan P & Abbott LF (2005) *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems.* First edition. Cambridge, Mass: The MIT Press; 480 p.
- deCharms RC, Zador A (2000) Neural Representation and the Cortical Code. *Annual Review of Neuroscience* 23(1):613-47.
- de Lafuente V & Romo R (2006) Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *PNAS* 103(39):14266-71.

- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L (2011) Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12(3):139-53.
- De Vito JL & Simmons DM (1976) Some connections of the posterior thalamus in monkey. *Exp Neurol* 51(2):347-62.
- Diamond ME, Armstrong-James M, Ebner FF (1992) Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus. *J Comp Neurol* 318, 462-476.
- Dijkerman HC & de Haan EHF (2007) Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav Brain Sci* 30(2):189-201.
- Disbrow E, Litinas E, Recanzone GH, Padberg J, Krubitzer L (2003) Cortical connections of the second somatosensory area and the parietal ventral area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 462(4):382-99.
- Eggermont JJ (1998) Is there a neural code? *Neurosci Biobehav Rev* 22(2):355-70.
- Fechner G (1966) *Elements of psychophysics*. New York: Holt, Rinehart and Winston.
- Ferrington DG, Downie JW & Willis WD (1988) Primate nucleus gracilis neurons: responses to innocuous and noxious stimuli. *J Neurophysiol* 59:886-907.
- Friedman DP & Murray EA (1986) Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 252, 348-373.
- Gardner EP (1988) Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. *Can J Physiol Pharmacol* 66, 439-454.
- Gardner EP (2010) Touch. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000219.pub2
- Garraghty PE, Florence SL & Kaas JH (1990) Ablations of areas 3a and 3b of monkey somatosensory cortex abolish cutaneous responsivity in area 1. *Brain Research* 52:165-69.
- Gibbons J, Chakraborti S (2003) *Nonparametric statistical inference*. New York: Marcel Dekker
- Gilbert CD & Sigman M (2007) Brain states: top-down influences in sensory processing. *Neuron* 54(5):677-96.
- Goodwin AW (2001) Somatosensory Systems. In: John Wiley & Sons, Ltd, editor. *Encyclopedia of Life Sciences*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. Available from: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0000138.html>
- Green DM, Sweets J (1966) *A Signal Detection Theory and Psychophysics*. Wiley, New York.
- Grubb MS & Thompson ID (2005) Visual response properties of burst and tonic firing in the mouse dorsal lateral geniculate nucleus. *J Neurophysiol* 93(6):3224-47.
- Guillery RW & Sherman SM (2002a) Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron* 33:163-175.
- Guillery RW & Sherman SM (2002b) The thalamus as a monitor of motor outputs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357(1428):1809-21.
- Haegens S, Vázquez Y, Zainos A, Alvarez M, Jensen O, Romo R (2014) Thalamocortical rhythms during a vibrotactile detection task. *Proc Natl Acad Sci USA* 111(17):E1797-1805.

- Haynes JD, Deichmann R, Rees G (2005) Eye-specific effects of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nature* 438 (7067):496-9.
- Hernández A, Salinas E, García R, Romo R (1997) Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J Neurosci* 17:6391-400.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Nat Acad Sci USA* 97: 6191-6196.
- Hernández A, Zainos A, Romo R (2002) Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33:959-72.
- Hernández A, Nácher V, Luna R, Zainos A, Lemus L, Álvarez M, Vázquez Y, Camarillo L, Romo R (2010) Decoding a Perceptual Decision Process across Cortex. *Neuron*, 66:300–14.
- Hernández-Peón R, Brust-Carmona H, Peñaloza-Rojas J, Bach-y-Rita G (1961) The Efferent Control of Afferent Signals Entering the Central Nervous System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 89(5):866–82.
- Hernández-Peón R, O’Flaherty JJ, Mazzuchelli-O’Flaherty AL (1965) Modifications of tactile evoked potentials at the spinal trigeminal sensory nucleus during wakefulness and sleep. *Experimental Neurology* 13(1):40–57.
- Hubel DH & Wiesel TN (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat’s visual cortex. *J Physiol* 160(1):106-154.
- Hubel DH & Wiesel TN (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *Journal of Physiology* 195, 215–243.
- Hsiao SS & Bensmaia S (2007) Coding of object shape and texture The Somatosensory Thalamus and Associated Pathways. In: Gardner EP & Kaas JH (Eds.), *The Senses a Comprehensive Reference*, Vol. 6, Somatosensation, pp. 117-141.
- Hyvärinen J & Poranen A (1978) Movement-sensitive and direction and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. *J Physiol* 283:523–37.
- Ito M, Westheimer G, Gilbert CD (1998) Attention and Perceptual Learning Modulate Contextual Influences on Visual Perception. *Neuron* 20(6):1191–7.
- Iwamura Y & Tanaka M (1978) Postcentral neurons in hand region of area 2: their possible role in the form discrimination of tactile objects. *Brain Res* 150, 662–666.
- Johansson RS & Birznieks I (2004) First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat Neurosci* 7(2):170-7.
- Johansson RS & Flanagan JR (2009) Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci* 10(5):345-59.
- Johnson KO (2000) Neural Coding. *Neuron* 26(3):563-6.
- Johnson KO (2001) The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol* 11:455-61.
- Johnson KO & Hsiao SS (1992) Neural Mechanisms of Tactual form and Texture Perception. *Annual Review of Neuroscience* 15(1):227-50.
- Jones EG (1975) Lamination and differential distribution of thalamic afferents within the sensory-motor complex of the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 160:167–203.

- Jones EG, Burton H, Porter R (1975) Commissural and cortico-cortical “columns” in the somatic sensory cortex of primates. *Science* 190, 572–574.
- Kaas JH (1983) What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex. *Physiol Rev* 63(1):206–31.
- Kaas JH (2007) The Somatosensory Thalamus and Associated Pathways. In: Gardner EP & Kaas JH (Eds.), *The Senses a Comprehensive Reference*, Vol. 6, Somatosensation. Amsterdam, Boston: Academic Press pp. 117-141.
- Kaas JH (2013) Primate S1 cortex. *Scholarpedia*, 8(6):8238.
- Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM (1979) Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 204: 521- 3.
- Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Dykes RW, Merzenich MM (1984) The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J Comp Neurol* 226:111-40.
- Kahle W et al. (2003) *Atlas de Anatomía. Sistema nervioso y órganos de los sentidos*. 7ª Ed. España: Ediciones Omega.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2012) *Principles of Neural Science*. 5th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 1760 p.
- Kehoe EJ (2008). Discrimination and generalization. In J. Byrne (Editor-in-Chief) & R. Menzel (Vol. Ed.), *Learning and memory: A comprehensive reference*. Vol. 1: Learning theory and behavior (pp. 123-149). Amsterdam: Elsevier.
- Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M (1995) A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 15(5 Pt 2):3821–39.
- Krubitzer L, Huffman KJ, Disbrow E, and Recanzone G (2004) Organization of area 3a in macaque monkeys: contributions to the cortical phenotype. *J. Comp. Neurol* 471, 97–111.
- LaMotte RH & Mountcastle VB (1975) Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. *J Neurophysiol* 38(3):539–59.
- Lee SM, Friedberg MH & Ebner FF (1994) The role of GABA-mediated inhibition in the rat ventral posterior medial thalamus. II. Differential effects of GABAA and GABAB receptor antagonists on responses of VPM neurons. *J Neurophysiol* 71, 1716-1726.
- Lehky SR, Maunsell JH (1996) No binocular rivalry in the LGN of alert macaque monkeys. *Vision Res* 36:1225–34.
- Lemus L, et al. (2007) Neural correlates of a postponed decision report. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:17174–17179.
- Lemus L, Hernández A, Luna R, Zainos A & Romo R (2010) Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? *Neuron* 67(2):335-48.
- Leopold DA, Logothetis NK (1999) Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn Sci* 3(7):254-64.
- Liu XB, Honda CN, Jones EG (1995) Distribution of four types of synapse on physiologically identified relay neurons in the ventral posterior thalamic nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol* 352:69–91.

- Lumer ED, Friston KJ, Rees G (1998) Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain. *Science*; 280(5371):1930-4.
- Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R (2005) Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 8:1210-9.
- Machens CK, Romo R, Brody CD (2005) Flexible Control of Mutual Inhibition: A Neural Model of Two-Interval Discrimination. *Science* 307(5712):1121-4.
- Mackevicius EL, Best MD, Saal HP, Bensmaia SJ (2012) Millisecond precision spike timing shapes tactile perception. *J Neurosci* 32(44):15309–17.
- Maier A, Wilke M, Aura C, Zhu C, Ye FQ, Leopold DA (2008) Divergence of fMRI and neural signals in V1 during perceptual suppression in the awake monkey. *Nat Neurosci* 11(10):1193–200.
- Matelli M, Luppino G, Fogassi L, Rizzolatti G (1989) Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 280(3):468-88.
- McAlonan K, Cavanaugh J & Wurtz RH (2008) Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature* 456: 391–394.
- Merzenich MM, Kaas JH, Sur M, Lin CS (1978) Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in “SI” in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 1;181(1):41–73.
- Mesulam MM (1998) From sensation to cognition. *Brain* 121(6):1013-52.
- Mountcastle, VB (1957) Modality and topographic properties of single neurons in cat’s somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20, 408–434.
- Mountcastle VB (1999) *Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex*. First edition. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 512 p.
- Mountcastle VB (2005) *The Sensory Hand: Neural Mechanisms of Somatic Sensation*. Harvard: University Press, 648 p.
- Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvärinen J (1969) Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol* 32(3):452-84.
- 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: 3032-3044.
- Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ and Kaas JH (1980) Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology* 192: 611–643.
- Neter J, Wasserman W, & Kutner M (1983) *Applied Linear Regression Models*. Homewood, IL: Richard D. Irwin, Inc.
- Newsome WT, Britten KH & Movshon JA (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341:52-54.
- Ochoa J & Torebjörk E (1983) Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. *J Physiol* 342:633–54.

- O'Connor DH, Fukui MM, Pinsk MA, Kastner S (2002) Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 5:1203–1209.
- Parker AJ & Newsome WT (1998) Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21:227-77.
- Pei Y-C, Hsiao SS, Craig JC, Bensmaia SJ (2010) Shape invariant coding of motion direction in somatosensory cortex. *PLoS* 8(2):e1000305.
- Poggio GF & Mountcastle VB (1963) The Functional Properties of Ventrobasal Thalamic Neurons Studied in Unanesthetized Monkeys. *Journal of Neurophysiology* 26(5):775-806.
- Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP & Mishkin M (1987) Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* 237:417–19.
- Poranen A & Hyvärinen J (1982) Effects of attention on multiunit responses to vibration in the somatosensory regions of the monkey's brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 53, 525–537.
- Poulet JFA, Fernandez LMJ, Crochet S, Petersen CCH (2012) Thalamic control of cortical states. *Nature Neuroscience* 15(3):370-2.
- 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.
- Press W, Teukolsky SA, Vettering WT, Fannery BP (1992) *Numerical Recipes in C*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press.
- Purves D (2008) *Principles of cognitive neuroscience*. Sinauer Associates.
- Randolph M & Semmes J (1974) Behavioral consequences of selective subtotal ablations in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta*. *Brain Research* 70:55–70.
- Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R, Bialek W (1999) *Spikes: Exploring the Neural Code*. Cambridge, Mass., London: A Bradford Book; p. 2-13.
- Roediger HL, Zaromb FM, Goode MK (2008) A Typology of Memory Terms. In Byrne JH, editor. *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. Vol. 1: Learning theory and behavior (p. 11–24). Oxford: Academic Press.
- Romo R & Salinas E (2001) Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu Rev Neurosci* 24:107–37.
- Romo R & Salinas E (2003) Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci* 4:203.
- 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, Hernández A, Salinas E (1998) Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392: 387-390.

- Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L (1999) Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399:470-3.
- 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* 5:1217-25.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E (2003) Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* 38:649-57 .
- Romo R, Hernández A, Zainos A (2004) Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* 41:165-73.
- Romo R, Hernández A, Lemus L, Luna R, Zainos A, Nácher V, Álvarez M, Vázquez Y, Cordero S, Camarillo L (2009) Neural codes for perceptual decisions. In: Ribak C, Arámburo de la Hoz C, Jones EG, Larriva-Sahd J, Swanson LW (Eds.), *From Development to Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. New York: Oxford University Press; p. 265-296.
- Saalmann YB, Kastner S (2011) Cognitive and Perceptual Functions of the Visual Thalamus. *Neuron* 71(2):209-23.
- Sakai ST, Inase M, Tanji J (2002) The relationship between MI and SMA afferents and cerebellar and pallidal efferents in the macaque monkey. *Somatosens Mot Res* 19(2):139-48.
- Salinas E, Hernández A, Zainos A, Romo R (2000) Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci* 20:5503-15.
- Schacter DL, Gilbert DT, Wegner DM (2010) *Psychology*. Second Edition. New York, NY: Worth Publishers; p. 800.
- Schmahmann JD, Pandya DN (1990) Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol* 8;295(2):299-326.
- Seki K, Perlmuter SI, Fetz EE (2003) Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nat Neurosci* 6(12):1309-16.
- Sherman SM, Koch C (1986) The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res* 63:1-20.
- Sherman SM & Guillery RW (2006) *Exploring the Thalamus and its Role in Cortical Function*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Siegel S, Castellan NJ (1988) *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. New York: McGraw-Hill.
- Sinclair RJ & Burton H (1993) Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (*Macaca mulatta*) during active touch of gratings. *Journal of Neurophysiology* 70:331-50.
- Sirotin YB & Das A (2009) Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature* 457(7228):475-9.
- Sosnik R, Haidarliu S & Ahissar E (2001) Temporal frequency of whisker movement. I. Representations in brain stem and thalamus. *J Neurophysiol* 86, 339-353.

- Stevens SS (1957) On the psychophysical law. *Physiol Rev* 64:153-181.
- Sur M, Nelson RJ, Kaas JH (1982) Representations of the body surface in cortical areas 3b and 1 of squirrel monkeys: comparisons with other primates. *J Comp Neurol* 211(2):177-92.
- 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. *Journal of Neurophysiology* 31:301-334.
- Tanji J & Wise SP (1981) Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanesthetized monkey. *J Neurophysiol* 45(3):467-81.
- Tremblay N, Bushnell MC, Duncan GH (1993) Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. II. Response to air-puff stimulation during discrimination and attention tasks. *Journal of Neurophysiology* 69(3):753-63.
- Vallbo AB, Johansson RS (1984) Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensations. *Hum Neurobiol* 3: 3-14.
- Vogt BA & Pandya DN (1978) Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1 and 2) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 177(2):179-91.
- Voigt BC, Brecht M, Houweling AR (2008) Behavioral detectability of single-cell stimulation in the ventral posterior medial nucleus of the thalamus. *J Neurosci* 28(47):12362-7.
- Wang X, Hirsch JA, Sommer FT (2010) Recoding of Sensory Information across the Retinthalamic Synapse. *J Neurosci* 30(41):13567-77.
- Werner G & Mountcastle VB (1965) Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus response relations, Weber functions, and information transmission. *J Neurophysiol* 28: 45997.
- Whitsel BL, Kelly EF, Xu M, Tommerdahl M, Quibrera M (2001) Frequency-dependent response of SI RA-class neurons to vibrotactile stimulation of the receptive field. *Somatosens Mot Res* 18(4):263-85.
- Witham CL & Baker SN (2011) Modulation and transmission of peripheral inputs in monkey cuneate and external cuneate nuclei. *J Neurophysiol* 106(5):2764-75.
- Wilke M, Mueller KM, Leopold DA (2009) Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:9465-9470.
- Wróbel A, Bekisz M, Kublik E, Waleszczyk W (1994) 20 Hz bursting beta activity in the cortico-thalamic system of visually attending cats. *Acta Neurobiol Exp* 54(2):95-107.
- Wunderlich K, Schneider KA, Kastner S (2005) Neural correlates of binocular rivalry in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 8: 1595-1602.
- Wurtz R & Sommer MA (2006) Single neurons and primate behavior. In Gazzaniga MS, Russell T, & Senior C. *Methods in Mind (Cognitive Neuroscience)*. Cambridge: MIT Press.
- Yen CT, Conley M & Jones EG (1985) Morphological and functional types of neurons in cat ventral posterior thalamic nucleus. *J Neurosci*, 51316-1344.