



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

**ACTIVIDAD NEURONAL DE LA CORTEZA CEREBRAL ASOCIADA A LA
PERCEPCION DE LOS ATRIBUTOS FISICOS DE LOS ESTIMULOS VIBRO-
TACTILES.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

JESUS MANUEL ALVAREZ LOPEZ

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. JUAN FERNANDEZ RUIZ

DEPTO. DE FISIOLÓGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.

MÉXICO, D.F., 8 ENERO 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.

Para Liz Janet
Renata Valentina
Jesús Manuel Jr.

A la memoria de mis abuelos

Agradezco:

A mi Papá Y Mamá por estar incondicionalmente a mi lado en estos 37 años de infancia.

A mis hermanos por sólo entender y no preguntar para que sirve.

A mis ti@s, prim@s, suegros, suegra, cuñados y familiares.

A mis compañeros y ex compañeros del labo, por los buenos momentos llenos de risas y de vez en cuando por discusiones constructivas: Toño Pyrux, Rochito moon, al tlacuache Nacher, el conejo Lemus, a Vic de Lafuente, a Lily- Julieta, al pollo-bollo, a Leydy Anaweky, a Janet, a Esteban, a la niñaisomerasa, a Tonatiu, a PP borrego, al Maestro Héctor, a chechenio Roman, a mi querida Verguriria , a Sergio Mendez por ser una pieza clave en el laboratorio, sin él no hubiera podido realizar tantos experimentos, a Natsushi, a Jerónimo, a los nenes.

A Rodrigo por enseñarnos a divertirnos como niños con sus visitas de cortesía al laboratorio.

A Francisco Pérez, Ana María Escalante, Juan Barbosa, Ivette Rosas de la unidad de computo.

A mis grandes amig@s tan queridos de la FI, que siempre están en mis pensamientos y buenos recuerdos, además siempre se tiene su apoyo incondicional.

A todas las personas que siempre me han apoyado y escuchado a lo largo de tantos años de doctorado.

Al Dr. José Bargas y Dr. Juan Fernández por ser parte de mi comité tutorial y estar al pendiente de mis avances académicos.

Al Instituto de Fisiología Celular de la UNAM por adoptarme y recibirme como parte de él.

Al CONACYT por haber financiado mi beca de posgrado.

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM.

Al CONACYT, DGAPA UNAM, al Instituto Médico Howard Hughes por proporcionarnos donativos para que ésta y otras investigaciones se puedan llevar a cabo.

A Ranulfo Romo por todas sus enseñanzas, por adoptarme en su laboratorio y hacerme parte de él, por brindarme una formación científica hombro con hombro, por ser una pieza clave en mi vida académica, además de ser un gran mentor y gran amigo, por enseñarme cómo se realiza la investigación de primer nivel, por confiar en mí más de 3 experimentos, por tantos momentos tan agradables y de stress al realizar experimentos a su lado, por enseñarme grandes cosas de la naturaleza del ser humano, por enseñarme "de qué se trata esto " que creo que apenas sé "de que se trata" y por todas esas tardes mez.....

Índice

1. Resumen.....	1
Abstract	2
2. Introducción	3
3. Antecedentes	4
3.1 Percepción.....	4
3.2 Percepción categórica	5
3.3 Psicofísica	5
3.4 Mecano-receptores y fibras aferentes.....	6
3.5 Vías ascendentes de la sensibilidad somática.....	8
3.6 Vía de la columna dorsal-lemniscal medial.....	9
3.7 Vía espinotalámica	10
3.8 Cortezas somatosensoriales.....	10
3.9 Organización columnar de la corteza somatosensorial	12
3.10 Cortezas premotoras.....	13
3.11 Tareas de categorización de estímulos vibrotáctiles	15
4. Planteamiento del problema	17
5. Hipótesis.....	17
6. Objetivos de estudio	18
7. Métodos	18
7.1 Tarea de categorización	18
7.2 Animales y entrenamiento.....	19
7.3 Procedimientos quirúrgicos	20
7.4 Registros extracelulares y adquisición de datos	20
8. Resultados	21
8.1 Psicofísica en humanos	21
8.2 Psicofísica en primates no humanos.....	23
8.3 Corteza somatosensorial primaria	25
9. Discusión	26
10. Conclusiones.....	28
11. Apéndice.....	30
12. Bibliografía	31
13 Artículo publicado	35

Índice de figuras

Figura 1. Ejemplo de un estímulo vibrotáctil senoidal que se utiliza en la tarea de categorización.	4
Figura 2. Receptores sensoriales de la piel.	7
Figura 3. Variaciones entre los receptores sensoriales somáticos de la piel respecto al tamaño del campo receptivo y a la tasa de adaptación.	8
Figura 4. Vías ascendentes de la sensibilidad somática.	9
Figura 5. Corte de la corteza S1 que muestra las cuatro regiones citoarquitectónicas de S1 (áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2) y su relación espacial con el área 4 de la corteza motora y con las áreas 5 y 7 de la corteza parietal posterior	11
Figura 6. Esquema de cómo viaja la información táctil desde el tálamo hasta la corteza S1, S2 y la corteza parietal posterior.....	12
Figura 7. Esquema de interconexiones entre la corteza cerebral y los mecanoreceptores para una tarea perceptual somatosensorial.....	15
Figura 8. Tarea de categorización de múltiples atributos.	19
Figura 9. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de frecuencia.	21
Figura 10. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de amplitud.	22
Figura 11. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de duraciones.	22
Figura 12. Curva psicométrica de frecuencia obtenida en trece días de entrenamiento.	23
Figura 13. Curva psicométrica de amplitud obtenida en trece días de entrenamiento.	24
Figura 14. Curva psicométrica de duraciones obtenida en trece días de entrenamiento.	24

1. Resumen.

Para comprender los mecanismos de la percepción categórica, es necesario entender cómo las neuronas de las cortezas sensoriales primarias codifican las características relevantes de los estímulos que dan origen a esta percepción. En el laboratorio del Dr. Ranulfo Romo se ha estudiado este problema, utilizando estímulos mecánicos vibrotáctiles, que consisten en ondas senoidales con tres propiedades o atributos físicos: frecuencia, amplitud y duración. Sin embargo, se desconoce si cada atributo físico del estímulo vibrotáctil participa de manera importante e independiente, durante la percepción categórica en primates no humanos. En el presente trabajo se diseñó una tarea nueva de categorización de múltiples atributos, que permitió identificar de manera particular, la contribución de cada propiedad física del estímulo vibrotáctil. Empleando dos monos Rhesus, se registró la actividad neuronal en la corteza somatosensorial primaria (S1) mientras ejecutaban la tarea de categorización de múltiples atributos. Los resultados mostraron en S1 la presencia de una organización jerárquica, que va desde una población de neuronas que codificaron la frecuencia, la amplitud y la duración, a una población de neuronas que respondió selectivamente a un solo atributo del estímulo vibrotáctil. La codificación de estos atributos sensoriales en S1 podría servir para la construcción de redes en áreas centrales que dan lugar al proceso de la percepción categórica.

Abstract

To understand the mechanisms of perceptual categorization, it is important to study how the neurons of the primary sensory cortices encode the relevant characteristics of the stimuli that give rise to perception. This problem has been studied in the laboratory of Dr. Ranulfo Romo using mechanical vibrotactile stimuli which are sinusoidal waves that have three properties or physical features: frequency, amplitude and duration. However, it is unknown how each physical feature of the vibrotactile stimulus is involved in perceptual categorization. In this thesis a new categorization task of multiple stimulus features was designed in order to identify the contribution of each physical property of the vibrotactile stimulus. Two Rhesus monkeys were trained to categorize one stimulus feature only: frequency, amplitude and duration and the neuronal activity was recorded in the primary somatosensory cortex (S1) while the monkey performed the task. The results suggest a hierarchical encoding scheme in S1: from a population of neurons that encoded the frequency, the amplitude and duration, to a population of neurons that encode selectively a single sensory feature of vibrotactile stimulus. The encoding of these sensory features in S1 could serve to build networks in central areas which result in perceptual categorization process.

2. Introducción.

En neurociencias se utilizan varios métodos para estudiar el sistema nervioso. Por ejemplo, la neurofisiología es la rama de la fisiología, que permite observar y registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales, en tanto, la psicofísica permite medir la capacidad perceptiva de un sujeto respecto a un estímulo sensorial externo. Combinando ambas metodologías se han identificado: 1) las poblaciones de neuronas que son responsables de la representación interna de los atributos físicos de un estímulo sensorial; 2) los mecanismos que imponen los límites de la capacidad perceptiva; y 3) las poblaciones de neuronas que originan la toma de decisiones a partir de la evaluación de la información sensorial (Romo y Salinas, 2003; Romo et al, 2004).

El estudio de los procesos mencionados, puede realizarse a partir de cualquier modalidad sensorial. Sin embargo, la relativa simplicidad del sistema somatosensorial, permite la obtención de resultados relevantes (Mountcastle, 2005; Romo et al. 2012). Por ejemplo, Romo y colaboradores usando una tarea de discriminación de estímulos somestésicos, describieron en primates no humanos los procesos involucrados en la percepción de la frecuencia de estímulos vibrotáctiles (la frecuencia corresponde al número de vibraciones por segundo) (Figura 1). Esta tarea consiste en discriminar dos estímulos vibrotáctiles de diferente frecuencia.

El trabajo de Romo y colaboradores ha revelado la contribución de las áreas corticales somestésicas, de asociación y motoras, durante los procesos neuronales asociados con la representación de la frecuencia del estímulo vibrotáctil, su retención en la memoria de trabajo y la toma de decisiones. (Romo y Salinas, 2001; Romo y Salinas, 2003; Romo et al, 2004). Sin embargo, el estímulo vibrotáctil además de la frecuencia cuenta con otros dos atributos físicos: la amplitud y la duración (Figura 1) que podrían estar participando en el proceso perceptual.

En la vida diaria, un estímulo percibido por el sentido del tacto involucra diferentes variables físicas: presión, velocidad, temperatura, amplitud y tiempo de estimulación. Para poder comprender cómo se genera la percepción de un estímulo táctil complejo, es importante saber cómo se representan por separado los atributos físicos de éste estímulo. En un estímulo vibrotáctil, la frecuencia, la amplitud y la duración se pueden separar y estudiar de manera independiente. Estos atributos generan percepciones claramente distinguibles, que no han sido estudiadas hasta ahora.

El trabajo que se presenta en esta tesis, buscó revelar los procesos neuronales que participan en la percepción de la amplitud, la frecuencia y la duración de un estímulo vibrotáctil (Figura 1), así como la relación que guardan estos procesos con la conducta de los animales, durante la categorización de estos parámetros físicos en la corteza somatosensorial primaria (S1).

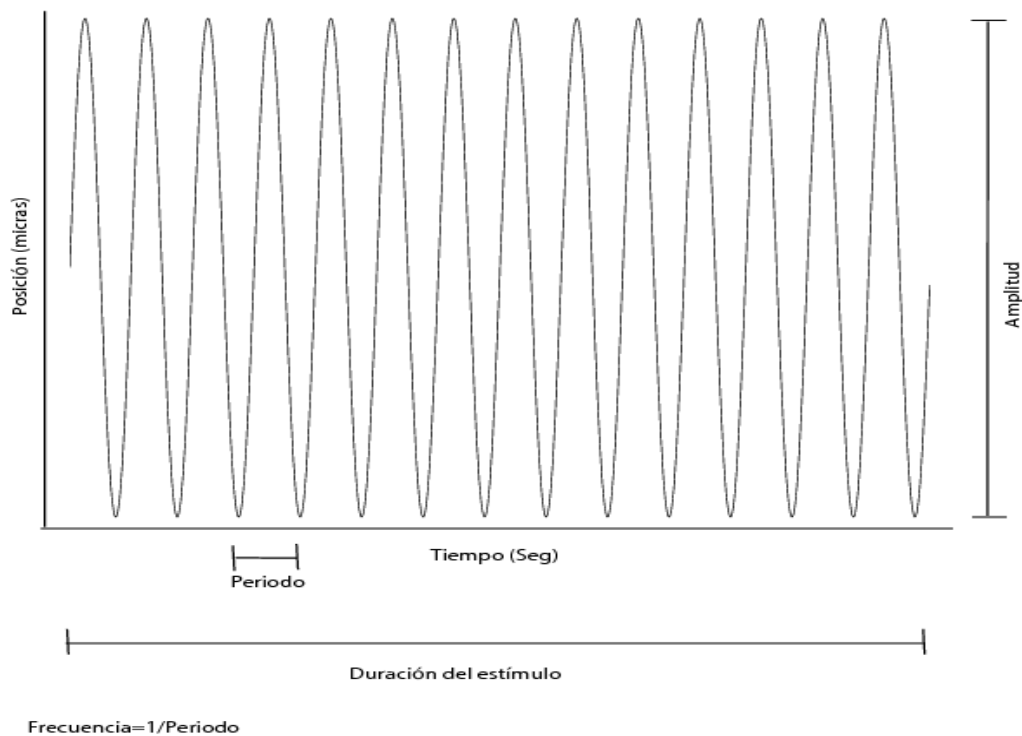


Figura 1. Ejemplo de un estímulo vibrotáctil senoidal que se utiliza en la tarea de categorización. En la imagen se pueden observar los atributos que se modificaron en el trabajo experimental de esta tesis. Cada uno de los atributos del estímulo (frecuencia, amplitud y duración) se pueden manipular durante los experimentos de manera precisa.

3. Antecedentes.

3.1 Percepción.

La percepción de un estímulo sensorial, es importante para la supervivencia de cualquier animal o humano, porque permite obtener de los estímulos tanta información como sea posible, ya sea para caracterizar el medio en el que se encuentra o para conocer situaciones muy específicas de su entorno. El primer paso para la percepción consiste en la transformación de diferentes tipos de energía (luminosa, mecánica, química) a una señal eléctrica, que nuestro sistema nervioso es capaz de procesar: el potencial de acción. Los encargados de dicha transformación son los diferentes órganos sensoriales localizados en la piel, el oído, el ojo, la nariz, la lengua.

Las neuronas se encargan de propagar el potencial de acción y es a través de esta señal que la información recopilada por los sentidos es procesada, y da lugar a una sensación y percepción de un estímulo.

Uno de los primeros investigadores en estudiar los mecanismos fisiológicos asociados a los procesos perceptuales fue E. D Adrian, quién realizó registros extracelulares de las aferentes sensoriales que inervan la piel de la rana, (Adrian, 1926; Adrian y Zotterman, 1926; Adrian, 1936). Adrian y colaboradores estudiaron los potenciales de acción que fueron considerados como los encargados de representar la información de los estímulos sensoriales (Adrian y Matthews, 1934). Inmediatamente surgió la pregunta, acerca de cuáles eran los mecanismos encargados de representar la información sensorial.

3.2 Percepción Categórica.

La percepción categórica es la experiencia que surge al asignar un valor fijo a un estímulo sensorial, dentro de un continuo de estimulación; es decir, el sujeto tiene que asignar una identificación o categoría a los estímulos que se encuentran dentro del continuo de estimulación (Harnad, 1987). Dentro de una región particular del continuo, las percepciones son agrupadas como una identidad, con un cambio brusco de la percepción en la región del continuo donde hay cambio de identidad. La percepción categórica es inducida por el aprendizaje (Harnad, 1987), y fue estudiada inicialmente a partir de la percepción de la voz y la percepción del color (Harnad, 1987; Lori, 2006). Sin embargo, la percepción categórica es muy general, y está relacionada en cómo las redes neurales en el cerebro detectan las características que permiten ordenar las cosas que están en el mundo, en grupos o categorías separadas.

El fenómeno de percepción categórica puede ser visto como una conversión de una señal analógica a una señal digital, la cual transforma o recodifica variaciones físicas de una región continua a eventos discretos, llamados clases o categorías (Harnad, 1987).

3.3 Psicofísica.

Con frecuencia la medición de la experiencia sensorial se ha vinculado con temas filosóficos. En el siglo VI (A. C.) los filósofos griegos creían que el alma o psique tenía un origen divino y que gobernaba la vida de los seres vivos. Dado este carácter divino, el alma necesitaba purificarse por medio del conocimiento hasta alcanzar la sabiduría. Hiparco en el año 150 (A.C.) estableció un método que consta de seis categorías para medir el brillo de las estrellas; esta técnica fue utilizada por los astrónomos hasta finales del siglo XVIII.

Para los filósofos pitagóricos, la psique era la causa de la armonía del cuerpo y de las cosas materiales. Para ellos, la armonía tenía naturaleza matemática, y por lo tanto, podía expresarse por medio de relaciones numéricas cualquier tipo de realidad.

En 1834 el fisiólogo alemán Ernst Heinrich Weber aplicó el método experimental para medir los límites de sensibilidad de los órganos sensoriales. Definió la “diferencia apenas perceptible” (en inglés “Just noticeable differences”) también conocido como limen o umbral diferencial por sus siglas en inglés (Differential limen ó DL), como la menor diferencia perceptible entre dos sensaciones y consideró que a pesar de que la medición del estímulo no era equivalente a la medición de la sensación real, se podrían aplicar leyes a la percepción de la misma forma que se aplicaban a los fenómenos físicos. El umbral diferencial se calcula mediante la curva psicométrica, la cual es construida con base en las respuestas emitidas por el sujeto y se realiza un ajuste logístico a todas las respuestas registradas, de tal manera que se calculan los valores correspondientes del 75% y del 25 % de desempeño y con ellos se calculado el umbral diferencial.

La psicofísica es un área de la psicología que permite medir la capacidad perceptiva de un sujeto, cuantifica la relación existente entre los parámetros físicos de los estímulos y las experiencias perceptuales evocadas por dichos estímulos (Fechner 1860). En la actualidad, los métodos psicofísicos son ocupados en el área de neurociencias, para correlacionar los eventos neurofisiológicos con las experiencias perceptuales.

Mediante el conocimiento de la psicofísica se han diseñado tareas cuyos estímulos contienen parámetros físicos bien controlados y basados en un contexto definido, que regula la información sensorial por parte de los sujetos experimentales, mediante tareas de detección (de Lafuente y Romo, 2005, 2006), categorización (Alvarez et al., 2015; Romo et al., 1996, 1997) y discriminación (Hernandez et al., 1997, 2000; Romo y Salinas, 2003; Luna et al., 2005).

3.4 Mecano-receptores y fibras aferentes.

La piel de los mamíferos es de varios tipos. El dorso y las palmas de las manos de los primates no humanos y humanos, son ejemplos de piel hirsuta y lampiña o glabra (sin pelo), respectivamente. La piel posee una capa externa (la epidermis) y una capa interna (la dermis). La piel lleva a cabo una función protectora ya que impide la evaporación de los líquidos corporales en el medio ambiente en el que vivimos. Sin embargo, la piel nos proporciona el contacto más directo con el mundo que nos rodea; es el órgano sensorial más grande que poseemos (Bear et al., 1998). La piel en la región de los dedos contiene la mayor densidad de mecano-receptores, y es lo

suficientemente sensible como para que pueda percibir un punto en relieve que solo mide 0.006 mm de altura por 0.04 mm de ancho. En comparación, la altura de un punto de braille, por ejemplo, es 167 veces mayor.

En la figura 2 se muestran los mecano-receptores de la piel humana. La mayor parte de éstos fueron nombrados en referencia a los histólogos alemanes e italianos del siglo XIX que los descubrieron. El receptor de mayor tamaño es el corpúsculo de Pacini, que se extiende profundamente en la dermis y puede medir 2 mm de longitud y casi 1 mm de diámetro. Las terminaciones de Ruffini, idénticas en la piel hirsuta y glabra parecen pequeños corpúsculos de Pacini. Los corpúsculos de Meissner tienen aproximadamente la décima parte del tamaño de los corpúsculos de Pacini y se localizan en los bordes de la piel glabra (en las partes elevadas de las puntas de los dedos). Los receptores de Merkel, localizados dentro de la epidermis, constan de una terminal nerviosa y de una célula epitelial no neural aplanada (Figura 2).

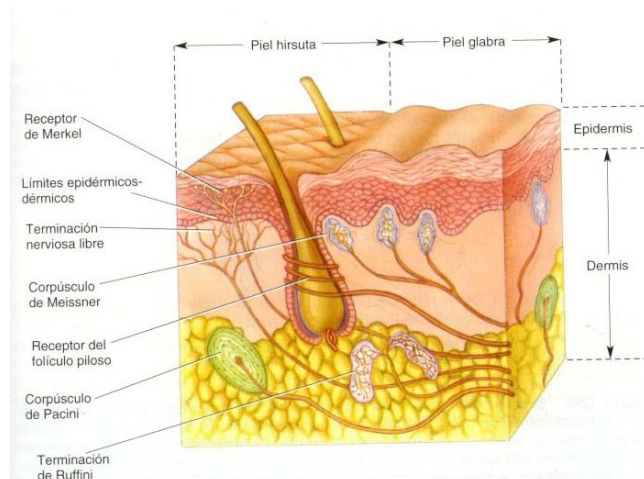


Figura 2. Receptores sensoriales de la piel. La piel hirsuta y la glabra presentan una serie de receptores sensoriales dentro de las capas dérmica y epidérmica.

Los receptores cutáneos localizados en la piel traducen primariamente las energías de vibración, presión, pinchazo, golpe, dolor y temperatura y los folículos pilosos traducen la tracción e inclinación de un estímulo mecánico. Estos mecano-receptores están inervados por aferentes primarias que transmiten la información al sistema nervioso central de los estímulos mecánicos aplicados en sus campos receptores. El neurocientífico sueco Ake Vallbo y sus colaboradores desarrollaron métodos para el registro de los axones sensoriales del nervio del brazo del humano, de modo que pudieron determinar simultáneamente la sensibilidad de las aferentes primarias que inervan a los mecano-receptores de la mano y evaluar las percepciones producidas por diversos estímulos mecánicos.

Mediante una punta de prueba de aproximadamente 2mm de ancho con borde romo y aplicando una presión sostenida, se pudo cartografiar el campo receptor de un mecano-receptor individual.

Los corpúsculos de Meissner y los receptores de Merkel presentan pequeños campos receptivos cuyo diámetro es de sólo algunos milímetros, mientras que los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini poseen campos receptivos extensos que pueden abarcar todo un dedo o la mitad de la palma de la mano. Los mecano-receptores también poseen una dinámica distinta cuando responden a estímulos táctiles de larga duración. Si se presiona la punta de prueba contra la piel dentro del campo receptivo, los corpúsculos de Meissner y los corpúsculos de Pacini responden rápidamente al principio, pero después interrumpen sus descargas aún cuando el estímulo continúe. Estos receptores son llamados de adaptación rápida (AR).

Otros mecano-receptores, (los receptores de Merkel y las terminaciones de Ruffini) son de adaptación lenta (AL) y generan una respuesta más persistente durante la duración del estímulo. La figura 3 resume el tamaño del campo receptor y la tasa de adaptación de cuatro mecano-receptores de la piel humana. En la piel del primate existen tres tipos de fibras aferentes primarias que inervan a los mecano-receptores (Darian-Smith, 1984). Estas son clasificadas de acuerdo al tipo del órgano receptor al cual están ligadas y son reconocidas por su respuesta en estado estable a una ligera presión mecánica sobre su campo receptor (Talbot et al., 1968). Estos canales periféricos mantienen su segregación a nivel del núcleo de la columna dorsal, del complejo ventrobasal del tálamo y dentro de SI.

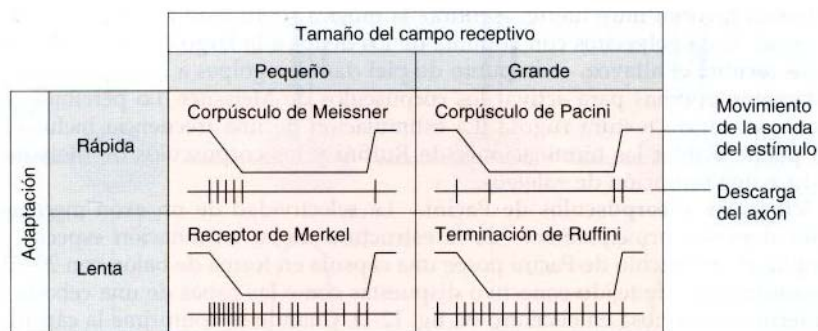


Figura. 3 Variaciones entre los receptores sensoriales somáticos de la piel respecto al tamaño del campo receptivo y a la tasa de adaptación (Adaptada de Vallbo y Johansson, 1984)

3.5 Vías ascendentes de la sensibilidad somática.

Las señales sensoriales somáticas pueden tomar dos caminos principales en la médula espinal y de ahí hasta los niveles superiores del sistema nervioso central. Estas vías son: a) la *vía de la columna dorsal-lemniscal medial* que transmite la información sobre el tacto y la vibración procedente de la piel, así como las señales propioceptivas procedentes de las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, y b) la *vía espinotalámica* que transmite principalmente la información sobre el dolor y la temperatura procedente de la piel. La figura 4 muestra los principales componentes de estas dos vías, a medida que recorren el camino desde las aferencias (las raíces dorsales) hasta la corteza cerebral. Debido a que en este trabajo de tesis solo está involucrada la percepción táctil, sólo se describirá a detalle la vía de la columna dorsal-lemniscal medial.

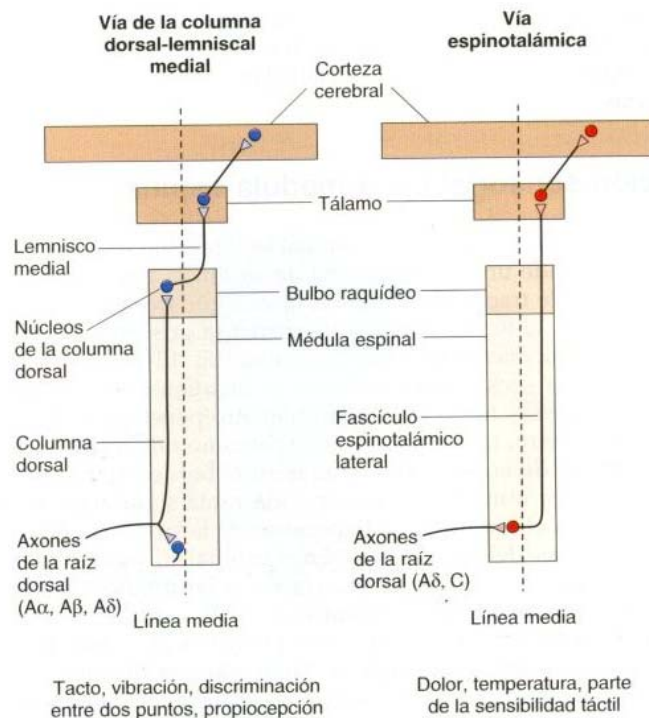


Figura 4. Se muestran las dos principales vías ascendentes de la sensibilidad somática

3.6 Vía de la columna dorsal-lemniscal medial.

Las columnas dorsales transmiten información sobre la sensibilidad táctil y la propiocepción de las extremidades. Están formadas por axones sensoriales primarios, así como por axones de segundo orden procedentes de las neuronas de la sustancia gris espinal. Los axones procedentes de las columnas dorsales terminan y efectúan sinapsis dentro de los *núcleos de la columna dorsal*, en el borde entre la médula espinal y el bulbo raquídeo. En este punto la información todavía está representada

ipsilateralmente. Los axones de las células de los núcleos de la columna dorsal forman un arco hacia el bulbo raquídeo ventral y medial, y se decúsan. Los axones de los núcleos de la columna dorsal ascienden dentro de un tracto visible de sustancia blanca denominado *lemnisco medio*, que forma una curva hacia arriba a través del tallo cerebral. El lemnisco medio asciende por el bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo, y sus axones efectúan sinapsis en las neuronas del *núcleo ventral posterior del tálamo (VPL)*. Cabe mencionar que ninguna vía sensorial llega directamente a la corteza cerebral sin efectuar primero una sinapsis en el tálamo (a excepción de la información olfatoria). Las neuronas talámicas del núcleo VPL se proyectan a regiones específicas de las *cortezas S1 y somatosensorial secundaria (S2)*. Se ha demostrado que la información sensorial se transfiere de manera simple, sin modificación alguna, a través de los núcleos del tallo cerebral y el tálamo, en su recorrido hasta la corteza, teniendo lugar el procesamiento sólo en la corteza (Kaas y Collins, 2001).

Un aspecto importante de mencionar es que todas las aferentes primarias que llegan hasta la corteza S1 a través de la vía dorsal lemniscal y la vía espinotalámica muestran una distribución somatotópica, por lo que la representación corporal es muy precisa (Kaas et al., 1984; Kaas y Collins, 2001)

3.7 Vía espinotalámica.

La vía espinotalámica transmite información sobre el dolor, la temperatura y parte de la sensibilidad táctil desde la médula hasta el tálamo y la corteza. Aunque no se describirá a detalle esta vía, es importante mencionar que cada submodalidad somatosensorial cuenta con su propio tracto o vía aferente, las cuales transportan las señales neuronales con alta fidelidad hasta la corteza S1, sin converger o mezclarse en el camino (Mountcastle, 2005; Poggio y Mountcastle, 1963).

3.8 Cortezas somatosensoriales.

Al igual que ocurre con todos los demás sistemas sensoriales, el procesamiento de información, se produce en la corteza cerebral. La corteza relacionada con el sistema sensorial somático se localiza en el lóbulo parietal. La corteza S1 es fácil de identificar en el ser humano porque ocupa una banda cortical superficial llamada circunvolución postcentral (justo detrás del surco central). Desde el punto de vista estructural, S1 se subdivide en cuatro áreas corticales diferentes (las áreas de Brodman 3a, 3b, 1 y 2) mostradas en la figura 5, que se localizan desde el surco central hacia una dirección caudal.

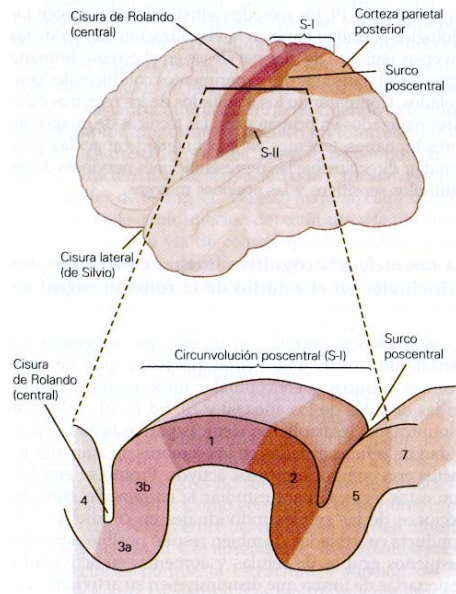


Figura 5. Un corte muestra las cuatro regiones citoarquitectónicas diferentes de S1 (áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2) y su relación espacial con el área 4 de la corteza motora y con las áreas 5 y 7 de la corteza parietal posterior.

La corteza S1 está organizada mediante un mapa sensitivo del hemisferio contralateral del sujeto, el cual, al igual que en la médula espinal, tallo cerebral y los núcleos tálamicos, también se organiza de forma somatotópica (Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b; Sur et al., 1978). También existe la corteza S2 la cual se extiende lateral a S1 y puede ser expuesta contigua a la corteza auditiva, en la parte inferior del lóbulo parietal. Por último, la corteza parietal posterior, que consta de las áreas 5, 7a y 7b, se localiza posterior a S1.

S1 es la corteza sensorial somática primaria porque; a) recibe densas aferencias del núcleo VPL del tálamo (Vázquez Y et al., 2012); b) sus neuronas son sensibles a los estímulos somatosensoriales (pero no a los estímulos de otras modalidades sensoriales; Lemus et al., 2010); c) las lesiones de S1 afectan la sensibilidad somática (Zainos et al., 1997), y d) si se estimula eléctricamente, se pueden evocar experiencias sensoriales somáticas (Romo et al 1998, 2000). La mayor parte de las aferencias del VPL finalizan en las áreas 3a y 3b, y a su vez estas áreas proyectan hasta las áreas 1 y 2, y también hacia S2 y las áreas 5 y 7b de la parietal posterior (Hyvarinen, 1982) La figura 6 muestra las conexiones hacia las áreas del lóbulo parietal. Las conexiones dentro de la corteza casi siempre son bidireccionales, de modo que los axones también regresan hasta las áreas 3a y 3b. Se han descrito otras vías de asociación cortical, las cuales unen las áreas corticales. Por ejemplo, las eferencias de S2, 5 y 7b se proyectan a las cortezas motora y premotora, áreas 4 y 6 respectivamente (Felleman & Van Essen, 1991; Iwamura et al., 1994).

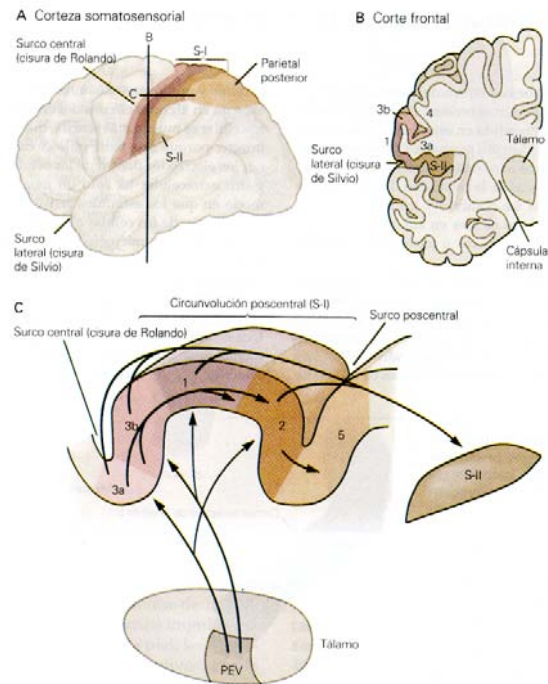


Figura 6. Esquema de cómo viaja la información táctil desde el tálamo hasta la corteza somatosensorial primaria, la corteza somatosensorial secundaria y la corteza parietal posterior.

Las diferentes regiones de S1 desempeñan distintas funciones. El área 3b participa principalmente en la definición de la textura, tamaño y forma de los objetos.

Su proyección hasta el área 1 envía información sobre la textura, mientras que su proyección hasta el área 2 transporta información sobre el tamaño y la forma. Las pequeñas lesiones de las áreas 1 y 2 producen diferencias predecibles de la discriminación de la textura, tamaño y forma (Jones y Powell, 1969a; Jones y Powell, 1969b; Powell y Mountcastle, 1959a).

3.9 Organización columnar de la corteza somatosensorial.

La primera referencia a unidades de organización vertical de la corteza cerebral la hace Llorente de Nó (1938 y 1949), quien describe “cilindros” funcionalmente dispuestos en torno a elementos tanto aferentes como eferentes, caracterizados por un patrón de conexiones internas. A estos cilindros el autor los considera como unidades “elementales de procesamiento” de la corteza cerebral. El término *columna*, fue utilizado originalmente por Von Economo y Koskinas en 1925, en la descripción de la organización histológica del giro temporal superior de sujetos humanos, donde la presencia de organizaciones verticales de células nerviosas parece muy obvia, especialmente cuando se utilizan tinciones de Nissl.

Por otra parte la propuesta formal de organización columnar de la corteza cerebral, lo que ha sido llamado la hipótesis columnar, fue formulada por Mountcastle (Mountcastle, 1997; Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b), basado en sus trabajos experimentales en que utilizó la penetración de electrodos en sentido perpendicular a la superficie de la corteza somatosensorial de gatos y monos. Este procedimiento le permitió identificar series verticales de neuronas a lo largo del recorrido del electrodo, las cuales responden al mismo estímulo. De esta manera, describieron agrupamientos de células que forman columnas verticales, las cuales procesan en conjunto información procedente de la misma fuente de estímulo, es decir, poseen el mismo campo receptivo.

Una validación experimental de la hipótesis columnar se produjo con los trabajos de Hubel y Wiesel. Estos investigadores, utilizando la misma técnica de penetración de electrodos ortogonales a la superficie cortical, pero esta vez colocados en la corteza visual primaria de monos Rhesus. Ellos describieron grupos celulares que caracterizaron como columnas de dominancia ocular y columnas de orientación, definidas por las proyecciones aferentes procedentes del núcleo geniculado lateral del tálamo (Hubel y Wiesel, 1959, 1968).

3.10 Cortezas premotoras.

Una de las estructuras que integra las cortezas premotoras es la corteza premotora medial o área motora suplementaria, la cual se encuentra en el giro frontal superior, y se extiende hasta la cara medial en cada uno de los hemisferios cerebrales (anterior a la corteza motora primaria, M1), extendiéndose desde el banco dorsal del surco del cíngulo hasta el borde lateral (5 a 7 milímetros) a partir de la línea media. El área motora suplementaria se ha dividido en dos regiones a partir de criterios anatómicos y funcionales: La parte más anterior se denomina pre-área motora suplementaria (pre-AMS) y la parte más posterior se conoce como área motora suplementaria propia (AMS propia).

Esta última se encuentra justo en la parte anterior de la corteza motora primaria (Matelli et al. 1991; Galea, MP y Darian-Smith, 1994 ;Luppino et al, 1991; Matsuzaka et al.,1992; Rizzolatti et al., 1996).

Los estudios en primates, reportan neuronas del AMS que tienen cambios en su actividad durante la ejecución y planeación de movimientos que deben realizarse en una secuencia particular. Se reporta que estas respuestas no se presentan cuando el animal realiza la misma tarea, pero guiados con estímulos visuales (Mushiake et al., 1991, Tanji y Shima., 1994).

También se han descrito neuronas que sólo responden después de realizar un movimiento particular y antes de la ejecución de otro movimiento específico, dentro de una tarea de movimientos múltiples (Halsband et al., 1994; Tanji y Shima., 1994).

Las neuronas del AMS responden a estímulos sensoriales externos de múltiples modalidades sensoriales (tacto, audición y visión) que se utilizan como estímulos iniciadores para un movimiento (Kurata y Tanji 1985; Romo y Schultz, 1987, 1992). Las respuestas de estas neuronas están asociadas con estímulos sensoriales, ya que aparecen sólo si el animal las utiliza para iniciar un movimiento; las neuronas no responden cuando los estímulos sensoriales son presentados de manera aislada, sin relación con una tarea motora (Tanji y Kurata., 1985). Estos descubrimientos sugieren que las neuronas del AMS participan en el procesamiento de la información sensorial, reflejando posiblemente, la salida de un proceso perceptivo. Esta hipótesis fue puesta a prueba con estímulos somestésicos (Romo et al., 1993, 1997). El grupo de Romo y colaboradores entrenaron monos para categorizar velocidades de un estímulo que se mueve sobre la piel de uno de los dedos de la mano, en velocidades altas y bajas. Ellos reportan una población de neuronas selectivas para cada una de las velocidades altas y bajas, aunque existe una perfecta correlación entre la categoría del estímulo y el movimiento. Esta actividad no es motora, debido a que la mayor parte de las neuronas atenuaron su respuesta significativamente cuando fueron guiados por un estímulo visual (Romo et al., 1993, 1997).

El AMS recibe proyecciones de las cortezas premotora ventral y premotora dorsal así como también de la corteza motora primaria y de la corteza prefrontal (áreas 8a, 9, 11, 12 y 46), de la corteza cingulada (área 24), de la ínsula y de las áreas 5 y 7 de la corteza parietal posterior. También recibe aferentes del área 1 y 2, así como también de la corteza S2. Se han descrito aferentes talámicas que provienen del núcleo ventral lateral. La figura 7 muestra las interconexiones para la vía somatosensorial desde la periferia hasta la corteza cerebral.

El AMS tiene eferentes hacia M1, la corteza premotora dorsal y ventral, el área 5 de la corteza parietal, la corteza prefrontal (área 8, 9 y 46), la corteza orbital y el banco ventral del surco cingulado (áreas 23 y 24). Además de estas conexiones eferentes, existen otras conexiones eferentes subcorticales que terminan en el putamen, el claustrum y en el núcleo caudado. Del AMS también surgen proyecciones eferentes que terminan en la médula espinal y están organizadas de manera somatotópica.

Debido a la interconexión de las cortezas del lóbulo frontal con el lóbulo parietal, las áreas premotoras son estructuras con las características necesarias para funcionar como interfaz entre los procesos sensoriales y los procesos motores, tal y como son requeridos en la tarea de categorización de múltiples atributos.

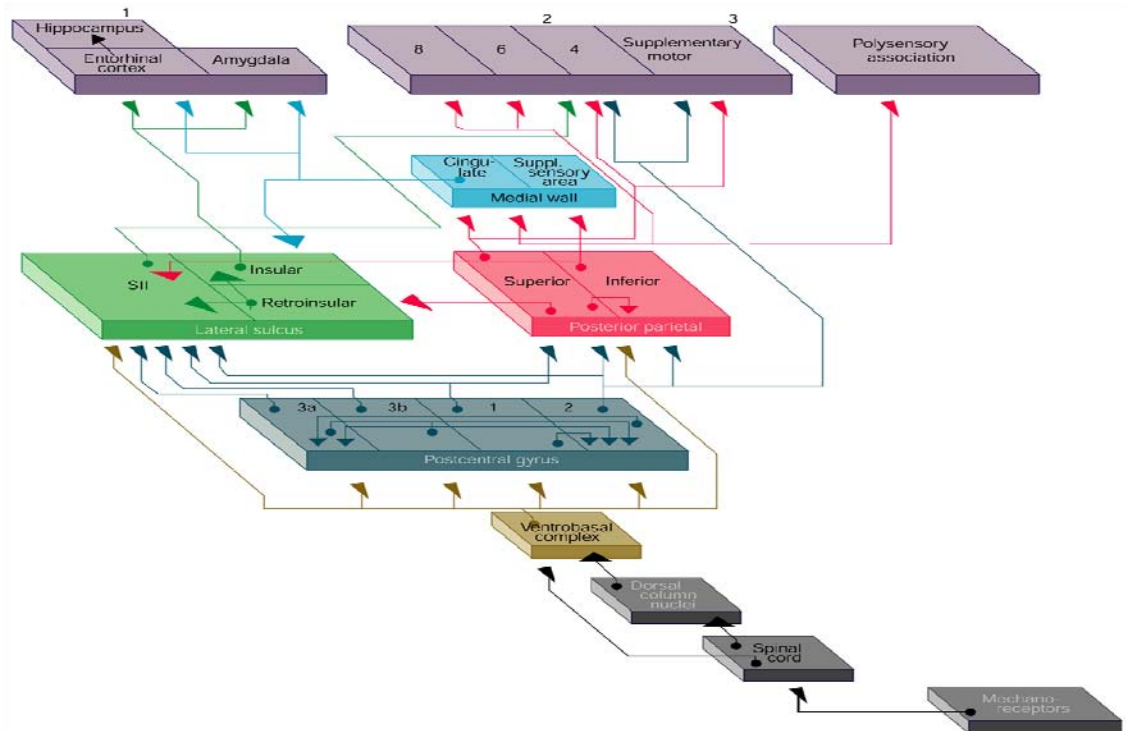


Figura 7. Esquema de interconexiones entre la corteza cerebral y los mecanoreceptores para una tarea perceptual somatosensorial.

3.11 Tareas de categorización de estímulos vibrotáctiles.

De los diferentes atributos físicos asociados a un estímulo vibrotáctil, la frecuencia, la amplitud y la duración, sólo la frecuencia ha sido estudiada. Mountcastle y colaboradores (Mountcastle et al., 1990), propusieron que la frecuencia del estímulo (en el rango de 6 a 50 Hertz, también conocido como flutter), se encuentra codificada en el intervalo entre las ráfagas de espigas producidas por las neuronas de S1 asociadas a los mecano-receptores de tipo Meissner. Para el rango de frecuencias de 60 a 300 Hertz, Mountcastle determinó que la frecuencia del estímulo se codifica en la tasa de disparo de las neuronas asociadas a los mecano-receptores de tipo Pacini. Sin embargo, Romo y colaboradores (Salinas et al., 2000; Hernández et al., 2000), han demostrado que para una sub-población de neuronas de S1, también un código de tasa de disparo codifica la frecuencia para el rango de 6 a 50 Hz.

Posteriormente, Romo y colaboradores desarrollaron una serie de trabajos mediante una tarea psicofísica de discriminación de dos estímulos vibrotáctiles de diferente frecuencia, cuyo objetivo fue identificar los procesos neuronales asociados a: 1) la representación de la frecuencia de estímulos vibrotáctiles; 2) la retención de ésta información en la memoria de trabajo; 3) la elección de un plan motor en función del valor estimado para la frecuencia (toma de decisión) (Romo et al., 1999; Romo et al., 2002; Hernández et al., 2002; Romo et al., 2003; Romo et al., 2004). Estos trabajos se realizaron en las cortezas somestésicas parietales, las cortezas frontales de asociación (corteza prefrontal) y cortezas premotoras frontales (AMS, corteza premotora dorsal y ventral). En estos trabajos se demostró la utilidad de la tasa de disparo para soportar la representación de los estímulos, su retención en memoria de trabajo y la toma de decisiones.

Por otro lado, existen dos trabajos que han abordado el estudio de la amplitud de estímulos vibrotáctiles y su representación en la corteza cerebral (de Lafuente y Romo, 2005, 2006; LaMotte y Mountcastle, 1975). En el trabajo de LaMotte y Mountcastle (1975), se sugiere sin demostrar, que en S1 la amplitud del estímulo puede ser codificada en el tamaño de la población neuronal activada por el estímulo, mientras que en el trabajo de Lafuente y Romo (2005 y 2006) se demuestra un incremento de la tasa de disparo en función de la amplitud de los estímulos, en células individuales. Sin embargo, es necesario estudiar la variable amplitud, en rangos más amplios, no solo a nivel umbral. Así mismo, el código neural para la variable duración, no ha sido completamente establecido (Luna et al., 2005).

Gran parte de los trabajos que estudian la categorización de estímulos se han enfocado en el estudio del procesamiento de esta información en el sistema visual (Freedman et al., 2001 y 2003; Sigala et al., 2002; Desimone et al., 1984).

Sin embargo, solamente existen unos trabajos que abordan el problema de categorización de la velocidad de estímulos táctiles (Romo et al., 1993, 1996 y 1997; Ruiz et al., 1995). En otros dos trabajos se estudio el sistema somatosensorial de las ratas y se mostró que, desde el punto de vista de la tasa de disparo, los cambios en la amplitud del estímulo pueden ser confundidos con cambios en la frecuencia (Arabzadeh et al., 2003 y 2004), y un trabajo a nivel de psicofísica donde los sujetos humanos reportan que se confunden los cambios en frecuencia, con amplitud y viceversa (Hollins y Roy., 1996).

4. Planteamiento del Problema.

Dado que el atributo frecuencia de un estímulo somatosensorial, ha sido estudiado y rastreado a lo largo de las distintas áreas de la corteza cerebral del mono Rhesus (Hernández et al., 2010), se diseñó una novedosa tarea de categorización de múltiples atributos, la cual brinda una oportunidad única y sin precedentes de estudiar cómo las neuronas de la corteza somatosensorial primaria son activadas, dependiendo de cada atributo físico de un estímulo vibrotáctil (frecuencia, amplitud y duración), permitiendo distinguir cuándo, cómo y dónde, convergen o divergen las vías del procesamiento táctil.

Así podremos identificar de una sola mirada las neuronas de la corteza cerebral del mono Rhesus, que son activadas durante la tarea de categorización de múltiples atributos físicos. Con base en los registros electrofisiológicos, el registro de la conducta y los análisis asociados, obtendremos un panorama integral de cómo es representado cada atributo del estímulo vibrotáctil.

5. Hipótesis:

A la fecha, se desconoce cómo se representan la duración y la amplitud de un estímulo vibrotáctil en S1. Sin embargo, considerando que la tasa de disparo representa una forma eficiente de codificación para la frecuencia del estímulo vibrotáctil, es posible que la tasa de disparo también sea usada para codificar los parámetros de duración y amplitud.

Por otro lado, considerando que la percepción subjetiva de cada uno de los tres atributos es diferente, existe la posibilidad de que los circuitos que evalúen esa información sensorial, tengan lugar en poblaciones de neuronas independientes.

Otra posibilidad es que para dar lugar al proceso perceptual y los procesos cognitivos, exista un solo circuito con la capacidad de representar información de los tres atributos (frecuencia, amplitud y duración).

6. Objetivos de estudio.

1.- Registrar potenciales de acción extracelulares de neuronas corteza somatosensorial primaria (S1) de dos monos Rhesus mientras resuelven la tarea de categorización de múltiples atributos del estímulo vibrotáctil.

2.- Identificar la forma en que se codifica la frecuencia, amplitud y duración de un estímulo vibrotáctil en S1.

3.- Determinar si existe convergencia en los mecanismos responsables en la toma de decisiones basados en amplitud, frecuencia o duración de los estímulos vibrotáctiles.

7. Métodos

7.1 Tarea de categorización.

Para abordar el problema de cómo se codifican los atributos físicos de los estímulos vibrotáctiles, cómo se relacionan y de qué manera son codificados en la corteza cerebral, se diseñó una tarea de categorización de múltiples atributos, en la cual el sujeto debe de categorizar un atributo del estímulo (frecuencia, amplitud o duración). La tarea se realizó por bloques independientes, esto es, en un bloque de ensayos se estudió el parámetro frecuencia; en otro bloque de ensayos se variaba la amplitud y en un tercer bloque de ensayos se variaron las duraciones de los estímulos vibrotáctiles. El sujeto debía de responder, si la categoría asignada fue alta o baja, presionando un par de botones que se encontraban frente a él, dependiendo de qué atributo se estaba variando en el bloque de ensayos bajo estudio. Una vez diseñada la tarea, se validó mediante la curva psicométrica, la cual nos permite medir la capacidad perceptiva de cualquier organismo; se emplea para cuantificar el efecto de un estímulo sensorial sobre la capacidad perceptiva del sujeto en estudio. A partir de la función psicométrica se puede determinar la sensibilidad a un atributo específico del estímulo, ya que se grafica el desempeño del sujeto (número de aciertos, probabilidad de generar una respuesta determinada) en función de la variación en una propiedad del estímulo (Hernández et al., 1997). Para ello, se seleccionaron sujetos humanos sin conocimiento de tareas psicofísicas a los que se les explicó la tarea. En algunas pruebas deberían de prestar atención a la frecuencia, en otras a la amplitud, y en otro grupo de estímulos sólo a la duración del estímulo. Los sujetos debían de categorizar el estímulo como alto o bajo para el caso de la frecuencia y la amplitud, y como corto o largo para el caso de la duración.

En la figura 8 se presenta una imagen donde se describe la tarea de categorización de múltiples atributos; en ella se puede observar que se manipula cada atributo del estímulo senoidal por separado.

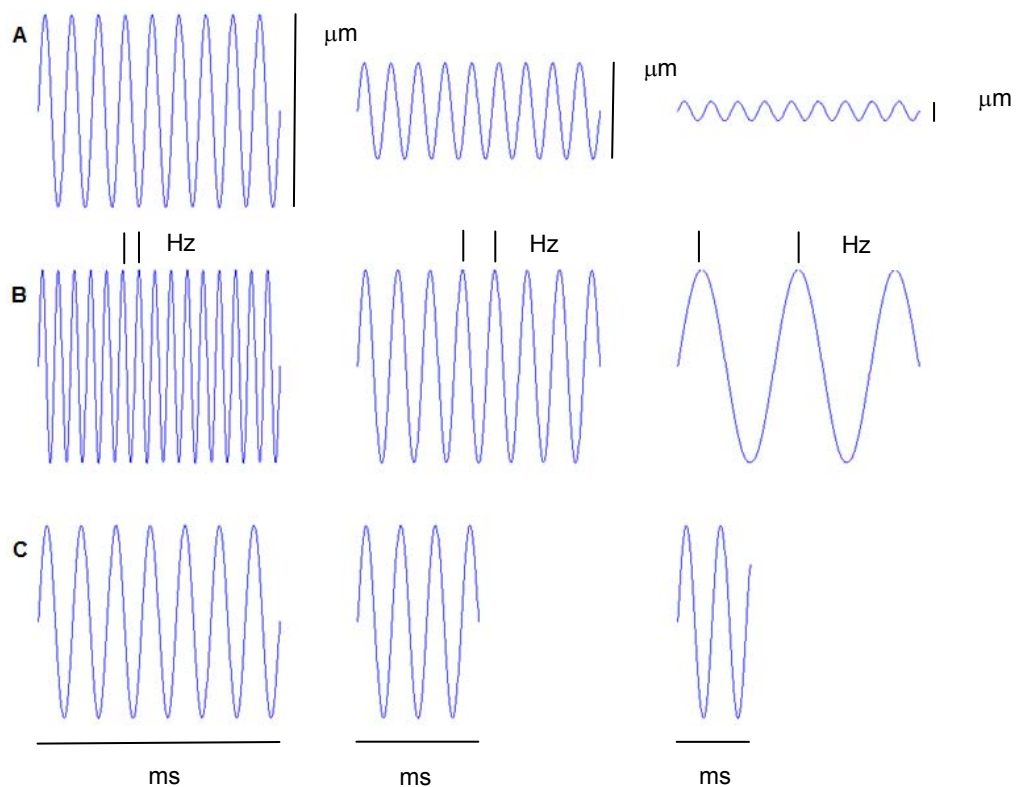


Figura 8. Tarea de categorización de múltiples atributos. A) se puede observar que la frecuencia y la duración de los estímulos es la misma, solo se manipula la amplitud del estímulo en (μm). B) se tiene amplitud y duración constantes solo varía la frecuencia del estímulo en (Hz) C) se mantiene frecuencia y amplitud constante sólo varía la duración del estímulo en (ms).

Para llevar a cabo la validación de la tarea de categorización se utilizaron 13 sujetos humanos, a los cuales se les explicó en qué consistía la tarea e inmediatamente se les aplicaron unos pocos ensayos para que iniciaran a resolver la tarea de categorización de múltiples atributos. Cabe mencionar que la indicación que se les dio a los sujetos humanos fue que categorizaran como alto o bajo, largo o corto según fuera el caso.

7.2 Animales y entrenamiento

Se utilizaron monos Rhesus (macaca-mulata) como modelo experimental. Se ha probado, que los umbrales perceptivos táctiles de estos primates son comparables a los del hombre (Hernández et al, 1997). Se entrenaron dos monos en una tarea de categorización de múltiples atributos. Un estimulador mecánico controlado por una computadora, genera desplazamientos verticales de una punta plástica de 1.5 milímetros de grosor (similar a una punta roma de un lápiz) sobre la superficie de la piel de uno de los dedos de la mano restringida. Es importante resaltar que el mono se encontraba sentado en una silla especial para primates y restringida una de sus manos con una férula diseñada para cada mono. La tarea del sujeto consiste en

percibir la amplitud, o la frecuencia, o la duración del estímulo vibratorio que se le aplique en cada ensayo y determinar la categoría del estímulo respecto a los valores máximo y mínimo que se presenten durante el experimento. El animal debe indicar la categoría apretando con su mano libre uno de dos interruptores, que se encuentran a su alcance, dependiendo de si el estímulo fue de categoría alta (interruptor lateral), o de categoría baja (interruptor medial). Se realizaron curvas psicométricas para determinar los umbrales de categorización en humanos (Figuras 9, 10 y 11), y monos (Figuras 12, 13 y 14) mostradas en la sección de resultados.

7.3 Procedimientos quirúrgicos.

Bajo anestesia general y en condiciones de asepsia, a los monos se les implantó sobre la superficie del cráneo un contenedor cefálico y una cámara de acero inoxidable por donde, previa craneotomía, se realizaron penetraciones transdurales con un sistema de multimicroelectrodos (Mountcastle et al. 1990) en la corteza S1. Todos los componentes metálicos fueron fijados al cráneo con cemento dental y tornillos quirúrgicos de acero inoxidable.

7.4 Registros extracelulares y adquisición de datos.

La actividad de neuronas individuales se registró con microelectrodos de una aleación de tungsteno/platino y forrados con cristal de cuarzo con un diámetro de 80 micras y una impedancia de 2-3 Megaohms. Estos microelectrodos fueron introducidos al cerebro transduralmente, por medio de una técnica que permite el movimiento individual de cada uno (Mountcastle et al., 1990). Los registros de la actividad unitaria extracelular se almacenaron como los intervalos entre los impulsos sucesivos para cada neurona, junto con los tiempos de los eventos conductuales y de los estímulos en archivos de MatLab (Software científico para el análisis de datos).

8. Resultados.

8.1 Psicofísica en humanos.

A continuación se presentan los resultados de las curvas psicométricas de 13 sujetos humanos. Este fue el primer resultado mediante el cual se validó la tarea de categorización de múltiples atributos (Figuras 9, 10, y 11). Se calcularon los umbrales diferenciales por sus siglas en inglés (diferencial limen; DL), este valor es un indicador del cambio en la magnitud del parámetro del estímulo vibrotáctil para poder ser categorizado; un valor de DL pequeño implica una alta capacidad de categorizarlo.

Una vez que se observó que la tarea de categorización se podía resolver perfectamente, se procedió con el entrenamiento de los primates no humanos.

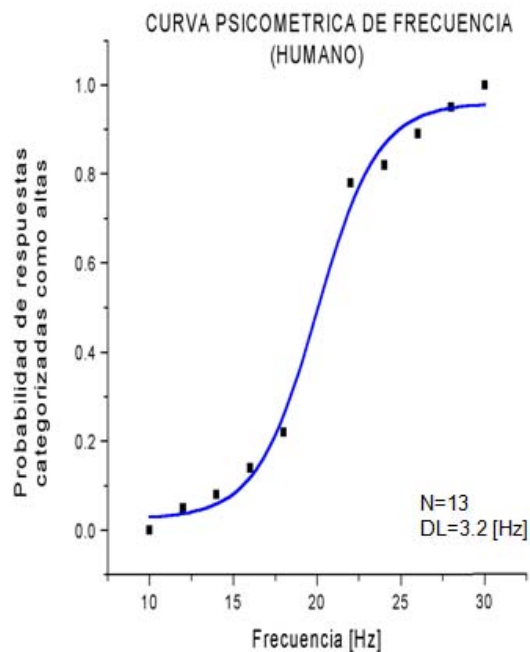


Figura 9. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de frecuencia. N, número de sujetos; DL, umbral diferencial.

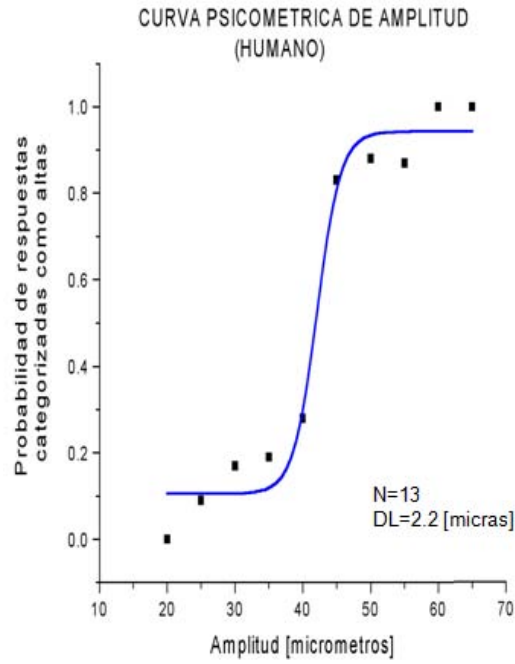


Figura 10. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de amplitud. N, número de sujetos; DL, umbral diferencial.

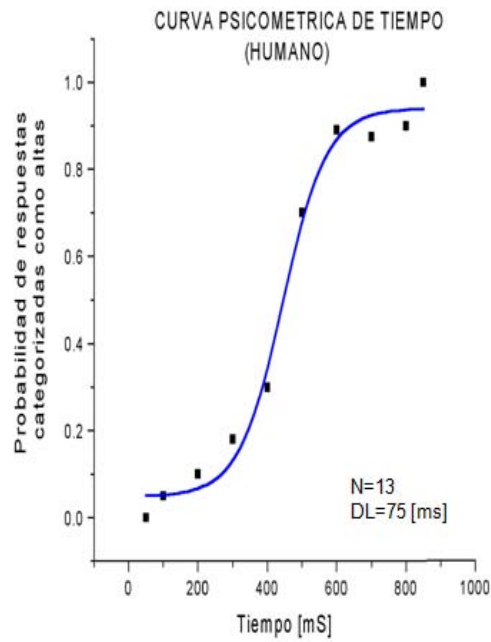


Figura 11. Curva psicométrica de sujetos humanos en la tarea de categorización de duraciones. N, número de sujetos; DL, umbral diferencial.

8.2 Psicofísica en primates no humanos.

Una vez validada la tarea de categorización de múltiples atributos en sujetos humanos, se procedió al entrenamiento de los monos en la tarea de categorización de múltiples atributos, en los cuales se obtuvieron los siguientes datos psicofísicos.

Los resultados conductuales de los primates no humanos indican que son capaces de resolver cada una de las tareas categorización de múltiples atributos (Alvarez et al., 2015). En las Figuras 12, 13 y 14 se muestran los DL. Este valor es un indicador de que tan sensible es el sujeto a la prueba en cuestión (parámetro que varía).

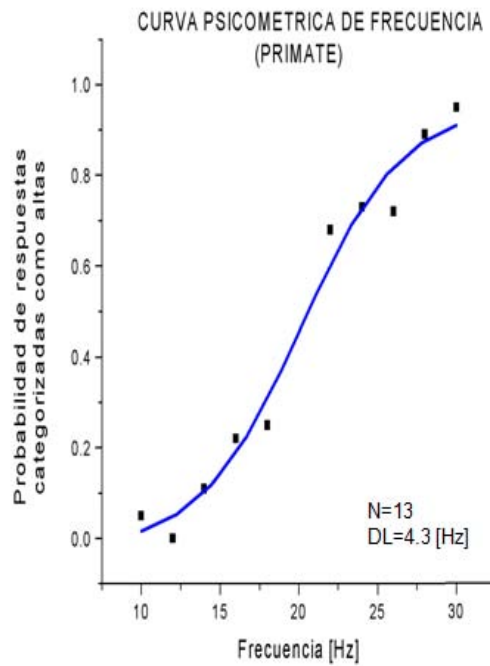


Figura 12. Curva psicométrica de frecuencia obtenida en trece días de entrenamiento. N, número de sesiones de entrenamiento; DL, umbral diferencial.

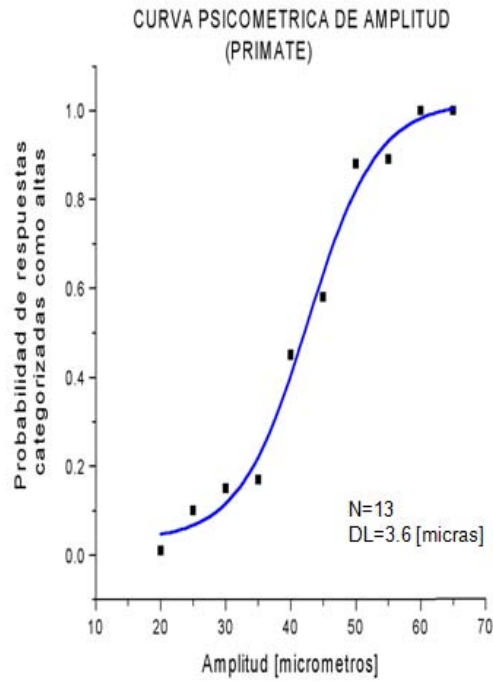


Figura 13. Curva psicométrica de amplitud obtenida en trece días de entrenamiento. N, número de sesiones de entrenamiento; DL, umbral diferencial.

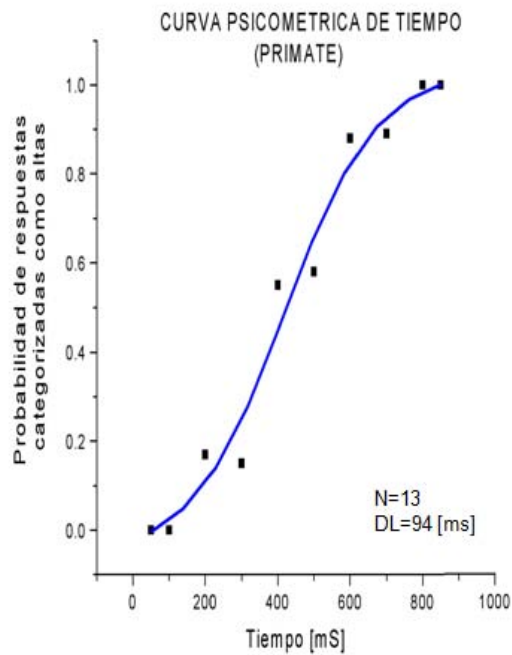


Figura 14. Curva psicométrica de duraciones obtenida en trece días de entrenamiento. N, número de sesiones de entrenamiento; DL, umbral diferencial.

Las curvas psicométricas indican que los primates no humanos son capaces de generar categorías y agrupar cada atributo del estímulo en categoría alta o baja para la frecuencia y la amplitud, largo o corto para la categoría de duración.

8.3 Corteza somatosensorial primaria

Los resultados de los registros en la corteza somatosensorial primaria pueden ser consultados en el artículo que es incluido al final de la tesis:

Alvarez M, Zainos A, Romo R. (2015). Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization.

Proc Natl Acad Sci 112(15):4773-4778.

Además de encontrar y describir las neuronas sintonizadas linealmente, a través de la corteza S1, se procedió a buscar neuronas que en su actividad pudieran indicar de manera categórica el resultado de su elección de alto o bajo según fuera el caso. Se realizó para la clase central, la cual en el diseño experimental esta replicada para tener suficiente información (numero de ensayos) y poder calcular el análisis de neuronas diferenciales (neuronas categóricas) (Parker y Newsome, 1998), se separaron los ensayos de acuerdo al botón presionado y se procedió a calcular el índice ROC (ver apéndice 1) a través de toda la duración de la tarea mediante bins de 200 ms desplazados 20 ms cada uno de ellos. Cabe mencionar que los índices ROC están asociados a una prueba de la permutación de 1000 permutaciones para obtener el valor de su significancia "p". Por lo que este análisis requirió de un tiempo computacional exhaustivo.

9. Discusión.

Los resultados psicofísicos muestran que los monos resuelven la tarea de categorización de múltiples atributos en función de cada atributo sensorial del estímulo vibrotáctil, esta característica fue aprendida durante el entrenamiento ya que se les entreno a percibir como alto o bajo para la frecuencia y amplitud, además como largo o corto para el parámetro de duración. Para llevar a cabo la categorización de cada atributo sensorial, es muy probable que los monos hayan generado una red somatosensorial o una plantilla nemotécnica con los valores extremos de cada atributo para así poder realizar la categorización. Esta regla o plantilla nemotécnica debería de leer y clasificar el atributo sensorial en cuestión y así poder generar el proceso de categorización.

El proceso de categorización ha sido estudiado usando estímulos visuales complejos (Freedman et al., 2001; Sigala y Logothetis, 2002; Desimone et al., 1984; Freedman et al., 2003), pero ninguno de ellos muestra en sus investigaciones como diferentes componentes de los estímulos visuales son representados por cortezas visuales primarias. A partir de neuronas registradas en el lóbulo frontal y parietal muestran que el proceso de categorización es computado posterior a la corteza sensorial (Freedman et al., 2001; Sigala y Logothetis, 2002; Desimone et al., 1984; Freedman et al., 2003; Romo et al., 1997). Sin embargo, se desconoce cómo estos circuitos cerebrales participan en la representación de los diferentes atributos de los estímulos visuales. Al diseñar la tarea de categorización de múltiples atributos del estímulo vibrotáctil, se esperaba tener acceso a circuitos totalmente diferentes, cada uno encargado de un atributo en específico, así como a circuitos convergentes encargados de integrar la información sensorial. De hecho el problema de categorización de velocidades fue estudiado antes en el sistema somatosensorial (Romo et al., 1996), pero no estaba claro en la tarea de categorización de velocidades, si los monos categorizaban el atributo velocidad o el atributo de duración del estímulo táctil en movimiento (Ruiz et al., 1995).

Los resultados electrofisiológicos sugieren un esquema de codificación en s1 muy interesante: las neuronas que codifican un solo atributo y las neuronas que codifican más de uno o hasta los tres atributos de la tarea de categorización. A pesar de que la cantidad de neuronas estudiadas en los tres set de categorización es baja (n=63), se propone un esquema de categorización tipo jerárquico. Sin embargo, pese a la especulación es difícil colocar cuales neuronas deberían ir al final de este esquema jerárquico; si las neuronas que codifican los tres atributos o las neuronas que codifican un solo atributo del estímulo vibrotáctil.

Un esquema de codificación tipo jerárquico también es descrito mediante neuronas sensoriales en el sistema visual (Hubel y Wiesel, 2005), ellos describieron tres tipos de neuronas corticales específicas: simples, complejas e hipercomplejas, con una determinada ordenación jerárquica dirigida hacia una creciente abstracción en la representación de las imágenes en la corteza cerebral. Sería interesante encontrar este tipo de organización jerárquica en otras cortezas sensoriales, sin embargo el trabajo de ésta tesis es el único que describe esta organización en mono despierto durante la ejecución de una tarea perceptual. Cabe aclarar que los resultados de Hubel y Wiesel en el sistema visual fueron obtenidos en gatos y monos anestesiados.

Las respuestas neuronales de S1 correlacionan con la categorización que realiza el animal, pero no pueden predecir la decisión del animal. Esto indica que la decisión sobre la categorización del estímulo se forma fuera de las cortezas sensoriales. Con base en estos hallazgos, nos llevó a pensar que estas señales las pueden tomar áreas centrales conectadas anatómicamente con S1 y en éstas dar lugar al proceso de categorización o son las encargadas de generar una percepción categórica. Esto es consistente con resultados en el sistema somatosensorial, probados en diferentes tareas conductuales detección categorización y discriminación (Romo y Salinas, 2003).

10. Conclusiones

Los resultados aquí presentados aportan nuevos elementos de cómo podrían llevarse a cabo las categorizaciones de múltiples atributos, así como su representación en áreas sensoriales.

Se encontró que neuronas individuales de la corteza S1, en respuesta a un atributo (frecuencia, amplitud y duración) del estímulo vibrotáctil, pueden modular sus tasas de disparo en función del valor de dicho atributo. Además estas neuronas tienden a sincronizarse o ponerse en fase con el estímulo para los valores de frecuencias en el rango del *flutter* (Romo y Salinas, 2001; Salinas et al., 2000). También se mostró en este trabajo que la actividad de la corteza S1 no codifica información durante otros periodos de la tarea (Alvarez et al., 2015).

Esta modulación se establece con una latencia de entre 18 y 30 milisegundos para neuronas de la corteza S1 con campo receptor bien definido.

Así mismo demostramos que las decisiones perceptuales sobre la categoría de los estímulos correlacionan perfectamente con las respuestas neuronales de la corteza S1, pero estas neuronas no pueden predecir las decisiones de los monos en cada ensayo. Mediante la suposición del observador ideal, si éste utilizara la actividad de las neuronas de S1, no podría predecir cuando el animal categoriza como alto o bajo el atributo del estímulo bajo estudio.

Además mediante los controles realizados en la condición pasiva y activa, los cambios en frecuencia, amplitud y duración fueron similares y no presentaron diferencias significativas.

Encontramos en la corteza S1 neuronas que responden solo a un atributo, neuronas que responden solo a dos atributos y neuronas que responden a los tres atributos (frecuencia, amplitud y duración). Esto nos dio lugar a pensar que existe en la corteza sensorial un esquema de codificación jerárquico.

Con base en los registros de S1 de la corteza cerebral del mono Rhesus, nuestros resultados sugieren que la decisión y la percepción categórica del estímulo, es el resultado de la activación conjunta de numerosas áreas corticales del lóbulo frontal, así como también de las cortezas sensoriales primarias. Por lo tanto queda como pregunta abierta en qué áreas centrales a S1 ocurre el proceso de decisión en la tarea de categorización de múltiples atributos del estímulo vibrotáctil.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la actividad de la corteza S1 representa las características físicas de los estímulos vibrotáctiles y no está relacionada con los juicios perceptuales de la tarea de categorización de múltiples atributos del estímulo sensorial.

El procesamiento de la información de múltiples atributos no es llevado a cabo en una sola región cerebral. Se requiere de una red distribuida para codificar, almacenar y comparar la información.

11. (Apéndice 1)

La prueba estadística no paramétrica ROC (Receiver Operating Characteristic), calcula la probabilidad de que cualquier valor de una distribución A tomada al azar, sea mayor a cualquier valor de una distribución B tomada al azar (ROC(A>B)). El valor ROC tiende al valor 1, si A es mucho mayor que B, y tiende a cero en el caso contrario. Cuando no existen diferencias entre A y B, el valor ROC corresponde a 0.5 (Green y Swets, 1966). Esta prueba permitió cuantificar el número de neuronas responsivas durante toda la tarea de categorización de múltiples atributos. Para ello, se obtuvo para todos los ensayos, y para cada una de las neuronas, la tasa de disparo de los 100 ms previos al inicio de la tarea (distribución A o control), y se comparó contra las tasas de disparo, tomando bins de 100 ms desplazándolos 20 ms de manera traslapada (distribución B o respuesta durante la tarea), y se obtuvieron los valores ROC correspondientes y su respectiva significancia "p", mediante la prueba de la permutación (Siegel y Castellan, 1988). Si "p" fue menor a <0.01 , se consideró que había diferencia significativa entre la respuesta del periodo control y la respuesta durante la tarea de categorización de múltiples atributos. Por tanto, se cuantificó como una neurona responsiva durante el periodo (bin) bajo estudio. Además se calculó el valor absoluto de la ROC para poder obtener valores cerrados entre 0.5 y 1, y así poder cuantificar el grado de actividad de la neurona, sin importar si la distribución A>B o viceversa. También esta prueba permitió realizar el análisis de neuronas diferenciales, para ello se separaron las respuestas de las neuronas de acuerdo al botón presionado y se calculó el índice ROC a través de toda la duración de la tarea.

12. Bibliografía.

- Adrian ED, Matthews BH. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol.* 81(4):440-71.
- Adrian ED, Zotterman Y. (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part 3. Impulses set up by Touch and Pressure. *J Physiol.* 61(4):465-83.
- Adrian ED. (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part I. *J Physiol.* 61(1):49-72.
- Adrian ED. (1936). THE NERVOUS SYSTEM. *Science.* 84(2178):275-8.
- Alvarez M, Zainos A, Romo R. (2015). Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization. *Proc Natl Acad Sci* 112(15):4773-8.
- 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.
- Arabzadeh E, Panzeri S, Diamond ME. (2004). Whisker vibration information carried by rat barrel cortex neurons. *J Neurosci* 24(26):6011-20.
- Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA. (1992). The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci.* 12(12):4745-65.
- Crick F, Koch C. (1995). Are we aware of neural activity in primary visual cortex?. *Nature.* 375(6527):121-3.
- Darian-Smith I. (1984). The sense of touch: performance and peripheral neural processes. In the Nervous System. (USA: Oxford University Press) pp 739-788.
- de Lafuente V, Romo R. (2005). Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat Neurosci* 8(12):1698–1703.
- de Lafuente V, Romo R. (2006). Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc Natl Acad Sci.* 103(39):14266-71
- Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci.* 4(8):2051-62.
- Fechner G. T. (1860). Elemente der Psychophysik. (BoD Books on Demand).
- Felleman DJ, Van Essen DC. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1(1):1-47.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T & Miller EK. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science.* 291, 312-316.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science.* 291(5502):312-6.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK. (2003). A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J Neurosci* 23(12):5235-46.
- Galea MP, Darian-Smith I. (1994). Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex.* 4(2):166-94.
- Gibbons J, Chakraborti S. (2003). Nonparametric Statistical Inference (Marcel Dekker, New York).
- Gomez-Ramirez M, Trzcinski NK, Mihalas S, Niebur E, Hsiao SS. (2014). Temporal correlation mechanisms and their role in feature selection: a single-unit study in primate somatosensory cortex. *PLoS Biol.* 12(11).
- Green DM, Sweets J. (1966). Signal Detection Theory and Psychophysics (Wiley, New York).
- Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J. (1994). Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res.* 20(2):149-55.
- Harnad Stevan. (1987). Categorical Perception (Cambridge University Press, New York).
- Hernández A, et al. (2010). Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron.* 66(2):300–314.
- Hernández A, Nácher V, Luna R, Zainos A, Lemus L, Alvarez M, Vázquez Y, Camarillo L, Romo R. (2010). Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron.* 66(2):300-14.
- Hernández A, Salinas E, García R, Romo R. (1997). Discrimination in the Sense of Flutter: New Psychophysical Measurements in Monkeys. *J Neurosci.* 17(16): 6391-6400.

- 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.
- Hernández A, Zainos A, Romo R. (2002). Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron*. 33(6):959-72.
- Hollins M, Roy EA. (1996). Perceived intensity of vibrotactile stimuli: the role of mechanoreceptive channels. *Somatosens Mot Res*. 13(3-4):273-86.
- Holt LL. (2006). Speech categorization in context: joint effects of nonspeech and speech precursors. *J Acoust Soc Am*. 119(6):4016-26.
- Hsiao SS, Bensmaia S. (2006). Coding of Object shape and texture. In: Kass, JH.; Basbaum, AI., editors. *Somatosensation Volume of the Handbook of the Senses*.
- Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol*. 148, 574–591.
- Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol*. 195, 215–243.
- Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (2005). *Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration*. Oxford university press
- Hyvärinen J. (1982). Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol Rev*. 62(3):1060-129.
- Iwamura, Y., Iriki, A., and Tanaka, M. (1994). Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature* 369, 554–556.
- Jones EG, Powell TP. (1969a). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions. *Brain*. 92(4):717-30.
- Jones EG, Powell TP. (1969b). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain*. 92(3):477-502.
- Kaas JH, Collins CE. (2001). The organization of sensory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. (4):498-504.
- 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(1):111-40.
- Lamme VA, Supèr H, Landman R, Roelfsema PR, Spekreijse H. (2000). The role of primary visual cortex (V1) in visual awareness. *Vision Res*. 40(10-12):1507-21.
- 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.
- Lemus L, Hernández A, Luna R, Zainos A, Nácher V, Romo R. (2007). Neural correlates of a postponed decision report. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104(43):17174-9.
- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., and Romo, R. (2010). Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments?. *Neuron* 67, 335–348.
- Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R. (2005). Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 8(9):1210-9.
- Luppino G, Matelli M, Camarda RM, Gallese V, Rizzolatti G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 311(4):463-82.
- Mark F Bear, Barry W Connors, Michael A Paradiso. (1998). *Neurociencia: Explorando el cerebro* (Masson, Williams & Wilkins).
- Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G. (1991). Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 311(4):445-62.
- Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. (1992). A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol*. 68(3):653-62.
- Mountcastle VB, Reitboeck HJ, Poggio GF & Steinmetz MA. (1991). Adaptation of the Reitboeck method of multiple microelectrode recording to the neocortex of the waking monkey. *J Neurosci Methods*. 36, 77–84.
- 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(9):3032-44.

- Mountcastle VB, Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH. (1967). Neural basis of the sense of flutter-vibration. *Science* 155(3762):597-600.
- Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvarinen J. (1969). Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol* 32:453–484.
- Mountcastle VB. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*. 120(4):701-22.
- Mountcastle, VB. (2005). *The Sensory Hand: Neural Mechanisms of Somatic Sensation* (Harvard University Press).
- Mushiaki H, Inase M, Tanji J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol*. 66(3):705-18.
- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA. (1989). Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature*. 341(6237):52-4.
- Parker AJ & Newsome WT (1998) Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci* 21:227-77.
- Poggio GF, Mountcastle VB. (1963). The functional properties of ventrobasal thalamic neurons studied in unanesthetized monkeys. *J Neurophysiol*. 26:775-806.
- Powell TP, Mountcastle VB. (1959a). 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.
- Powell TP, Mountcastle VB. (1959b). The cytoarchitecture of the postcentral gyrus of the monkey *Macaca mulatta*. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 105:108-131.
- Recanzone GH, Merzenich MM & Schreiner CE. (1992). Changes in the distributed temporal response properties of S1 cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J Neurophysio*. 67, 1071–1091.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 3(2):131-41.
- Romo R & Salinas E. (1999). Sensing and deciding in the somatosensory system. *Curr Opin Neurobiol* 9(4):487-93.
- Romo R & Salinas E. (2003). Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci*. 4(3):203-18.
- Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*. 399(6735):470-3.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Brody CD, Lemus L. (2000). Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron*. 26(1):273-8.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Lemus L, Brody CD. (2002). Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat Neurosci*. 5(11):1217-25.
- Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E. (1998). Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392(6674):387-90.
- Romo R, Hernández A, Zainos A. (2004). Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron*. 41(1):165-73.
- Romo R, Lemus L, de Lafuente V. (2012). Sense, memory, and decision-making in the somatosensory cortical network. *Curr Opin Neurobiol*. 22(6):914-9.
- 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, Ruiz S, Crespo P, Zainos A, Merchant H. (1993). Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J Neurophysiol*. 70(6):2690-4.
- Romo R, Salinas E. (2001). Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annual review of neuroscience* 24:107-137.
- Romo R, Salinas E. (2003). Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci*. (3):203-18.

- Romo R, Schultz W. (1987). Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res*. 67(3):656-62.
- Romo R, Schultz W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Exp Brain Res*. 91(3):396-407.
- Ruiz S, Crespo P, Romo R. (1995). Representation of moving tactile stimuli in the somatic sensory cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol*. 73(2):525-37.
- Salinas E, Hernandez A, Zainos A, Romo R. (2000). Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci*. 20(14):5503-15.
- Siegel S, Castellan NJ. (1988). *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences* (McGraw-Hill, New York).
- Sigala N & Logothetis NK. (2002). Visual categorization shapes feature selectivity in the primate temporal cortex. *Nature* 415(6869):318-20.
- Sur M, Nelson RJ, Kaas JH. (1978). The representation of the body surface in somatosensory area I of the grey squirrel. *J Comp Neurol*. 179(2):425-49.
- Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. (1968). The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol* 31(2):301-34.
- Tanji J, Kurata K. (1985). Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. I. Responses to instructions determining motor responses to forthcoming signals of different modalities. *J Neurophysiol*. 53(1):129-41.
- Tanji J, Shima K. (1994). Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*. 371(6496):413-6.
- Vallbo AB, Johansson RS. (1984). Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Hum Neurobiol*. 3(1):3-14.
- Vázquez, Y., Zainos, A., Alvarez, M., Salinas, E., and Romo, R. (2012). Neural coding and perceptual detection in the primate somatosensory thalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109, 15006–15011.
- Yoshioka T, Bensmaia SJ, Craig JC, Hsiao SS. (2007). Texture perception through direct and indirect touch: An analysis of perceptual space for tactile textures in two modes of exploration. *Somatosens Mot Res* 24:53–70.
- Zainos A, Merchant H, Hernández A, Salinas E, Romo R. (1997). Role of primary somatic sensory cortex in the categorization of tactile stimuli: effects of lesions. *Exp Brain Res* 115(2): 357-60.

Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization

Manuel Alvarez^a, Antonio Zainos^a, and Ranulfo Romo^{a,b,1}

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

Contributed by Ranulfo Romo, March 8, 2015 (sent for review February 18, 2015; reviewed by Carlos Acuña and Jon H. Kaas)

Neurons of the primary somatosensory cortex (S1) respond as functions of frequency or amplitude of a vibrotactile stimulus. However, whether S1 neurons encode both frequency and amplitude of the vibrotactile stimulus or whether each sensory feature is encoded by separate populations of S1 neurons is not known. To further address these questions, we recorded S1 neurons while trained monkeys categorized only one sensory feature of the vibrotactile stimulus: frequency, amplitude, or duration. The results suggest a hierarchical encoding scheme in S1: from neurons that encode all sensory features of the vibrotactile stimulus to neurons that encode only one sensory feature. We hypothesize that the dynamic representation of each sensory feature in S1 might serve for further downstream processing that leads to the monkey's psychophysical behavior observed in these tasks.

vibrotactile stimulus | psychometric functions | neurometric functions

A vibrotactile stimulus is composed of both frequency and amplitude, indicating that there is dependency between the two sensory features. In principle, this dependency could be dissociated, by quantifying the psychophysical behavior and neuronal responses as functions of the stimulus amplitude while maintaining fixed the stimulus frequency and vice versa. For example, in a vibrotactile detection task, monkeys detected the stimulus amplitude and the recorded S1 neurons increased their firing rates as a function of the stimulus amplitude and correlated with the animal's psychophysical performance (1). Also, in a vibrotactile discrimination task, monkeys discriminated the difference in frequency between two consecutive vibrotactile stimuli and the recorded S1 neurons increased their firing rates as a function of the stimulus frequency and correlated with the animal's psychophysical performance (2). The question is: Do S1 neurons encode both stimulus amplitude and frequency of the vibrotactile stimulus, or is each stimulus feature encoded by separate populations of neurons?

Although this question appears simple to address, complexities arise. For example, recent studies have suggested that S1 neurons encode the mean velocity of the vibrotactile stimulus, which is the product of both stimulus amplitude and frequency (3). Also, in psychophysical experiments, humans reported changes in the perceived intensity of the stimulus as a function of amplitude or frequency (4), and the recorded S1 neurons in anesthetized rats indicated that their responses are associated with the mean velocity of the stimulus (5). These results show that there is an interaction between the two stimulus features and suggest that for a certain range of frequencies, it is almost impossible to distinguish between two stimulus frequencies when the intensities of the two stimuli are perceived of the same magnitude (6–8).

Therefore, we need further experiments in which S1 neurons are recorded when a subject performs a vibrotactile task as a function of the stimulus amplitude or as a function of the stimulus frequency. Such experiments could provide meaningful information on the encoding capacities of S1 neurons during these tasks. Also, it has been shown that the stimulus duration can bias discrimination performance, but it is not clear how this variable affects vibrotactile discrimination (9).

In this work, we show the encoding capacities of single S1 neurons while trained monkeys categorized only one sensory feature of the vibrotactile stimulus: frequency, amplitude, or duration. The results suggest a hierarchical encoding scheme in S1: from neurons that encode all of the sensory features of the vibrotactile stimulus to neurons that encode only one sensory feature. Furthermore, the S1 neurons that encoded each sensory feature correlated with the animals' categorization behavior.

Results

Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to perform a vibrotactile categorization task (Fig. 1). In separate blocks of trials, monkeys categorized one sensory feature of the mechanical vibration delivered to the glabrous skin of one fingertip of the right, restrained hand: frequency (Fig. 1A), amplitude (Fig. 1C), or duration (Fig. 1E). For example, in the case of frequency, monkeys first categorized two extreme stimulus frequencies, 10 and 30 Hz, and reported which was low or high, by pressing one of two push buttons (PBs) with the left free hand. We then presented a block of trials with frequencies ranging between 10 and 30 Hz (Fig. 1B, green plot). Monkeys then switched to categorization of frequencies ranging between 14 and 78 Hz (Fig. 1B, red plot), provided they first performed a few trials with the two new extreme frequencies, 14 and 78 Hz. This protocol was then followed when monkeys categorized the stimulus amplitude (Fig. 1C and D) or stimulus duration (Fig. 1E and F). The idea for using these stimulus sets is that the same sensory feature had to be classified as low or high (sets of frequency or amplitude) and short or long for the stimulus duration sets. Thus, depending on the stimulus configuration set, the monkey had to change the categorization rule. Another question that can be addressed in this task is: What is the relationship between the stimulus feature encoding in S1 and the animal's categorization performance? It is important to emphasize that the stimulus amplitude (50 μ m) and duration (500 ms) were maintained fixed during categorization of

Significance

A key step in studying perceptual categorization mechanisms is to understand how neurons from early sensory cortices encode the relevant features categorized of a sensory stimulus and how they relate to it. We studied the encoding capacities of primary somatosensory cortex (S1) neurons while trained monkeys categorized only one sensory feature of a vibrotactile stimulus: frequency, amplitude, or duration. The results suggest a hierarchical encoding scheme in S1: from neurons that encode all sensory features of the vibrotactile stimulus to neurons that encode only one sensory feature. Sensory feature encoding in S1 could serve downstream networks for constructing perceptual categorization.

Author contributions: M.A., A.Z., and R.R. designed research; M.A., A.Z., and R.R. performed research; M.A. analyzed data; and R.R. wrote the paper.

Reviewers: C.A., University of Santiago de Compostela; and J.H.K., Vanderbilt University.

The authors declare no conflict of interest.

¹To whom correspondence should be addressed. Email: rromo@ifc.unam.mx.

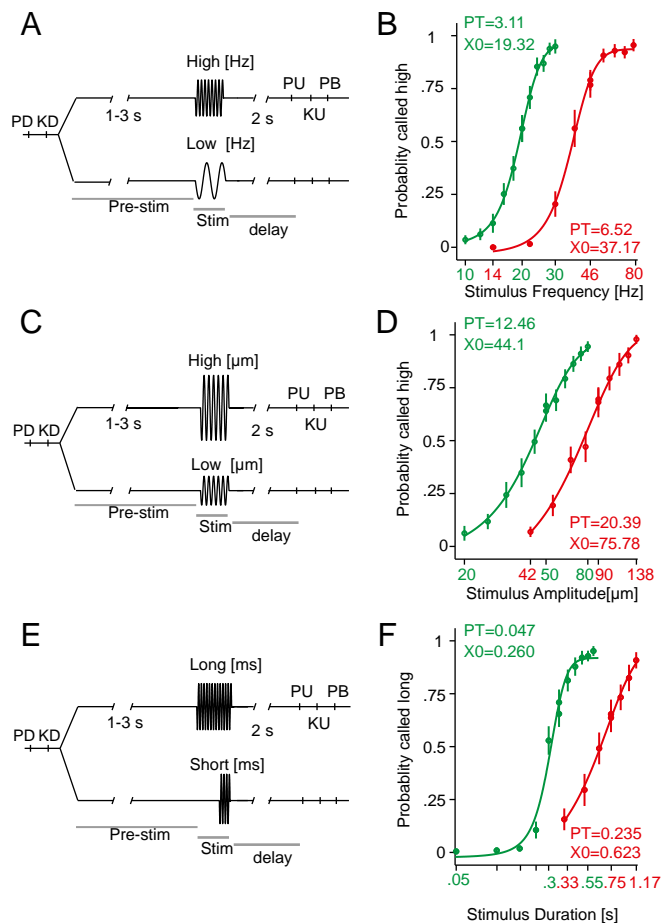


Fig. 1. Stimulus sets and categorization behavior (A, C, and E). Trials began when the stimulator probe tip indented the skin of one fingertip of the monkey's restrained right hand (probe down, PD); the monkey reacted by placing its left, free hand on an immovable key (key down, KD). After a variable prestimulus period (1–3 s), a vibratory stimulus of variable frequency (A), amplitude (C), or duration (E) was presented on the skin of one digit. Following the stimulus presentation period, the monkey waited for 2 s until the probe was retracted (PU, probe up); the animal removed its free hand from the key (KU, key up) and pressed one of two PBs to report whether the stimulus was high or low in the case of frequency and amplitude sets and short or long in the case of duration sets. Lateral and medial buttons were used for reporting the stimulus as high or low and as short and long, respectively. Stimuli in a set were randomly interleaved in a run. (B) Behavioral responses in the frequency categorization tasks. Green PT curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with frequencies ranging between 10 and 30 Hz. Red curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with frequencies ranging between 14 and 78 Hz. (D) Behavioral responses in the amplitude categorization task. Green PT curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with amplitudes ranging between 20 and 80 μ m. Red curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with amplitudes ranging between 42 and 138 μ m. (F) Behavioral responses in the duration categorization task. Green PT curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with durations ranging between 0.050 and 0.550 s. Red curve (mean \pm SD) shows categorization for the stimulus set with durations ranging between 0.330 and 1.170 s. PT, psychometric threshold; X0, the value (mean \pm SD) that corresponds to frequency, amplitude, or duration where the probability called higher was equal to 0.5 in the logistic fit.

frequency, a fixed frequency (22 Hz) and duration (500 ms) were used during categorization of amplitude, and both frequency (44 Hz) and amplitude (50 μ m) were maintained fixed during categorization of the stimulus duration. Thus, categorization is made as a function of one sensory feature only. While the monkey

performed the task, the activity was recorded from single neurons in S1 (areas 1 and 3b) with stimulus delivered in the center of their cutaneous receptive fields. In the following sections, we show the responses of S1 neurons to each sensory feature of the vibrotactile stimulus and how they relate to the animal's psychophysical categorization performance.

Responses of S1 Neurons During the Categorization of Vibrotactile Stimulus Features. Previous studies have shown that S1 neurons increase their firing rates as a function of the increasing stimulus frequency and that these responses account for the monkey's discrimination performance (2, 9, 10). However, the stimulus frequencies used in this task were in the flutter range only. In these studies, the stimulus amplitude was seven times the detection threshold, in such a way that monkeys based discrimination between frequencies and not on stimulus detection (2, 9, 10). Here, we studied the dynamic responses of S1 neurons (areas 3b and 1) in the flutter range (10–30 Hz; Fig. 2A) and with another stimulus set of frequencies ranging between the flutter and vibration (14–78 Hz; Fig. 2B) during the frequency categorization task. As shown in Fig. 2C and D, this example S1 neuron increased its firing rate as a function of the increasing stimulus frequency. It is important to emphasize that all neurons tested ($n = 147$, stimulus set ranging from 10 to 30 Hz; $n = 113$, stimulus set ranging from 14 to 78 Hz) with these stimulus sets increased their firing rates as a function of the increasing stimulus frequency. Also, we found that both slowly adapting (SA; $n = 50$, 34% of the 147; $n = 39$, 34.5% of the 113) and quickly adapting (QA; $n = 97$, 66% of the 147; $n = 74$, 65.5% of the 113) S1 neurons responded similarly. Previous studies showed that few S1 neurons of the SA submodality type responded in the low flutter range (between 10 and 20 Hz), that S1 neurons of the QA type responded in the flutter range (10–40 Hz), and that S1 neurons of the Pacini (PC) type responded in the vibration range (above 40 Hz) (11). Differences between previous results (11) and ours could be due to the stimulus protocols. Furthermore, in the previous study used to classify the dynamic responses as a function of the stimulus frequency for SA, QA, and PC neurons, the stimulus amplitude used was at the threshold level (11), whereas in our study we used

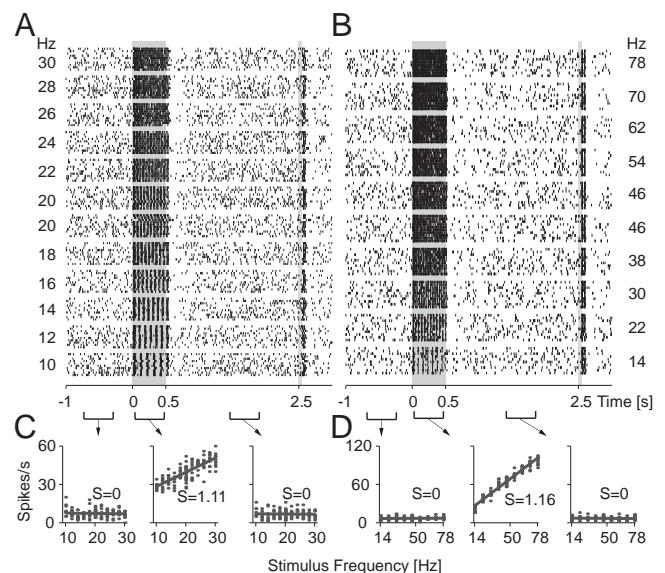


Fig. 2. Responses of a S1 neuron during the categorization of stimulus frequencies. (A and B) Raster plots. (C and D) Here, the neuron responded as a function of the stimulus frequency. Black dots represent firing rates for each single trial (usually 10 stimulus repetitions). S, value of the slope.

stimulus amplitudes above the threshold. Clearly, this shows that depending on the stimulus protocol, S1 neurons of the SA and QA types respond to both flutter and vibration frequencies. During recording sessions, we did not record PC neurons, and therefore, we could not test their dynamic responses in the frequency categorization task.

It is well known that S1 neurons (areas 3b and 1) increase their firing rates as a function of the increasing stimulus amplitude and that these responses account for the monkey's detection performance (1). All these studies were made using a fixed stimulus frequency (20 Hz), and the amplitude threshold was usually between 7 and 12 μm . In our amplitude categorization task, we used a wide range of stimulus amplitudes while maintaining fixed the frequency (22 Hz) and duration (500 ms). We recorded 101 S1 neurons during the amplitude categorization task, with the set ranging between 20 and 80 μm , and 94 S1 neurons tested with the set ranging between 42 and 138 μm . We found that both SA neurons ($n = 29$, 28.7% of the 101; $n = 38$, 40.43% of the 94) and QA neurons ($n = 72$, 71.3% of the 101; $n = 56$, 59.6% of the 94) responded similarly. Fig. 3 *A* and *B* shows an example neuron showing a wide range of responses to the stimulus amplitude. Thus, both SA and QA neurons showed the same type of dynamic responses to the stimulus amplitude sets. Although not surprising, S1 neurons showed a wide range of responses during the amplitude categorization task, but see below.

A previous study showed that the psychophysical discrimination performance is affected by the stimulus duration (9), but this variable has not been tested further during recordings of S1 neurons. Monkeys were trained to categorize stimulus duration, using the two stimulus sets illustrated in Fig. 1*E* and the psychophysical performance shown in Fig. 1*F*. As indicated previously, we maintained the stimulus frequency fixed at 44 Hz and the stimulus amplitude fixed at 50 μm . In the first stimulus duration set, we delivered two extreme vibrotactile stimulus durations, 50 ms and 550 ms, and asked the animal to report which was of short or of long duration by pressing one of two PBs with the free hand. Monkeys learned this rule in a few trials, and we then ran the stimulus set with durations between 50 and 550 ms. Monkeys switched in a few trials for another stimulus duration

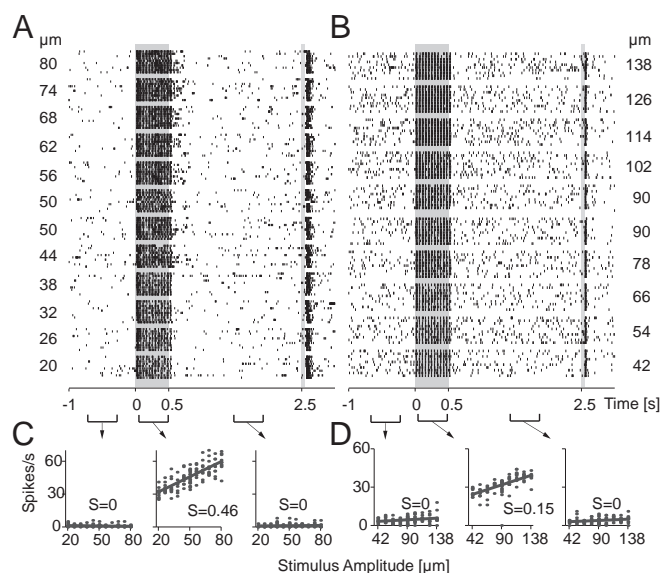


Fig. 3. Responses of an S1 neuron during the categorization of stimulus amplitudes. (*A* and *B*) Raster plots. (*C* and *D*) Here, the neuron responded as a function of the stimulus amplitude. Black dots represent firing rates for each single trial (usually 10 stimulus repetitions). *S*, value of the slope.

set, from 330 to 1,170 ms. Fig. 4 *A* and *B* shows a typical response for an example S1 neuron. Fig. 4 *C* and *D* shows the dynamics of the responses with these two stimulus sets. As for the S1 neurons tested with the frequency and amplitude categorization tasks, all neurons encoded the stimulus duration in both stimulus duration sets. We recorded 82 S1 neurons during the stimulus duration set ranging from 50 to 550 ms and 61 S1 neurons with the stimulus duration set ranging from 330 to 1,170 ms. We found that both SA neurons ($n = 22$, 26.8% of the 82; $n = 15$, 24.6% of the 61) and QA neurons ($n = 60$, 73.2% of the 82; $n = 46$, 75.4% of the 61) responded similarly. Thus, both submodality types of S1 neurons have the capacity to respond to a wide range of stimulus durations and might have profound implications for perceiving the duration of a stimulus delivered to the skin.

One last question associated with the specificity of the responses of S1 neurons during the categorization tasks: Do they encode all of the sensory features of the vibrotactile stimulus or only one? To further address this question, we recorded 63 S1 neurons that were tested with each stimulus categorization set: frequency, amplitude, or duration. We found that almost a third of the S1 neurons ($n = 17$, 26.98%) encoded the three sensory features of the vibrotactile stimulus. Another third of the S1 neurons encoded more than one sensory feature. For example, 12 neurons (19.04%) encoded both stimulus frequency and amplitude, six neurons (9.52%) encoded both stimulus frequency and duration, and five neurons (7.93%) encoded both stimulus amplitude and duration. An interesting group of S1 neurons responded exclusively to the stimulus frequency ($n = 8$, 12.69%), amplitude ($n = 7$, 11.11%), or duration ($n = 8$, 12.69%). These results suggest that a third of the S1 neurons recorded encode exclusively one single stimulus feature of the vibrotactile stimulus and that two thirds have the capacity to encode more than one single sensory feature of the vibrotactile stimulus.

S1 Responses Relative to the Categorical Performance of Vibrotactile Stimulus Features. Having quantified the responses of S1 neurons as a function of each stimulus feature, we proceeded to determine whether each of these neural signals carried physiological information that might be associated with the animal's psychophysical behavior. For each neuron, we computed neuro-metric (NT) functions by using the firing rate values associated with the stimulus frequency, amplitude, or duration (*Materials and Methods*). We show in Fig. 5 *A–L* the relationship between the psychometric (PT) and NT functions for the three example neurons shown in Figs. 2–4 during the categorization of frequency, amplitude, or duration. Fig. 5*A* shows that the animal's PT threshold during the frequency categorization task ($PT = 1.35$ Hz) is almost similar to the NT function (1.51 Hz), with a strong relationship between the two values, calculated as threshold ratio ($TR = 0.89$). Indeed, the mean TR (1.12) calculated in the neuronal population with the stimulus set of frequency in the range of 10–30 Hz resulted in close correspondence between behavior and neuron (Fig. 5*G*). A close correspondence was also observed between the PT (3.39 Hz) and NT (2.57 Hz) TR (1.31) in the same neuron using the stimulus set with the range between 14 and 78 Hz (Fig. 5*B*). A close mean TR value was obtained at the population level ($TR = 0.8$; Fig. 5*H*). A similar correspondence between behavior and neuron was also found at the single and population levels for the neurons that responded to the stimulus amplitude and duration. For example, Fig. 5*C* shows both PT (4.65 μm) and NT (4.42 μm) thresholds for the example neuron shown in Fig. 3*A* during the categorization of amplitudes between 20 and 80 μm . Clearly, the TR shows a 1–1 relationship ($TR = 1.05$). Similar values were found with the extended stimulus amplitude set between 42 and 138 μm ($PT = 8.32$ μm , $NT = 7.38$ μm , and $TR = 1.12$; Fig. 5*D*). Fig. 5*I* and *J* shows the mean TR s with the two stimulus amplitude sets suggesting close correspondence between behavior and neuronal population.

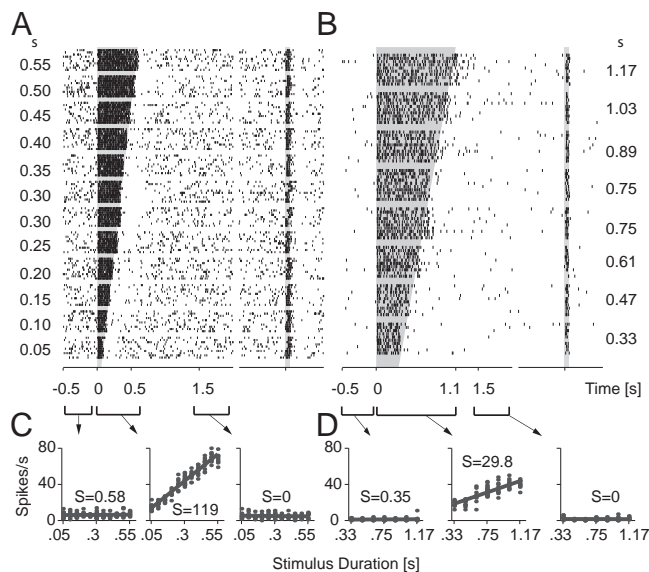


Fig. 4. Responses of a S1 neuron during the categorization of stimulus durations. (A and B) Raster plots. (C and D) Here, the neuron responded as a function of the stimulus duration. Black dots represent firing rates for each single trial (usually 10 stimulus repetitions). S , value of the slope.

Fig. 5E shows both PT (0.047 s) and NT (0.013 s) thresholds for the example neuron of Fig. 4A during the categorization of stimulus duration between 0.05 and 0.55 s. Clearly the TR (3.61) shows that the neuron is much better than the animal's behavior. A similar trend was found with the extended stimulus duration set between 0.33 and 1.17 s (PT = 0.105 s, NT = 0.078 s, and TR = 1.34; Fig. 5F). Fig. 5K and L shows the mean TRs for the neurons that were tested with the two stimulus duration sets, indicating their correspondence between behavior and neuronal population (mean TR = 0.69 calculated with the stimulus duration set between 0.05 and 0.55 s and mean TR = 1.28 calculated with the stimulus duration set between 0.33 and 1.17 s). Note that the mean TR is below 1 with the stimulus duration set between 0.05 and 0.55 s (Fig. 5K), suggesting that the neuron(s) is much better than the animal's performance. We think that this bias could be due to the animal's difficulty in categorizing short stimulus durations.

S1 Responses Do Not Covary With the Animal Categorization Reports.

We also explored the possibility that S1 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 during categorization of frequency, amplitude, or duration of the vibrotactile stimulus (1, 2, 12). This quantified whether responses for error trials were different from responses during correct trials. None of the S1 neurons predicted in their activities the animal's choice. The choice probability indices were around 0.51 (frequency = 0.52, amplitude = 0.51, and duration = 0.51). Thus, the activity of S1 neurons during each categorization task is not associated with the animal's choice. We also performed a receiver operating characteristic (ROC) analysis (1, 2, 12) to see whether there were differences between the S1 responses when the animal had to categorize the same stimulus frequencies and amplitudes as high or low (Fig. 1B and D). The ROC values were of the order of 0.51 and 0.55, respectively. Similar ROC values (0.56) were found in the S1 responses for stimulus durations that in one set had to be categorized as long and in the other set categorized as short (Fig. 1F). This suggests that the responses of S1 neurons during the categorization sets were

mostly associated with encoding the stimulus features and not associated with the animal's categorization choice.

Discussion

Three major observations were made in the present study. First, the psychophysical results show that monkeys categorized the vibrotactile stimulus as a function of one sensory feature. Second, the neurophysiological results suggest an encoding scheme in S1: from neurons that encode all sensory features of the vibrotactile stimulus to neurons that specifically encode only one feature. Third, the responses of S1 neurons correlate with the animal's categorization behavior but do not predict the animal's choice. We hypothesize that the dynamic representation of each sensory feature in S1 might serve for further downstream processing that leads to the monkey's psychophysical behavior observed in these categorization tasks.

Monkeys categorized the vibrotactile stimulus on the basis of one single sensory feature. This was forged during the training period, as they learned to identify stimulus categories as high versus low (for frequency and amplitude categorization sets) and stimulus categories as short versus long (duration categorization sets) of the vibrotactile stimuli. To perform categorization of each sensory feature, it is very likely that the monkeys' somatosensory network produced a "mnemonic template" of the edges of the stimulus features during the training periods (low and high values, and short and long values). This mnemonic template must read and classify the sensory feature to generate a categorization process. Although this process has been investigated using visual, complex stimuli (13–16), none of the investigations have investigated how the different components of the visual stimulus are represented in early visual cortex. In this respect, one important constraint imposed for any sensory modality is how an early sensory representation gives rise to the categorization process. In fact, the problem of categorization was addressed before in a somatosensory speed categorization task (17), but it was unclear whether in this task monkeys categorized the speed or the duration of the moving tactile stimulus (18). From the responses recorded in parietal and frontal lobe areas, it appears that the categorization process is computed downstream of the sensory cortex (13–16, 19, 20). However, which is the precise contribution of the sensory cortex in perceptual categorization?

We focused on the encoding capacities of both SA and QA neurons of the S1 cortex while the monkeys categorized sensory features of the vibrotactile stimulus. The results show that both submodality types of S1 neurons have the capacity to encode each stimulus feature of the vibrotactile stimulus. For those neurons that could be tested during the frequency, amplitude, or duration categorization tests ($n = 63$), the following encoding scheme was obtained: Almost a third encoded the three stimulus features ($n = 17$, 26.98%), another third encoded two sensory features (frequency and amplitude, $n = 12$, 19.04%; frequency and duration, $n = 6$, 9.52%; and amplitude and duration, $n = 5$, 7.93%), and a third encoded only one stimulus feature, equally distributed (frequency, $n = 8$, 12.69%; amplitude, $n = 7$, 11.11%; and duration, $n = 8$, 12.69%). Although the number of neurons studied with the three stimulus categorization sets might not be sufficient, we could speculate that in S1 there is a hierarchical encoding scheme. However, it is difficult to document this fact with the current findings. For example, are neurons that encode one sensory feature of the vibrotactile stimulus at the end of the hierarchical encoding scheme, or do those encode all of the sensory features? Also, whether this is constructed in the S1 circuit or imposed by the somatosensory thalamus remains to be determined by the simultaneous recordings of neurons of these two structures during the categorization tasks. Whatever the answers to these questions are, the results show that in S1 there is a repertoire of neural responses that account for the animal's

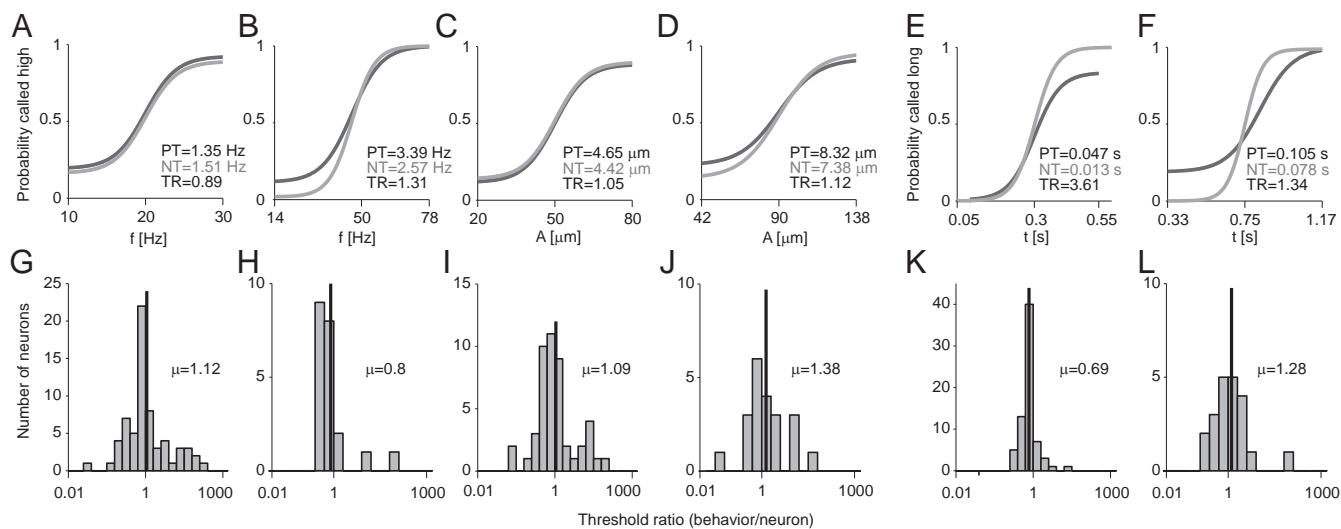


Fig. 5. Comparison between the activity of S1 neurons and psychophysical performance during the categorization sets. Correlation between the performance of S1 neurons quantified (gray curves) with the monkey's performance (black curves) during the frequency (A and B), amplitude (C and D), or duration categorization (E and F) sets. Shown are the TRs (PT/NT thresholds) for all neurons studied with the stimulus categorization set of frequencies between 10 and 30 Hz (G) and 14 and 78 Hz (H), amplitudes between 20 and 80 μ m (I) and between 42 and 138 μ m (J), and stimulus durations between 0.05 and 0.55 s (K) and between 0.33 and 1.17 s (L). PT thresholds are calculated in Hz (A and B) and in μ m (C and D) and in seconds (E and F). NT thresholds are calculated from the firing rate responses (A–F). μ , geometric mean (vertical black bar); s, seconds; TR, threshold ratio (behavior/neuron).

psychophysical categorization for each sensory feature of the vibrotactile stimulus.

Our results show that there is a close correspondence between the NT and PT categorization behavior. Indeed, previous studies have studied the sensitivity of S1 neurons to different stimulus parameters, but few have shown whether this accounts for the psychophysical behavior (2). In our task, monkeys categorized different stimulus set configurations, and S1 neurons reflected this fact. However, S1 neurons did not predict the animal's choice. This is consistent with previous findings in amplitude and frequency vibrotactile discrimination tasks (1, 2). In fact, these studies have shown that downstream areas to S1 encode mostly the cognitive components of these tasks, including the animal's choice (21, 22). This suggests that there is a transformation of the vibrotactile stimulus from S1 to downstream areas. However, the presence of S1 neurons that encode multiple features or only one feature suggests some degree of specialization that could impact downstream networks. In other words, what is represented downstream of S1? It is possible that depending on the task demands, the neuronal circuits downstream of S1 could encode all stimulus features, but this capacity could be also subserved by intermingled but sensory feature-specific neurons. Therefore, studies are needed to show the encoding scheme(s) downstream of S1 during feature categorization of the vibrotactile stimulus.

Materials and Methods

Categorization Task. This study was performed on two male monkeys, *M. mulatta*, 5–7 kg. Monkeys were trained to categorize whether the sensory feature of a vibrotactile stimulus was high or low (frequency or amplitude) and of short or long duration. The monkey sat on a primate chair with its head fixed. The right hand was restricted through a half cast and kept in a palm-up position. The left hand operated an immovable key (elbow at $\sim 90^\circ$) and two PBs in front of the animal, 25 cm away from the shoulder and at eye level. The centers of the switches were located 7 and 10.5 cm to the left of the midsagittal plane. In all trials, the monkey first placed the left hand in response to a probe down (PD; Fig. 1A) and later pressed one of two PBs (Fig. 1A) in response to a probe lifted up from the skin (probe up, PU; Fig. 1A). Stimuli were delivered to the skin of the distal segment of one digit of the right, restrained hand, via a computer-controlled stimulator (2-mm round tip; BME Systems). The initial indentation was 500 μ m (PD; Fig. 1A, C, and E). Vibrotactile stimuli were trains of short mechanical pulses. Each of these

pulses consisted of a single-cycle sinusoid lasting 20 ms (2). In separate blocks of trials, monkeys categorized only one feature of the mechanical vibration delivered to the glabrous skin of one fingertip: frequency (Fig. 1A), amplitude (Fig. 1C), or duration (Fig. 1E). For example, in the case of frequency, monkeys first categorized two extreme stimulus frequencies, 10 and 30 Hz, and reported which was low or high by pressing one of two PBs with the left, free hand. They performed this test in a few trials. We then presented a block of trials with frequencies ranging between 10 and 30 Hz (Fig. 1B, green plot). Monkeys then switched to categorization of frequencies ranging between 14 and 78 Hz (Fig. 1B, red plot), provided they first performed a few trials with the two new extreme frequencies, 14 and 78 Hz. This protocol was followed when the monkeys had to categorize the stimulus amplitude (Fig. 1C and D) or stimulus duration (Fig. 1E and F). It is important to emphasize that the stimulus amplitude (50 μ m) and duration (500 ms) were maintained fixed during categorization of frequency, at a fixed frequency (22 Hz) and duration (500 ms) during categorization of amplitude (20–80 μ m), and both frequency (44 Hz) and amplitude (50 μ m) maintained fixed during categorization of the stimulus duration. Thus, categorization was made as a function of one stimulus feature only. The animal was rewarded for correct categorizations with a drop of liquid. Performance was quantified through PT techniques (Fig. 1B, D, and F) (1, 2). Monkeys were handled according to the institutional standards of the National Institutes of Health and Society for Neuroscience. All protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recordings. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent microelectrodes [2–3 M Ω (23)] inserted into S1 (areas 3b and 1), contralateral (left hemisphere) to the stimulated hand. We collected data using the stimulus sets illustrated in Fig. 1, usually 10 trials per stimulus. We used well-established electrophysiological and anatomical criteria to distinguish between cortical areas (1, 2). We recorded S1 neurons with cutaneous receptive fields confined to the distal segments of the glabrous skin of digits 2, 3, or 4 and had SA or QA properties (1, 2). For each studied neuron, the stimulus was delivered to the center of its cutaneous receptive field.

Data Analysis. We analyzed the responses of S1 neurons while the monkey performed the categorization tasks. All neurons had small cutaneous receptive fields located in the distal segment of one digit (fingertips 2, 3, 4, or 5). Stimuli were delivered to the center of the neuron's receptive field. We considered a task-related response, if the distribution of the firing rates during the stimulation period was statistically different from a period immediately before trial initiation (ROC test, $\alpha = 0.01$) (2, 24). The relationship between the stimulus and the neuron's firing rate elicited during the

stimulation period (500 ms) was quantified using linear regression analysis (firing rate = slope \times stimulus categorization + basal firing rate). For the analysis, only slopes statistically different from zero were considered (permutation test, $n = 1,000$; $P < 0.05$) (24).

NT curves based on firing rates were constructed according to the model described previously (1). On each trial, we obtained the maximum firing rate in a 500- or 50-ms window that was displaced every 1 ms in the 1.5-s period between the stimulus onset and the probe being lifted up (PU). NT curves were constructed as the proportion of trials in which the maximum firing rate reached or surpassed a criterion level (1). For each neuron, this criterion was chosen to maximize the number of hits. PT and NT fits were obtained by fitting a Boltzmann equation. Lower and upper Boltzmann's parameters were fixed according to the PT and NT performance in each session. Only fits with statistical goodness were considered. For each curve, categorization threshold was calculated when the stimulus categorization of

the monkey/neuron performance reached 50% categorization. The categorization modulation of the curve was the difference in categorization probability between the maximum and minimum values of the stimuli. This quantity accounted for how much the monkey/neuron performance varied within the relevant interval. The slopes for individual and population curves were calculated within the interval where the probability of categorization ranged between 0.4 and 0.6. The slopes and shapes of the curves indicated the sensitivity of the monkey/neuron to the stimulus. PT slopes were compared with their NT counterparts using a Wilcoxon rank test ($\alpha = 0.05$) (25).

ACKNOWLEDGMENTS. R.R.'s research was supported by grants from the Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México and the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

- de Lafuente V, Romo R (2005) Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat Neurosci* 8(12):1698–1703.
- 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.
- Arabzadeh E, Petersen RS, Diamond ME (2003) Encoding of whisker vibration by rat barrel cortex neurons: Implications for texture discrimination. *J Neurosci* 23(27):9146–9154.
- Hollins M, Roy EA (1996) Perceived intensity of vibrotactile stimuli: The role of mechanoreceptive channels. *Somatosens Mot Res* 13(3-4):273–286.
- Arabzadeh E, Panzeri S, Diamond ME (2004) Whisker vibration information carried by rat barrel cortex neurons. *J Neurosci* 24(26):6011–6020.
- 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):539–559.
- 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.
- Hernández A, Salinas E, García R, Romo R (1997) Discrimination in the sense of flutter: New psychophysical measurements in monkeys. *J Neurosci* 17(16):6391–6400.
- Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R (2005) Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 8(9):1210–1219.
- 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.
- 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):452–484.
- Green DM, Sweets J (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York).
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK (2001) Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* 291(5502):312–316.
- Sigala N, Logothetis NK (2002) Visual categorization shapes feature selectivity in the primate temporal cortex. *Nature* 415(6869):318–320.
- Desimone R, Albright TD, Gross CG, Bruce C (1984) Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J Neurosci* 4(8):2051–2062.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK (2003) A comparison of primate prefrontal and inferior temporal cortices during visual categorization. *J Neurosci* 23(12):5235–5246.
- Romo R, Merchant H, Zainos A, Hernández A (1996) Categorization of somesthetic stimuli: Sensorimotor performance and neuronal activity in primary somatic sensory cortex of awake monkeys. *Neuroreport* 7(7):1273–1279.
- Ruiz S, Crespo P, Romo R (1995) Representation of moving tactile stimuli in the somatic sensory cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol* 73(2):525–537.
- Romo R, Ruiz S, Crespo P, Zainos A, Merchant H (1993) Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J Neurophysiol* 70(6):2690–2694.
- 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):317–326.
- de Lafuente V, Romo R (2006) Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(39):14266–14271.
- Hernández A, et al. (2010) Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* 66(2):300–314.
- Hernández A, et al. (2008) Procedure for recording the simultaneous activity of single neurons distributed across cortical areas during sensory discrimination. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(43):16785–16790.
- Siegel S, Castellan NJ (1988) *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences* (McGraw-Hill, New York).
- Gibbons J, Chakraborti S (2003) *Nonparametric Statistical Inference* (Marcel Dekker, New York).