



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

**NEURONAS INDIVIDUALES DE LA CORTEZA MOTORA PRE-SUPLEMENTARIA (PRE-SMA) CODIFICAN
INFORMACIÓN DE MÁS DE UNA MODALIDAD SENSORIAL DURANTE LA MEMORIA DE TRABAJO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

JOSÉ VERGARA DE LA FUENTE

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RANULFO ROMO TRUJILLO

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

COMITÉ TUTOR:

DR. JOSÉ BARGAS DÍAZ

INSITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

DR. GABRIEL GUTIERRÉZ OSPINA

INSITUTO DE INVESTIACIONES BIOMÉDICAS

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Agosto 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo del proyecto fue realizado en el departamento de Neurociencia Cognitiva del Instituto de Fisiología Celular bajo la tutela del Dr. Ranulfo Romo Trujillo, con quién siempre estaré agradecido por todo el apoyo y las enseñanzas brindadas desde mi llegada a su laboratorio.

Agradezco la asistencia técnica recibida por el personal del laboratorio del Dr. Romo: el Dr. Jesús Manuel Álvarez López, el Ing. Jaime Héctor Díaz Osornio, el Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales y el auxiliar de laboratorio Sr. Sergio Méndez Franco. Así mismo agradezco el apoyo de los miembros de la unidad de cómputo de la división de Neurociencias del Instituto: el Ing. Francisco Pérez Eugenio y a la M. en C. Ana María Escalante Gonzalbo.

Agradezco el apoyo recibido por los miembros de mi comité tutor el Dr. José Bargas Díaz y el Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina. Al Dr. Luis Alonso Lemus Sandoval, al Dr. Román Rossi-Pool y a los miembros del jurado la Dra. María Elvira Galarraga Palacios, el Dr. Hugo Merchant Nancy, el Dr. Luis Alberto Carrillo Reid y el Dr. Ranier Gutiérrez Mendoza.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
Abstract	2
II. INTRODUCCIÓN	3
Tarea de discriminación de pares de frecuencia.....	4
Representación sensorial del <i>flutter</i> táctil	7
Representación sensorial del <i>flutter</i> acústico	10
¿Son las cortezas sensoriales primarias unimodales o multisensoriales?	13
Representación de <i>flutter</i> táctil y acústico durante la memoria de trabajo.....	15
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. HIPÓTESIS.....	21
V. OBJETIVOS.....	21
VI. MÉTODOS.....	21
Entrenamiento	22
Habitación.	22
Entrenamiento en los comandos motores de la tarea de discriminación.	22
Entrenamiento en discriminación de pares de frecuencia.	22
Evaluación del umbral de discriminación.....	24
Registro extracelular	25
Análisis estadístico	26
Responsividad.	26
Codificación monotónica.....	26
Codificación no-monotónica.	28
Actividad normalizada (Transformada Z).	28
Estimación de información.....	29
Clasificación bimodal.....	31
Perfil temporal de codificación.	31
Cuantificación bimodal.....	32
Latencias.....	33
VII. RESULTADOS	34
VII. DISCUSIÓN.....	51
VIII. CONCLUSIONES	54
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	54

I. RESUMEN

La memoria de trabajo (MT) es la capacidad de recordar información por un periodo corto de tiempo (segundos). Esta información puede ser la evocación de algo que ha sido almacenado en memoria de largo plazo o tratarse de información que ha sido adquirida recientemente a través de cualquiera de nuestros órganos de los sentidos. Por ejemplo, somos capaces de mantener en MT el nombre de una persona si alguien nos lo dice (estímulo acústico), si lo vemos escrito (estímulo visual) o incluso si sabemos leerlo en braille (estímulo táctil). En todos los casos el percepto que se evoca es el mismo. Pero, ¿cómo y dónde en el cerebro las neuronas representan la información proveniente de distintas modalidades sensoriales?

Experimentos realizados en primates no-humanos han reportado neuronas que codifican información durante la MT en diferentes zonas de la corteza cerebral temporal, parietal y frontal. No obstante, muy pocos trabajos han utilizado estímulos provenientes de distintas modalidades sensoriales y en los casos donde se han empleado, es difícil identificar cual(es) atributo(s) del estímulo están codificando las neuronas durante MT. Un paradigma experimental que permite correlacionar de manera precisa la actividad de las neuronas con los parámetros del estímulo es la discriminación de pares de frecuencia táctiles y acústicas en el rango de *flutter* (4 a 50 Hz). Además, la tarea obliga a que los sujetos, independientemente de la modalidad sensorial del estímulo, mantengan en MT el valor de la frecuencia de un primer estímulo que tienen que comparar un par de segundos después contra un segundo estímulo. Empleando la modalidad táctil, el equipo de trabajo de Ranulfo Romo ha demostrado que el mantenimiento de la información de *flutter* en MT se encuentra distribuido a lo largo de varios circuitos prefrontales y premotores de la corteza cerebral de monos Rhesus. Resultados similares fueron encontrados en uno de estos circuitos premotores (corteza premotora ventral; VPC, por sus siglas en inglés) cuando los monos ejecutaron la misma tarea, pero ahora utilizando estímulos acústicos. Sin embargo, dado que fueron experimentos independientes, se desconoce si la representación de *flutter* táctil y acústico se realiza mediante un solo circuito supramodal o el mismo percepto se representa a través de diferentes circuitos unimodales.

Por otro lado, además de la VPC, existen diferentes áreas del circuito premotor que pueden ser candidatas para codificar información de *flutter* de manera supramodal. Una de estas áreas es la corteza motora pre-suplementaria (pre-SMA, por sus siglas en inglés), la cual participa de manera importante durante la MT de *flutter* táctil, en la codificación de reglas abstractas relacionadas con

información visual y en la representación de intervalos de tiempo a partir de estímulos visuales y acústicos. Para investigarlo, registramos los potenciales de acción de neuronas individuales en la pre-SMA de monos *Rhesus* mientras discriminaban entre pares de frecuencias provenientes de diferentes modalidades sensoriales (e.g. táctil vs. acústico, y viceversa). Los resultados encontrados muestran que las neuronas de pre-SMA codifican la información de *flutter* independientemente de cuál fue la modalidad sensorial del estímulo. Además, la actividad neuronal en la pre-SMA es capaz de mantener esta representación supramodal durante todo el tiempo que los sujetos retienen la información en MT. Estos datos apoyan que, contrario a lo que tradicionalmente se pensaba, la pre-SMA no es un área exclusivamente relacionada con la planeación de movimientos voluntarios. En cambio, debe ser considerada como un área que participa en la integración y evaluación de información abstracta para la construcción de juicios perceptuales durante la toma de decisiones. Finalmente, la existencia de neuronas que codifican información de más de una modalidad sensorial sugiere que la evocación de un percepto se codifica mediante circuitos neuronales amodales.

Abstract

Working memory (WM) is the ability to store information during short time periods. For example, we can recall someone's name when we hear (acoustic stimulus) or see (visual stimulus) it, and even read it in braille (tactile stimulus). In all these modalities, the evoked percept is the same, but the question is, where and how in the brain do single neurons encode information from more than one sensory modality? We addressed these two questions by recording the extracellular activity of single neurons from the pre-supplementary motor area (pre-SMA; a cortical area involved in motor planning), while trained monkeys discriminated between two *flutter* stimulus frequencies in the vibrotactile and acoustic modalities. During the task, the subject maintained in WM the first stimulus frequency (f_1), which is then compared against a second stimulus frequency (f_2), regardless of the sensory modality: f_1 tactile vs. f_2 tactile; f_1 acoustic vs. f_2 acoustic; and across sensory modalities (f_1 acoustic vs. f_2 tactile and vice versa) and indicated by pressing one of two push-buttons whether $f_1 > f_2$ or $f_1 < f_2$. The results showed that single neurons from the pre-SMA encoded the *flutter* information during the WM period, regardless of whether f_1 was tactile or acoustic. Information reliability about the stimulus frequency was a function of hits and errors. Information decreased during errors when compared with hit trials. The results are unique since for the first time it is showed where (pre-SMA) and how analog information of more than two sensory modalities are stored in WM. In other words, the integrative capacity of brain cells at the service of a cognitive

function. Finally, the pre-SMA has traditionally been involved in motor planning, but our results show that it is involved in WM too.

II. INTRODUCCIÓN

La percepción del mundo que nos rodea es un proceso cognitivo que nos permite llevar a cabo una adecuada selección de conductas intencionadas que favorezcan la supervivencia y el bienestar del sujeto (e.g. huir de un depredador, búsqueda de alimento, reconocimiento social, etc.; revisado en Jung, 1984; Gillett, 1989). La percepción implica una abstracción de la realidad que se construye a partir de la convergencia y asociación de información proveniente de cada uno de los cinco sentidos y, por lo tanto, una característica distintiva de este proceso es que el mismo percepto puede ser evocado a partir de estímulos de diferente modalidad sensorial (Shi y Müller, 2013; Stein *et al.*, 2014). Un ejemplo cotidiano es cuando recibimos una llamada al teléfono celular: al escuchar la melodía que escogimos como tono (estímulo acústico), inmediatamente buscamos el equipo para contestar la llamada. Sin embargo, cuando el teléfono está en silencio, realizamos exactamente la misma conducta cuando sentimos que el celular vibra sobre nuestra piel al ritmo de la melodía (estímulo vibrotáctil). Es decir, tanto un estímulo táctil como uno acústico son capaces de producir el mismo percepto de llamada entrante y, en consecuencia, desencadenar la misma conducta de contestar el teléfono. Pero, para poder reconocer un percepto sin importar la modalidad sensorial que lo evoca ¿el cerebro utiliza un circuito de neuronas amodales o distintos circuitos de neuronas unimodales codifican el mismo percepto?

Para abordar esta pregunta es necesario contar con un paradigma conductual donde los sujetos bajo experimentación evoquen el mismo percepto a partir de información de diferente modalidad sensorial. La tarea de discriminación de pares de frecuencia táctiles y acústicos satisface este criterio (Lemus *et al.*, 2010). Las frecuencias que se utilizan se encuentran dentro de un rango que va de los 4 a los 45 Hz y la forma en que se perciben se puede describir como el sentir (o escuchar) a una mariposa batir sus alas en la palma de la mano. Este percepto, semejante al que produce el vibrar del teléfono celular, se le conoce como como aleteo o *flutter* en inglés. En el laboratorio, el *flutter* táctil se puede recrear al presentar breves pulsaciones periódicas aplicadas sobre la piel de la yema de los dedos (revisado en Romo y Salinas, 2003). Por otro lado, para la modalidad auditiva se utilizan “bips” con la misma duración que las pulsaciones táctiles e igualmente equi-espaciados en el rango de *flutter* (Bendor y Wang, 2007). Además de la equivalencia perceptual entre el *flutter* táctil y acústico, la tarea de discriminación presenta la gran ventaja de que tanto humanos como monos la

resuelven con el mismo desempeño conductual (Lemus *et al.*, 2010; Spitzer y Blankenburg, 2012). Esto nos permite tener un modelo experimental en el cual podemos registrar la actividad de neuronas individuales de distintas áreas cerebrales mientras los monos ejecutan la discriminación de *flutter* (Hernandez *et al.*, 2008). Este experimento no solamente permite estudiar cómo la actividad de las neuronas del cerebro del mono codifica la información del *flutter*, sino también como se relacionan con los reportes perceptuales (Romo y de Lafuente, 2013; Romo y Salinas, 2003).

Tarea de discriminación de pares de frecuencia

Las tareas de discriminación consisten en reportar diferencias entre dos o más estímulos. Un aspecto importante es que los estímulos que se utilizan deben ser 100% detectables, por lo tanto, la dificultad no depende de la fiabilidad sensorial del estímulo sino de la diferencia entre los valores del atributo(s) físico(s) que el sujeto tiene que comparar (amplitud, duración, frecuencia, temperatura, ubicación espacial, etc.; Kingdom y Prins, 2016). Manipulando de manera sistemática las diferencias en el parámetro de interés, es posible cuantificar la relación entre las variables físicas de los estímulos y la capacidad de discriminar de los sujetos (Hernández *et al.*, 1997; Mountcastle *et al.*, 1990). Contar con una descripción cuantitativa de la capacidad perceptual del sujeto es fundamental para poder relacionar como se transforma y se utiliza la información sensorial durante los diferentes procesos cognitivos involucrados en la ejecución de la tarea (Gardner y Johnson, 2012a; Parker y Newsome, 2002).

Durante la discriminación entre pares de frecuencias de estímulos vibrotáctiles se restringe una de las manos del sujeto con la palma hacia arriba. Un ensayo da inicio cuando la punta de un estimulador mecánico (2 mm de diámetro) hace contacto suave y sostenido sobre la piel de la falange distal de uno de sus dedos. En respuesta, el sujeto coloca su mano libre en una palanca sensible al tacto indicando que se encuentra listo para ejecutar el ensayo. Por el resto del ensayo tanto la punta del estimulador se mantiene presionando la piel como la mano libre debe mantenerse sobre la palanca; si se retira la mano de la palanca antes de que concluya la presentación de los estímulos el ensayo se aborta y se repite el proceso. Además, mantener la mano en la palanca por el resto del ensayo evita introducir algún componente motor durante la presentación de los estímulos. Después de un periodo de espera variable (1 a 3 s) se presenta el primer estímulo cuya duración es de 0.5 s. El estímulo es una serie de pulsos equi-espaciados que consisten en desplazamientos verticales de la punta de prueba sobre la piel siguiendo la forma de una señal sinusoidal cuya amplitud es 10 veces mayor al umbral de detección (≈ 9 micras). Cada uno de los

pulsos duran 20 milisegundos y el número total de pulsos está determinado por la frecuencia del estímulo (i.e. *flutter*; 4 – 45 Hz). Después de que se presenta la primera frecuencia (f_1) existe un tiempo de espera de 3 segundos antes de la llegada de una segunda frecuencia (f_2). Al finalizar el segundo estímulo (f_2) el sujeto retira la mano de la palanca y reporta si f_2 fue mayor o menor que f_1 . Para reportar su decisión, debe apretar uno de los dos botones que se encuentran frente a él. La regla asignada para cada botón es la siguiente: si la frecuencia del segundo estímulo es mayor que la del primero ($f_2 > f_1$) aprieta el botón izquierdo y en caso contrario ($f_2 < f_1$) el botón derecho es el correcto. Variando los valores de frecuencia entre ambos estímulos se cuantifica la probabilidad de que el sujeto juzgue $f_2 > f_1$ y mediante un ajuste de Boltzmann se construye una curva psicométrica que relaciona la diferencia entre $f_2 - f_1$ con el desempeño del sujeto (Hernández *et al.*, 1997). A partir de la función psicométrica es posible cuantificar cual es la diferencia mínima que debe existir entre dos frecuencias para que los sujetos sean capaces de discriminar correctamente que una es mayor que la otra (JDN por sus siglas en inglés, Just-Noticeable Difference; Kingdom y Prins, 2016). Este parámetro psicofísico, también conocido como umbral diferencial o Limen diferencial (DL, por sus siglas en inglés), permite comparar la capacidad perceptual entre sujetos de la misma especie o incluso entre sujetos de diferentes especies (e.g. humanos vs. monos *Rhesus*).

Dada la composición minimalista de los estímulos (pulsos sinusoidales) la tarea es un modelo experimental que permite controlar de manera precisa los parámetros físicos de frecuencia, amplitud y duración de los estímulos. Esta ventaja fue explotada inicialmente por Vernon Mountcastle en las décadas de 1960 y 1970 para entrenar monos *Rhesus* a resolver tareas de discriminación-categorización de estímulos vibrotáctiles. Al comparar el desempeño y los umbrales diferenciales entre monos y humanos, Mountcastle encontró que ambas especies poseen la misma capacidad perceptual para evaluar parámetros de amplitud y frecuencia en el rango de *flutter* (LaMotte y Mountcastle, 1975; Talbot *et al.*, 1968). Más adelante, el equipo de trabajo de Ranulfo Romo (Hernández *et al.*, 1997) demostró que en el diseño inicial de la tarea de discriminación de Mountcastle (Mountcastle *et al.*, 1990) los monos no discriminaban la diferencia entre f_1 y f_2 , sino que solo categorizaban si la frecuencia del segundo estímulo era alta o baja. De tal modo que Romo y colaboradores (Hernández *et al.*, 1997) tuvieron que rediseñar la forma en que se combinaban los pares de frecuencias en cada ensayo y obligar a que los monos utilizaran la información del primer estímulo (f_1) para compararla con la información del segundo estímulo (f_2) en vez de resolver la tarea basándose únicamente en la información del último estímulo (f_2).

Además de controlar fácilmente los parámetros físicos de los estímulos y poder relacionarlos con la conducta de los sujetos; la modificación de Romo y colaboradores permite identificar claramente la temporalidad con que ocurren las distintas etapas cognitivas involucradas en la ejecución de la tarea. Esta secuencia de eventos puede describirse de la siguiente manera: 1) durante el primer estímulo el sujeto experimental debe identificar qué frecuencia se le presenta; esto implica que la información mecánica tiene que ser transformada y representada en potenciales de acción desde las aferentes primarias hasta la corteza somatosensorial primaria, por lo tanto, es durante este periodo donde podemos investigar cómo las neuronas codifican las variables físicas del estímulo en las que se basa la percepción de *flutter*; 2) al término del primer estímulo transcurren tres segundos en ausencia de cualquier otro tipo de información sensorial y durante los cuales el sujeto debe recordar el valor de la frecuencia que acaba de ocurrir, es decir, la tarea de discriminación permite estudiar dónde y cómo se almacena un parámetro continuo en memoria de trabajo (MT); 3) una vez transcurridos estos tres segundos se presenta una segunda frecuencia que el sujeto debe identificar para compararla con la memoria del primer estímulo y poder decidir cuál fue de mayor frecuencia, en consecuencia, a partir de la llegada del segundo estímulo se pueden buscar correlatos neurofisiológicos sobre cómo se computa la diferencia entre f_1 y f_2 y su posterior transformación en la decisión de que botón apretar. (revisado en Romo y Salinas, 2003, 2001)

Es importante señalar que el parámetro de frecuencia es un atributo analógico, es decir, se representa mediante la asignación de una magnitud física continua proporcional al número de pulsos del estímulo. Una característica de los atributos sensoriales analógicos (e. g. amplitud, duración) es que son supramodales; en otras palabras, son propiedades comunes entre estímulos de diferentes modalidades sensoriales (Holmes *et al.*, 2009). Por lo tanto, la discriminación de pares de frecuencias permite el uso tanto de estímulos vibrotáctiles como de estímulos acústicos y visuales. Para lograr la equivalencia perceptual de *flutter* entre cada una de estas modalidades se debe mantener el mismo diseño de los estímulos: pulsos de 20 milisegundos cada uno y equidistantes entre sí. En el caso de la modalidad auditiva, cada pulso consiste de un tono puro cuya frecuencia generalmente está entre 1 a 3 KHz; este rango corresponde a las frecuencias que mejor detectan tanto humanos como monos *Rhesus* (Heffner, 2004). Es importante diferenciar entre la frecuencia audible del pulso (1 – 3 KHz) y la frecuencia que define el número de pulsos que contiene un estímulo, ésta última es la que caracteriza la percepción de *flutter* acústico (4 – 45 Hz; Bendor y Wang, 2007). Para la modalidad visual, el percepto de *flutter* se conoce como parpadeo o *flicker* en inglés (Fukuda, 1977); consiste de pulsos de luz de 20 milisegundos equiespaciados a la misma

frecuencia que el *flutter* táctil. Tanto en el *flutter* acústico como en el *flicker* visual se debe tener cuidado en el uso de frecuencias mayores a 45 Hz ya que se puede provocar una fusión del estímulo; los estímulos visuales pueden aparecer como una luz constante (Herbst *et al.*, 2013) y los acústicos pueden escucharse como un tono grave (Besser, 1967). Por otro lado, estudios en humanos demuestran que es relativamente fácil generalizar la regla de discriminación entre estímulos de diferente modalidad sensorial; bastan un par de ensayos para familiarizar al sujeto con los estímulos e inmediatamente después ejecutan la tarea de manera correcta (Spitzer y Blankenburg, 2012). Sin embargo, esta generalización no ocurre de manera tan rápida en monos *Rhesus* (Lemus *et al.*, 2010).

A finales de la década de los 2000, Ranulfo Romo y Luis Lemus entrenaron monos *Rhesus* a discriminar entre pares de frecuencia táctiles, acústicos y, lo más importante, entre estímulos de modalidad sensorial cruzada, i.e., f1-táctil vs. f2-acústico y f1-acústico vs. f2-táctil. La presentación de ensayos donde f1 y f2 corresponden a la misma modalidad (unimodales) son una condición necesaria para que los monos aprendan a utilizar tanto la información táctil como la auditiva; sin embargo, esto no necesariamente obliga a que el sujeto generalice la información proveniente de vías sensoriales distintas (Haegens *et al.*, 2017). En cambio, cuando se presenta en el mismo ensayo un estímulo táctil y otro acústico (modalidad sensorial cruzada; cross-modal en inglés), es necesario que los sujetos realicen una representación abstracta y homóloga del valor de frecuencia. De este modo, la tarea de discriminación con ensayos cross-modales fue uno de los primeros trabajos donde se garantizó que primates no humanos realizaran juicios perceptuales basados en un parámetro de magnitud supramodal (Nieder, 2017). A través del registro de la actividad cerebral mientras monos *Rhesus* ejecutan esta tarea se ha comenzado a investigar dónde converge la información de *flutter* táctil y acústico, y si se lleva a cabo por circuitos unimodales o el mismo grupo de neuronas codifica el parámetro de frecuencia independientemente de la modalidad.

Representación sensorial del *flutter* táctil

Cada uno de los órganos de los sentidos cuenta con células especializadas para traducir los distintos tipos de energía sensorial (química, luminosa, mecánica) en actividad eléctrica neuronal, i.e. potenciales de acción. De esta manera, los diferentes atributos que componen un estímulo sensorial se codifican a través de los trenes de potenciales de acción que se van transmitiendo y transformando hasta el sistema nervioso central donde, finalmente se construye la percepción del mundo externo (Gardner y Johnson, 2012a). Pero, ¿cuáles son los mecanismos neuronales que transforman la información sensorial en un determinado percepto? Los trabajos pioneros de Vernon

Mountcastle en la década de 1960 combinaron dos metodologías claves para el estudio del código neural: 1) la caracterización cuantitativa entre la relación de los atributos físicos de un estímulo y la percepción que produce (Psicofísica); y 2) realizar una descripción estadística de la relación que existe entre la actividad de neuronas sensoriales y los parámetros físicos del estímulo (Neurofisiología). A partir de conocer la manera que las neuronas representan los estímulos y saber qué atributos del estímulo moldean la percepción, se pueden probar hipótesis para determinar cuáles son los aspectos de la actividad neuronal en los que se basa la capacidad perceptual del sujeto, es decir, cual es el código neural. (Johnson, 2000; Talbot *et al.*, 1968)

Siguiendo esta estrategia y utilizando el sistema somatosensorial como modelo de estudio, el equipo dirigido por Mountcastle caracterizó los umbrales sensoriales de humanos y monos para detectar y discriminar estímulos vibrotáctiles en un amplio rango de frecuencias y amplitudes (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle *et al.*, 1972). Los primeros correlatos neurofisiológicos fueron hechos en las neuronas encargadas de traducir el estímulo mecánico en potenciales de acción (aférentes primarias; Mountcastle *et al.*, 1967; Werner y Mountcastle, 1965). Existen tres grupos de aferentes primarias que inervan la piel glabra tanto en humanos como en monos *Rhesus* y cada una se encuentra asociada a un mecano-receptor específico. Dos de ellos, los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel, se encuentran en las crestas dérmicas y están asociados con aferentes primarias que responden a estímulos que abarcan una pequeña área de la piel, es decir, poseen campos receptores superficiales y pequeños (receptores tipo 1). El tercer tipo de mecano-receptores, los corpúsculos de Pacini, se encuentran en la parte profunda de la dermis y poseen campos receptores profundos y más grandes (receptores tipo 2). Tanto los corpúsculos de Meissner como de Pacini están asociados con aferentes primarias que solo responden al inicio y al final del estímulo (adaptadores rápidos; RA1 y RA2, por sus siglas en inglés respectivamente). En cambio, las aferentes asociadas a las células de Merkel responden con mayor intensidad al inicio del estímulo y, aunque su actividad decae con el tiempo, se mantienen activas durante la mayor parte del periodo de estimulación (adaptadores lentos, SA1 por sus siglas en inglés). Mountcastle y sus colaboradores registraron en monos *Rhesus* anestesiados los potenciales de acción de las aferentes primarias cuando se les aplicaban los mismos estímulos utilizados con monos despiertos que ejecutaban tareas de discriminación y detección. De esta manera demostraron que cuando la frecuencia del estímulo vibrotáctil era baja (2 – 50 Hz, rango de *flutter*) las aferentes asociadas a los corpúsculos de Meissner (RA1) eran las que mejor correlacionaban con los atributos de intensidad y periodicidad que tanto humanos como monos eran capaces de detectar y discriminar (LaMotte y Mountcastle,

1975). Mientras que, cuando la percepción que se evocaba era la de vibración (60 – 300 Hz), los receptores encargados de transmitir la información del estímulo son los corpúsculos de Pacini (RA2) (Mountcastle *et al.*, 1967). Por otro lado, los trabajos realizados por Kenneth Johnson y sus colaboradores demostraron que la actividad de las aferentes primarias asociadas a los discos de Merkel contribuye principalmente a la percepción de texturas debido a su alta resolución espacial (Phillips *et al.*, 1992). Estos resultados indican que, dado que cada mecano-receptor codifica diferentes atributos del estímulo, la representación de un objeto táctil requiere la integración de información proveniente de cada una de las distintas aferentes primarias (Gardner y Johnson, 2012b; Johnson, 2001).

Las neuronas que conforman las aferentes primarias se denominan pseudo-unipolares por poseer un axón que se bifurca. Una de sus ramas inerva al mecano-receptor de la piel y la otra entra a la médula espinal donde nuevamente se bifurca en una rama local relacionada con la activación de reflejos y otra rama ascendente que llega hasta los núcleos gracilis y cuneatus en el bulbo raquídeo. Posteriormente, los axones que salen de estos núcleos cruzan hacia el lado contralateral formando las fibras del lemnisco medial que ascienden hasta el tálamo. El tálamo es una estructura oval en el diencefalo dorsal que posee núcleos de relevo hacia la corteza cerebral para cada una de las modalidades sensoriales, excepto la olfativa. El núcleo talámico de relevo para información somatosensorial es el ventral posterior lateral (VPL) cuyos axones proyectan a las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann en la corteza cerebral; éstas en conjunto componen la corteza somatosensorial primaria (S1). (Jones y Friedman, 1982).

Los registros electrofisiológicos en tálamo y S1 (principalmente área 3B y área 1 de Brodmann) de monos *Rhesus* ejecutando la tarea de discriminación han demostrado que las neuronas involucradas en la representación de *flutter* táctil son aquellas con respuestas de adaptador rápido tipo 1 (RA1; Camarillo *et al.*, 2012; Hernandez *et al.*, 2000). Una característica distintiva de estas poblaciones neuronales es que responden en fase con el desplazamiento del estimulador mecánico, es decir, siguen fielmente la periodicidad del estímulo. Dado que el parámetro de frecuencia puede extraerse a partir del intervalo que existe entre los pulsos o conociendo el número total de pulsos, hay dos hipótesis sobre cuál podría ser el código neural en el que se basa la percepción de *flutter*. La primera consiste en un código de tasa donde, un observador de la actividad neuronal, utilizaría el número total de potenciales de acción evocados por f_1 y f_2 para estimar la diferencia entre ambas frecuencias y decidir si el segundo estímulo fue mayor o menor. La segunda hipótesis se basa en un código temporal donde el observador ideal podría resolver la tarea fijándose en la periodicidad con

que ocurren los potenciales de acción. Romo y colaboradores utilizaron herramientas estadísticas provenientes de la teoría de detección de señales y la teoría de la información de Shannon para cuantificar cuál sería el desempeño obtenido a partir de un código de tasa o uno de periodicidad (neurometría; Salinas *et al.*, 2000). Los resultados encontrados indican que, a pesar de que el código temporal proporciona mayor información acerca de la frecuencia del estímulo, es mediante un código de tasa que el desempeño obtenido a partir de la actividad neuronal empata con el que ejecuta el sujeto (curva neurométrica \approx curva psicométrica). Además, otra evidencia que apoya el código de tasa es que cuando se rompe la periodicidad entre los pulsos que componen f_1 y f_2 , los monos ejecutan la tarea con el mismo desempeño, sin necesidad de ser reentrenados a discriminar estos estímulos aperiódicos (Luna *et al.*, 2005). Pero ¿qué ocurre cuándo el *flutter* en vez de ser táctil es acústico? ¿Sigue siendo un código de tasa de disparo de las neuronas el que correlaciona mejor con la conducta?

Representación sensorial del *flutter* acústico

Aunque la transducción sensorial en el sistema táctil y auditivo se lleva a cabo a través de mecanorreceptores, el tipo de información que se procesa difiere sustancialmente entre estas dos modalidades (Katta *et al.*, 2015). Un estímulo táctil consiste en desplazamientos de la piel provocados por el contacto directo del objeto que produce dichos movimientos. En el caso del sistema auditivo, la estimulación del órgano sensorial (la cóclea) es a través del sonido; el cual consiste en una alternancia de compresión y rarefacción (dilatación) de las partículas del aire. Estos cambios de presión son generados por objetos (cuerdas vocales, instrumentos musicales, etc.) que al vibrar transfieren su patrón de desplazamientos al aire que, al ser un medio elástico, los propaga hasta nuestros oídos. La dinámica de estos desplazamientos se puede analizar en términos de una sumatoria de funciones seno cuya modulación temporal en amplitud y frecuencia van a determinar los distintos atributos del sonido: intensidad, tono, duración y timbre. (Yost, 2009).

Las ondas sonoras que llegan a la aurícula de la oreja viajan por el conducto auditivo hasta chocar con la membrana timpánica haciéndola vibrar. A su vez, la membrana timpánica provoca el desplazamiento de los huesecillos del oído medio que anatómicamente acoplan el tímpano con la cóclea: membrana timpánica \rightarrow martillo \rightarrow yunque \rightarrow estribo \rightarrow cóclea. El estribo funciona como un pistón que con cada desplazamiento produce un patrón de compresión/rarefacción del líquido que contiene la cóclea. Las fluctuaciones de presión en el líquido dentro de la cóclea hacen que la membrana basilar oscile y provoque el desplazamiento de los cilios de las células borde de cepillo.

Sin embargo, no toda la membrana basilar oscila homogéneamente. Cuando el estribo se mueve a baja frecuencia, la onda de presión provoca la oscilación de la región más apical de la membrana basilar. En cambio, cuando la frecuencia del estímulo es alta, es el segmento basal quien oscila. (Goldstein, 2010; Puria y Rosowski, 2012). Cada vez que las células borde de cepillo son activadas, se despolarizan e incrementan la liberación de neurotransmisor (glutamato) hacia la terminal axónica de la neurona bipolar del ganglio coclear, produciendo un aumento en el disparo de potenciales de acción (Hudspeth, 1997). De esta manera, dependiendo donde ocurre la activación de la sinapsis célula ciliada → neurona ganglionar, podemos determinar qué frecuencia(s) contiene un estímulo acústico. Cuando el sonido está compuesto por una sola frecuencia lo percibimos como un tono puro, de ahí que este esquema de representación espacio-frecuencial en la cóclea se denomine “Tonotopía” (Evans, 1992; Manley, 2018).

Tanto en humanos como en primates no humanos, la representación tonotópica se mantiene a través de los distintos relevos sinápticos desde la cóclea hasta llegar a la corteza auditiva primaria (A1): ganglio espiral coclear → núcleo coclear (médula espinal) → colículo inferior (cerebro medio) → núcleo geniculado medial (tálamo) → A1 (áreas 41 y 42 de Brodmann). La corteza auditiva primaria se encuentra en el banco inferior del surco temporal y está conformada por tres áreas adyacentes: área auditiva I (AI), área rostral (R) y área rostral-temporal (RT). A lo largo del eje rostral-caudal las columnas corticales de estas áreas están organizadas en términos de un gradiente tonotópico cuya selectividad frecuencial varía dependiendo el área: AI, altas → bajas frecuencias; R, bajas → altas frecuencias, RT altas → bajas frecuencias. (Kaas y Hackett, 2000; Wang *et al.*, 2008).

Generalmente los estímulos auditivos están compuestos por una secuencia de eventos sonoros de corta duración que siguen una cadencia rítmica. En particular, las repeticiones lentas (<45 Hz, rango de *flutter*) tienen un impacto en el entendimiento de consonantes y oraciones en el humano (Rose, 1992), así como de vocalizaciones conespecíficas en primates no humanos (Singh y Theunissen, 2003). Además, es importante señalar que cada uno de los eventos acústicos normalmente está compuesto por una mezcla de frecuencias que va cambiando en función del tiempo; por lo tanto, la información que llega a A1 estará representada en términos de dos componentes: 1) tonotópico, dependiendo el contenido frecuencial del estímulo se activará una combinatoria de neuronas específicas localizadas en las distintas bandas del arreglo tonotópico; 2) temporal, el patrón de trenes de potenciales de acción de cada neurona estará determinado por el ritmo del estímulo (e.g. *flutter*) y por la existencia de la frecuencia preferencial de la neurona. En consecuencia, una estrategia útil para el estudio de la codificación de información en A1 es disminuir

la variabilidad frecuencial; es decir, presentar modulaciones temporales de estímulos monotónicos (una sola frecuencia) que permitan activar a las neuronas de una banda específica (Langner, 1992; Lu *et al.*, 2001).

Utilizando estímulos monotónicos se ha encontrado que, cuando la frecuencia de repetición es en el rango de *flutter*, las neuronas de AI responden en fase con cada evento acústico. En cambio, las áreas rostrales (R y RT) pierden resolución temporal, aunque sigue siendo posible decodificar el número de repeticiones a partir de la tasa de disparo neuronal (Bendor y Wang, 2007). Estos resultados apoyan la hipótesis de que el *flutter* acústico, al igual que el táctil, se representa mediante un código de tasa y no de temporalidad. Sin embargo, estos estudios fueron realizados mientras los animales recibían los estímulos de forma pasiva, por lo cual, no se puede correlacionar la actividad de las neuronas con la capacidad perceptual del sujeto y en consecuencia tampoco es posible afirmar si la percepción de *flutter* correlaciona con un código de tasa o con uno de temporalidad.

Un experimento clave para entender la codificación de *flutter* en la corteza auditiva primaria fue el registro de la actividad neuronal en monos *Rhesus* mientras resuelven una tarea de discriminación de pares de frecuencias, pero en lugar de presentar estímulos táctiles, se utilizan estímulos acústicos (Lemus *et al.*, 2009a). Los resultados obtenidos corroboraron el hecho de que la mayoría de las neuronas se modulan en términos de tasa y muy pocas siguen fielmente la temporalidad del estímulo. A partir de las pocas neuronas que respondieron en fase con el estímulo se calculó el desempeño que obtendría un observador de la temporalidad con que ocurren los potenciales de acción. El resultado que se obtuvo fue un desempeño del hipotético observador de la temporalidad 3 veces mejor del que mostró el mono. En cambio, al igual que en el caso del *flutter* táctil, cuando la neurometría (desempeño basado en la actividad neuronal) se calculó con la información obtenida a partir de la tasa de disparo se encontraron umbrales de discriminación neurométricos semejantes a los obtenidos a partir de las curvas psicométricas (desempeño neuronal \approx desempeño del sujeto).

Estos resultados sugieren que, cuando el atributo físico relevante es un parámetro analógico continuo (*flutter*), la información sensorial sobre la que se basa la discriminación de pares de frecuencia se codifica en términos de tasa de disparo. Sin embargo, hasta ese momento los experimentos se habían llevado a cabo en monos que discriminaban estímulos de una sola modalidad sensorial, o táctiles (Salinas *et al.*, 2000) o acústicos (Lemus *et al.*, 2009a). Por lo tanto, si se entrenara al mismo sujeto a discriminar entre estímulos de diferente modalidad sensorial ¿las neuronas siguen representando el parámetro de *flutter* mediante un código de tasa de disparo

independientemente de la modalidad sensorial del estímulo? Y si es así, ¿dónde ocurre este procesamiento multisensorial?

¿Son las cortezas sensoriales primarias unimodales o multisensoriales?

Una característica en la organización de las áreas sensoriales primarias en la corteza cerebral es el procesamiento de información de una sola modalidad sensorial (Amaral, 2012; Felleman y Van Essen, 1991; Van Essen y Maunsell, 1983). El procesamiento sensorial unimodal está determinado por las neuronas de proyección de los núcleos de modalidad sensorial específica del tálamo (Amaral, 2012; Forutan, 2012). Esta organización de la corteza cerebral ha permitido el mapeo de la información que llega por cada uno de los sentidos. Este concepto, que parecía tan bien establecido, ha sido recientemente cuestionado (Driver y Noesselt, 2008; Ghazanfar y Schroeder, 2006; Liang *et al.*, 2013; Zhou y Fuster, 2004). Se ha propuesto que las cortezas visual, auditiva y somatosensorial son multisensoriales; en otras palabras, la corteza somatosensorial primaria, por ejemplo, no solamente procesa información somestésica, sino también información acústica e incluso visual. De la misma manera, la corteza auditiva no solamente procesa información acústica sino también información somatosensorial y visual. Además, los investigadores partidarios de esta idea han sugerido que las cortezas sensoriales primarias no solamente sirven para generar una copia neural de los eventos del mundo externo, sino que también contribuyen en la memorización de la información sensorial y en la toma de decisiones (Christophel *et al.*, 2017; Zhou y Fuster, 2000, 1996). Sin embargo, dado que en la mayoría de los experimentos los sujetos reciben los estímulos de forma pasiva (no tienen que evaluar la información sensorial), queda en duda si las respuestas multisensoriales llevan información referente a los atributos físicos de los estímulos o están reflejando procesos relacionados con la atención.

Para poder evaluar si las áreas sensoriales primarias son unimodales o multisensoriales, se entrenaron monos *Rhesus* a discriminar pares de frecuencia tanto táctiles como acústica. Además, también se les entrenó para comparar entre estímulos de diferentes modalidades sensoriales: táctiles vs. acústicos, y viceversa. Como ya se mencionó anteriormente (ver apartado “Tarea de Discriminación de Pares de Frecuencia”), ésta última variante favorece que el sujeto construya una representación supramodal del parámetro de frecuencia y, por lo tanto, permite identificar de manera clara dónde y cómo se representa la información proveniente de diferentes modalidades sensoriales. Registrando la actividad en S1 mientras los sujetos discriminaban entre estímulos acústicos se encontró que, aunque hubo neuronas responsivas a la modalidad auditiva (<1%),

ninguna respuesta se moduló en función del parámetro de frecuencia. Lo mismo se encontró cuando se estudiaron las neuronas en A1: aunque algunas fueron responsivas al estímulo táctil (<1%), solamente se pudo decodificar el valor de frecuencia cuando los estímulos eran acústicos. (Lemus *et al.*, 2010). Sin embargo, la falta de codificación de los parámetros físicos de un estímulo cuya modalidad sensorial no es la principal, no descarta la posibilidad de que exista algún tipo de modulación multisensorial en otros niveles. Por ejemplo, en términos de la correlación entre pares de neuronas (ruido correlacionado) o a nivel de la relación señal/ruido que podrían estar relacionados con procesos de atención desencadenados por estímulos que no son de la modalidad sensorial principal (Carnevale *et al.*, 2012; Churchland *et al.*, 2010; Romo *et al.*, 2003). En este sentido, se debe tomar en cuenta el hecho de que la amplitud de f1 y f2 están muy por arriba del umbral de detección para poder garantizar que el sujeto siempre sea capaz de percibirlos. Por lo tanto, cabe la posibilidad de que cuando se compromete la percepción del estímulo (e.g. tarea de detección) sea evidente la influencia multisensorial en áreas primarias. (Kayser, 2010).

Por otro lado, diversos estudios apoyan la hipótesis de una representación unimodal en áreas primarias. Mediante el registro de la actividad electroencefalográfica (EEG) de humanos que resuelven una tarea de discriminación trimodal se han encontrado dos resultados importantes: 1) durante la presentación de los estímulos, en las áreas sensoriales primarias (S1, A1 y corteza visual primaria, V1) la actividad oscilatoria de la banda Alpha (8 – 13 Hz) se modula dependiendo de la modalidad sensorial del estímulo; es decir, la amplitud de la oscilación Alpha disminuye en S1 cuando el *flutter* es táctil, en A1 cuando es *flutter* acústico y en V1 para el *flicker* visual; 2) durante el periodo de MT, en el lóbulo frontal la banda Beta (20 – 30 Hz) se modula en términos de la frecuencia del estímulo, independientemente de la modalidad (Spitzer y Blankenburg, 2012; Spitzer y Haegens, 2017). Además, estudios con resonancia magnética funcional (fMRI, por sus siglas en inglés) durante la ejecución de la tarea táctil y acústica también han encontrado un correlato que empata con esta topografía de procesamiento (Uluç *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2018). En resumen, estos datos sugieren que es fuera de las áreas sensoriales primarias donde se lleva a cabo el procesamiento de información supramodal. Sin embargo, dado que la señal registrada por fMRI y EEG no es capaz de mostrar cuál es la dinámica de actividad a nivel de neuronas individuales (Buzsáki *et al.*, 2012; Logothetis, 2008; Ojemann *et al.*, 2013), sigue abierta la pregunta ¿cómo la actividad de neuronas individuales codifica la información proveniente de más de una modalidad sensorial?

Representación de flutter táctil y acústico durante la memoria de trabajo.

Los resultados obtenidos a partir del estudio anatómico de la conectividad entre distintas áreas corticales y el correspondiente registro de actividad neuronal mientras los sujetos resuelven tareas cognitivas, han permitido identificar que durante la construcción de la experiencia perceptual la información es procesada tanto en *serie* como en *paralelo* (Felleman y Van Essen, 1991; Fuster, 2000; Kaas, 2004; Kaas *et al.*, 1999; Kaas y Hackett, 2000; Pons *et al.*, 1992; Rauschecker y Tian, 2000; Van Essen y Maunsell, 1983). El procesamiento en *serie* establece, *grosso modo*, una organización jerárquica que comienza en las cortezas sensoriales primarias y continúa con estructuras corticales adyacentes que reciben la mayoría de sus eferentes. Estas áreas, conocidas como cortezas sensoriales secundarias, comienzan a integrar información proveniente de varios campos receptores y dan lugar a una representación más sintética acerca del estímulo. Sin embargo, aunque la mayoría de las áreas dejan de mantener una representación sensorial topográficamente bien definida, la codificación es preponderantemente unimodal. Posteriormente, la información de las distintas áreas unimodales converge en áreas de asociación multimodal distribuidas en los diferentes lóbulos de la corteza cerebral: 1) áreas de asociación parietal, participan en la representación del espacio peri-personal y la coordinación sensoriomotora; 2) áreas de asociación temporal, relacionadas con el reconocimiento y almacenamiento a corto y largo plazo del significado abstracto del estímulo sensorial; 3) áreas de asociación frontales, involucradas en el mantenimiento de información en MT y la selección de conductas motoras; 4) áreas de asociación límbicas, se han relacionado con la integración de información emotiva y autobiográfica (memoria episódica) que sirve para moldear y guiar la toma de decisiones. (revisado en Amaral, 2012).

Con base en el tipo de información que codifican las diferentes áreas de asociación, se han identificado dos vías de procesamiento en *paralelo* que comienzan a diferenciarse a partir de las áreas sensoriales secundarias. 1) La vía dorsal, se ha definido como la encargada de realizar una codificación espacial abstracta acerca de “dónde” están ocurriendo los diferentes eventos cognitivos con respecto a uno mismo: ingrediente clave en la construcción de la representación consciente de nuestro cuerpo. Esta ruta comienza en las áreas de asociación parietal que integran información propioceptiva, de ubicación espacial y de movimiento, y se extiende hasta las cortezas de asociación frontales y premotoras dorsales que se encargan de coordinar una interacción sensoriomotora adecuada al entorno. 2) La vía ventral, participa en el reconocimiento tanto de atributos sensoriales específicos como de abstracciones completas acerca de la identidad de objetos táctiles, visuales y acústicos; por lo tanto, se ha identificado como la ruta del “qué”. Esta vía incluye

las áreas de asociación temporal que posteriormente proyectan hacia las cortezas frontales ventrales donde se integran componentes emotivos que sirven para la evaluación y selección de conductas motoras apropiadas. Estas dos rutas de procesamiento en *paralelo* (“qué” y “dónde”) convergen en los últimos niveles del procesamiento en *serie* correspondientes a las áreas frontales, premotoras y la corteza motora primaria, que se encargan de evaluar el contexto en el que se encuentra el sujeto para coordinar la selección y ejecución de las acciones voluntarias más adecuadas en términos del resultado esperado. (de Haan *et al.*, 2018; Fuster, 2000; Kravitz *et al.*, 2011; Mendoza y Merchant, 2014; Rauschecker, 2018; Rizzolatti y Luppino, 2001; Ungerleider y Haxby, 1994).

Recapitulando, la información traducida por cada uno de los órganos de los sentidos se representa en las áreas sensoriales primarias donde se mantiene una topografía unisensorial detallada. Posteriormente la información se distribuye a diversas áreas de asociación unimodal y multimodal donde los distintos atributos sensoriales se van integrando y transformando en una representación abstracta tanto del estímulo como del contexto espacial y temporal en el que está ocurriendo la experiencia perceptual. Una vez codificados percepto y entorno, se comparan contra la información almacenada en memoria de corto (i.e. MT) o de largo plazo (i.e. memoria procedimental y episódica) para poder evaluar y tomar una decisión acerca de cuál es la respuesta conductual que optimiza las expectativas de recompensa y supervivencia.

En el caso de la tarea de discriminación, los sujetos deben extraer información de un atributo relacionado con la identidad del estímulo (i.e. frecuencia); por lo tanto, las áreas candidatas para buscar un correlato neural de la representación supramodal de *flutter* son las pertenecientes a la vía ventral (“qué”). De hecho, la información relacionada con la ubicación espacial es irrelevante ya que tanto monos como humanos son capaces de discriminar frecuencias vibrotáctiles independientemente del dedo que se estimula y sin necesidad de ser reentrenados (Hernández *et al.*, 1997). Ranulfo Romo y colaboradores han aportado información clave acerca de cómo el número de pulsos, un atributo analógico-continuo, se va transformando a partir de las cortezas sensoriales primarias (e.g. S1 y A1; Hernandez *et al.*, 2000; Lemus *et al.*, 2010, 2009a; Salinas *et al.*, 2000) en una representación abstracta que posteriormente se mantiene en MT (Romo y de Lafuente, 2013; Romo y Salinas, 2003). En particular, la MT es una función cognitiva que implica mantener información por un corto periodo de tiempo (segundos). Esta información puede ser la evocación de algo ya ocurrido y que ha sido almacenado en la memoria de largo plazo (horas-días-años) o tratarse de información que ha sido adquirida recientemente (información sensorial)

(Baddeley, 1992). La capacidad de representar información en ausencia del estímulo a partir del cual se construyó dicha percepción, es fundamental para llevar a cabo una evaluación que guíe, en tiempo real, la toma de decisiones. Por lo tanto, es de particular interés entender cómo se mantiene la representación del parámetro de *flutter* en MT ya que es durante este proceso cognitivo que los perceptos se deben codificar de manera abstracta (i.e. supramodal; Wajnerman Paz, 2019).

Como ya se ha mencionado, entre los sitios donde recientemente se ha sugerido que existe actividad relacionada con MT están las áreas sensoriales primarias (Ghazanfar y Schroeder, 2006; Zhou y Fuster, 1996). Sin embargo, cuando se registró la actividad de las neuronas en S1, además de solo codificar información táctil (Lemus *et al.*, 2010), lo hicieron únicamente durante el periodo de estimulación. En otras palabras, S1 no codifica la frecuencia del estímulo durante el periodo de MT ni tampoco procesa información relacionada con la comparación o el proceso de toma de decisiones (Hernandez *et al.*, 2000; Salinas *et al.*, 2000). Resultados semejantes se encontraron en A1 cuando el sujeto tiene que discriminar *flutter* acústico (Lemus *et al.*, 2010, 2009a). Después de S1 la información táctil fluye por la vía ventral hacia la corteza somatosensorial secundaria (S2) donde la representación sensorial comienza a transformarse (Pons *et al.*, 1992; Romo *et al.*, 2002). Un primer dato de esta transformación es que muy pocas neuronas en S2 codifican la frecuencia del estímulo a través de la periodicidad con que ocurren los trenes de potenciales de acción; la mayoría de las neuronas representan la información de f1 modulando su tasa de disparo (Salinas *et al.*, 2000). Por otro lado, la actividad de las neuronas no solamente se modula de forma monotónicamente positiva. Aparece un grupo de neuronas cuya sintonización sigue conservando una relación lineal con la frecuencia, pero con signo negativo; es decir, si la frecuencia del estímulo aumenta las neuronas disminuyen su tasa de disparo, y viceversa, la tasa de disparo aumenta cuando la frecuencia del estímulo es pequeña. La existencia de estos dos tipos de sintonización (positiva y negativa) ha sido interpretada como un mecanismo para mantener una mejor representación sensorial ya que, cuando se realiza la substracción de la respuesta entre estas dos poblaciones, se obtiene una codificación del estímulo más robusta a la que se obtiene cuando solo existe un tipo de sintonización (Romo *et al.*, 2003). Otro resultado importante en S2 fue encontrar codificación relacionada con la frecuencia del primer estímulo aún después de que éste había terminado. Sin embargo, la participación de esta área en el mantenimiento de información durante la MT no está del todo claro debido a que la codificación desapareció en su totalidad apenas transcurrido un tercio del periodo de MT; i.e. 1 de 3 segundos (Romo *et al.*, 2002). Además, un número significativo de neuronas respondieron al *flutter* acústico (~ 20%) no solo durante el periodo

de estimulación sino también durante el tiempo de espera entre f1 y f2 y aún después de terminado el segundo estímulo. Pero, a pesar de que las neuronas incrementaron su actividad cuando el estímulo era acústico, no mostraron una sintonización a la frecuencia del *flutter* acústico; ni durante la presentación del estímulo ni tampoco en el periodo de MT. Es decir, la codificación del parámetro de frecuencia fue principalmente unimodal. Mientras que alrededor del 15% de las neuronas codificaban la frecuencia después de terminado el primer estímulo vibrotáctil, cuando el estímulo era acústico el número de neuronas que codificaban la frecuencia fue menor al 3% (Lemus *et al.*, 2010). Estos resultados apoyan la hipótesis de que no es en las áreas sensoriales primarias donde se lleva a cabo una representación supramodal del percepto de *flutter* y aunque S2 es un área de incipiente asociación multisensorial, esta construcción perceptual debe ocurrir en áreas que se encuentran más adelante del esquema de procesamiento jerárquico. Por ejemplo, la corteza prefrontal (PFC, por sus siglas en inglés) e incluso áreas de la corteza premotora (Fuster, 2000; Rizzolatti y Luppino, 2001).

La PFC ha sido una estructura de gran interés en el estudio de la MT ya que, lesiones en esta área provocan un déficit significativo para retener información durante periodos cortos de tiempo (revisado en D'Esposito y Postle, 2015). Sumado a esto, la actividad persistente de las neuronas en esta área es una característica distintiva que se ha sugerido como el correlato fisiológico de la MT (Riley y Constantinidis, 2016). Los primeros trabajos que registraron la actividad de las neuronas de la PFC mientras monos *Rhesus* realizaban una tarea de MT demostraron que, a partir de la tasa de disparo, se puede decodificar la ubicación espacial de un estímulo visual varios segundos después de que éste había dejado de estar presente (Funahashi *et al.*, 1989). Por otro lado, la PFC es un sitio donde convergen aferentes de las diferentes modalidades sensoriales tanto de la vía dorsal como ventral (Man *et al.*, 2013; Yeterian *et al.*, 2012). Esta evidencia neuroanatómica brinda soporte a los correlatos mnemónicos que se han encontrado no solo a partir de estímulos visuales sino también somestésicos y auditivos (Pasternak y Greenlee, 2005; Romanski, 2007). Un ejemplo claro es que, durante la tarea de discriminación vibrotáctil, las neuronas de la PFC codifican monotónicamente la frecuencia del primer estímulo durante todo el tiempo que el sujeto espera la llegada de la segunda frecuencia (3s) (Brody *et al.*, 2003; Romo *et al.*, 1999). Además, al igual que en S2, en la PFC se han encontrado grupos de neuronas que se sintonizan positiva y negativamente; aunque la dinámica temporal de codificación es mucho más persistente y heterogénea (Jun *et al.*, 2010; Kobak *et al.*, 2016).

Las neuronas de la PFC pueden dividirse en 4 principales grupos dependiendo en qué momento del periodo de MT codifican información de f1. Un primer grupo asemeja en su dinámica a las neuronas de S2, comienzan a codificar unos cientos de milisegundos antes de que termine el primer estímulo y se mantienen moduladas por un periodo no mayor a un segundo después de terminado el estímulo (f1-tempranas). Otro grupo de neuronas que quizás es el más distintivo también se sintoniza unos cientos de milisegundos antes del final del primer estímulo, pero permanecen activas y codificando por resto del tiempo hasta la llegada del segundo estímulo (f1-persistentes). Un tercer grupo comienza a sintonizarse unos instantes antes de la llegada del segundo estímulo (f1-tardía) y al igual que las f1-persistentes se mantienen codificando varios cientos de milisegundos después de la llegada de f2; es decir, justo en el momento donde se requiere comparar información pasada con presente. El último grupo muestra una dinámica mezclada, se sintonizan como una neurona f1-temprana y hacia el final del periodo de MT vuelve a activarse como si fuera una f1-tardía. La diversidad de respuestas en términos de sintonización (positiva, negativa) y temporalidad (temprana, persistente, tardía, mezclada) han comenzado a analizarse en términos de dinámica de poblaciones para poder entender cuáles son los principios computacionales que gobiernan este tipo de respuestas (Barak *et al.*, 2010; Kobak *et al.*, 2016; Machens *et al.*, 2010; Murray *et al.*, 2017). Por otro lado, otros experimentos que involucran una gran diversidad de paradigmas conductuales, han reportado codificación persistente en distintas áreas de asociación parietales, temporales y premotoras del lóbulo frontal. Esto sugiere que el mantenimiento de información en MT no es exclusivo de la PFC, sino que es un proceso cognitivo distribuido en distintas áreas de la corteza cerebral (Hernández *et al.*, 2010; Leavitt *et al.*, 2017).

Entre las áreas donde también se ha documentado actividad durante la MT se encuentran las cortezas premotoras medial, dorsal y ventral (MPC, DPC y VPC, por sus siglas en inglés) (Hernández *et al.*, 2010; Rossi-Pool *et al.*, 2017). Las tres áreas se han estudiado exhaustivamente durante la tarea de discriminación vibrotáctil y en todas se han encontrado dinámicas muy semejantes a la PFC. En particular, la VPC ha sido registrada mientras monos *Rhesus* realizan la tarea de discriminación vibrotáctil (Romo *et al.*, 2004) y también acústica (Lemus *et al.*, 2009b). Los resultados encontrados muestran que las neuronas de esta área codifican durante la MT tanto información táctil como acústica. Sin embargo, es importante señalar que los registros fueron obtenidos a partir de monos que discriminaban únicamente entre estímulos táctiles o que discriminaban estímulos acústicos. En otras palabras, aún no sabemos si una neurona que codifica *flutter* táctil también es capaz de codificar *flutter* acústico. En este sentido, aunque se responde a

la pregunta de dónde converge información proveniente de distintas modalidades sensoriales, mientras no se estudie la actividad neuronal mientras el mismo sujeto ejecuta la tarea con ambas modalidades sensoriales no podremos contestar si la representación de *flutter* táctil y acústico se lleva a cabo por circuitos unimodales o por un circuito supramodal. Por otro lado, estos resultados no descartan la posibilidad de que existan otras áreas corticales involucradas en el procesamiento de información supramodal (Fuster, 2000; Man *et al.*, 2013; Yeterian *et al.*, 2012). En este sentido, los sitios que se vuelven fuertes candidatos para buscar un correlato de procesamiento supramodal no son únicamente donde converge información de las distintas modalidades sensoriales (e.g. PFC o VPC), sino también aquellas áreas que reciben el resultado de la integración realizada por las primeras áreas de asociación multisensorial. Siguiendo el esquema de procesamiento jerárquico, las áreas que se encuentran más adelante se liberarían del cómputo relacionado con la abstracción de información para facilitar la capacidad de representar y almacenar el resultado de dicho proceso de integración (Mendoza y Merchant, 2014; Rizzolatti y Luppino, 2001). En consecuencia, es de particular interés la sección anterior de la MPC conocida como área motora pre-suplementaria (pre-SMA, por sus siglas en inglés; Lima *et al.*, 2016; Nachev *et al.*, 2008; Tanji, 1994). La pre-SMA es una fuerte candidata porque, además de contar con la capacidad de codificar información durante MT (e.g. *flutter* táctil; Hernández *et al.*, 2002; Lemus *et al.*, 2007), también recibe proyecciones de la propia PFC y de la VPC (Barbas y Pandya, 1987; Kaas, 2004; Mendoza y Merchant, 2014; Yeterian *et al.*, 2012); sitios donde ya se podría haber llevado a cabo la integración de información proveniente de distintas modalidades sensoriales.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diferentes estudios han demostrado que neuronas individuales del lóbulo frontal tienen la capacidad de codificar propiedades específicas de un estímulo durante la memoria de trabajo. Entre los distintos atributos que se han caracterizado destacan la localización espacial (Funahashi *et al.*, 1989), la frecuencia de estímulos vibrotáctiles (Romo *et al.*, 1999), reglas de asociación entre estímulos visuales y acústicos (Fuster *et al.*, 2000), numerosidad visual y auditiva (Nieder, 2012), reglas de categorización (Miller y Cohen, 2001), categorización de estímulos visuales (Freedman *et al.*, 2001), e incluso temporalidad (Merchant *et al.*, 2013) y secuencias motoras (Hoshi y Tanji, 2004; Ohbayashi *et al.*, 2003). Sin embargo, aún no se ha estudiado de manera precisa cómo se codifica la información de un parámetro analógico-continuo (e.g. *flutter*) proveniente de distintas modalidades sensoriales.

Considerando que hay áreas corticales del lóbulo frontal que representan del mismo modo el parámetro de frecuencia durante la tarea de discriminación vibrotáctil (Romo *et al.*, 2004) y acústica (Lemus *et al.*, 2009b), se puede concluir que las neuronas utilizan el mismo código monotónico (positivo y negativo) independientemente de la modalidad sensorial del estímulo. Pero, aún se desconoce si este código monotónico se mantiene a través de un circuito supramodal (i.e. las mismas neuronas procesan ambas modalidades sensoriales) o se mantiene por circuitos unimodales (i.e. las neuronas procesan información de una sola modalidad sensorial).

IV. HIPÓTESIS

En la corteza motora pre-suplementaria (pre-SMA) un mismo grupo de neuronas mantiene la información de *flutter* durante la memoria de trabajo mediante un código monotónico que no depende de la modalidad sensorial del estímulo (táctil o acústica)

V. OBJETIVOS

1. Entrenar y evaluar el desempeño perceptual de monos *Rhesus* en la tarea de discriminación de frecuencias táctiles, acústicas y de modalidad sensorial cruzada.
2. Registrar los potenciales de acción de neuronas individuales en la pre-SMA durante la ejecución de la tarea de discriminación.
3. Caracterizar estadísticamente la manera en que las neuronas codifican los parámetros del estímulo (frecuencia y modalidad) durante la presentación del primer estímulo y el periodo de MT.

VI. MÉTODOS

El desarrollo del proyecto comprendió tres etapas:

- a. **Entrenamiento** de dos monos *Rhesus* (*Macaca mulatta*) en la tarea de discriminación de pares de frecuencia táctiles, auditivas y de modalidad sensorial cruzada.
- b. **Registro extracelular** de los potenciales de acción de neuronas individuales en la pre-SMA.
- c. **Análisis estadístico** de la conducta y la actividad neuronal mediante rutinas programadas en Matlab®.

Entrenamiento

Habitación.

Lo primero que se realizó fue entrenar a cada mono (*Macaca mulatta*) a permanecer sentado en una silla especialmente diseñada para primates por un periodo de 3 a 6 horas diarias en el cuarto de registro. Durante el periodo que permanecía en la silla se le restringió el movimiento de su brazo izquierdo empleando una férula ergonómica que mantenía la palma y dígitos de la mano hacia arriba. Una vez que él animal se habituó a permanecer en la silla comenzó a privársele de agua durante los días de entrenamiento (lunes a sábado).

Entrenamiento en los comandos motores de la tarea de discriminación.

La siguiente etapa consistió en el entrenamiento de la secuencia temporal de los comandos motores que se requieren para la ejecución de la tarea de discriminación. El primer paso consistió en enseñar al mono a detectar la punta de un estimulador táctil cada que ésta presionaba (500 μ m) la piel de la yema de alguno de sus dedos. El estimulador táctil consiste de un cilindro motorizado que desplaza verticalmente una punta convexa de 1 mm de diámetro (BME Systems, Baltimore USA) y por medio de software diseñado *ad hoc* se controlan la amplitud y la frecuencia de los desplazamientos de la punta. La manera en que se le enseñó al mono a reportar el momento en que la punta del estimulador presiona la piel consistió en que colocara su mano libre en una palanca que censa cuando el sujeto mantiene su mano sobre ella. El mono debe mantener su mano en la palanca durante todo el tiempo que la punta permanece en contacto sobre la yema del dedo. En el momento que la punta se levanta el mono debe quitar su mano de la palanca para recibir recompensa (gotas de agua). Una vez que el animal realiza este comando de poner y quitar su mano de manera contingente con el momento en que la punta toca su dedo, se procedió a enseñarle que, después de quitar la mano de la palanca, debía de apretar uno de los dos botones que tenía frente a él para poder obtener recompensa. La etapa de entrenamiento en los comandos motores finalizó cuando el mono completó de manera correcta alrededor de 1000 ensayos consecutivos. Las sesiones terminaban una vez que el animal bebía entre alrededor de 500 y 600 ml de agua al día.

Entrenamiento en discriminación de pares de frecuencia.

El primer paso de esta etapa consistió en enseñarle al mono a detectar los estímulos táctiles y acústicos. Para lograrlo, la señal que indicaba cuando apretar el botón (i.e. la punta dejaba de presionar la piel) se sustituyó por el final de un estímulo táctil (T) o acústico (A). El estímulo táctil consistió de pulsos sinusoidales de 20 ms de duración. El número de pulsos y la amplitud de los pulsos se definió a través de un software *ad hoc*. La duración del estímulo fue de 2 s y los pulsos

siempre fueron periódicos (equiespaciados) a una frecuencia de 20 Hz. El estímulo acústico fue presentado a través de una bocina que se colocó a 30 cm de distancia de la cabeza del mono y consistió en pulsaciones de 20 ms a una frecuencia de 1 KHz con los mismos parámetros del estímulo táctil: 2 segundos de estimulación a una frecuencia de 20 Hz. El estímulo se presentaba 2 segundos después de que el mono colocaba su mano sobre la palanca. Una vez que fue capaz de levantar su mano de la palanca al final del estímulo táctil o auditivo para apretar alguno de los dos botones, el estímulo se dividió en 2 (un segundo de duración cada uno) y con un tiempo de retardo entre ellos de 50 ms. Después de que el sujeto ejecutó 100 ensayos correctos, la modalidad de uno de los dos estímulos se intercambiaba para generar 4 combinaciones de estímulos: T-T, A-A, T-A y A-T. Tanto el primer estímulo (f_1) como el segundo (f_2) se presentaron con la misma frecuencia (20 Hz). Una vez que el mono realizó 200 ensayos correctos de manera consecutiva, se modificó la frecuencia del segundo estímulo: 40 Hz en la mitad de los ensayos y 6 Hz en la otra mitad de ensayos. Antes de llegar a este punto del entrenamiento al animal se le recompensaba sin importar que botón apretara, pero una vez que se modificó la frecuencia del segundo estímulo la regla para recibir recompensa fue la siguiente: si $f_2 > f_1$ el botón de recompensa fue el lateral y si $f_2 < f_1$ el botón correcto era el medial. En esta etapa se trabajó siempre con ensayos donde la modalidad de los dos estímulos fue la misma (T-T, A-A, unimodales).

Después de que se alcanzara un desempeño mayor al 90%, se agregaron los pares de frecuencia donde f_1 fue igual a 40 y 6 Hz manteniendo el segundo estímulo en 20 Hz. De este modo quedaron 4 combinaciones de f_1 - f_2 : 20-40, 20-6, 6-20 y 40-20. Todas las combinaciones se presentaron con la misma probabilidad de ocurrencia. Los monos fueron capaces de realizar la discriminación de estos pares sin importar que los estímulos fueran táctiles o acústicos, sin embargo, aprendió primero a discriminar entre pares de modalidad táctil. El siguiente paso fue agregar diferentes valores de frecuencia dentro del rango de 6 a 40 Hz conservando una diferencia entre f_2 y f_1 de 10 Hz. Durante esta fase el mono presentó un rezago con los estímulos acústicos, por lo cual se decidió presentar por separado los ensayos táctiles de los acústicos; es decir, después de que el sujeto realizaba 20 repeticiones por cada par de frecuencias de modalidad T-T se presentaba la misma combinación de f_1 y f_2 con modalidad A-A. Una vez que se obtuvo un desempeño mayor al 90% de aciertos para ambas modalidades, se disminuyó de manera paulatina la duración del estímulo de 1 s a 0.5 s en pasos de 20 ms y al mismo tiempo el periodo inter-estímulo se aumentó de 50 ms hasta 500 ms en pasos de 50 ms. Una vez acertada la duración de los estímulos y aumentado el retardo entre f_1 y f_2 , lo siguiente fue disminuir la diferencia entre f_2 y f_1 de 10 Hz a 8Hz. Hasta este

momento, los monos demostraron un aprendizaje eficiente de todas las modificaciones de duración sin importar la modalidad; pero cuando se disminuyó la diferencia entre f_1 y f_2 , el desempeño fue notablemente mejor cuando los estímulos eran táctiles (>90%) en comparación a cuando eran auditivos ($\approx 50\%$). La manera de proseguir consistió en suspender la presentación de pares de frecuencia táctiles y durante todo el día de entrenamiento se presentaron únicamente ensayos acústicos hasta lograr que los monos alcanzaran el mismo desempeño que con la modalidad táctil. Hasta que los animales ejecutaron de manera correcta la discriminación entre pares de frecuencia acústicos se volvieron a presentar ensayos táctiles, aunque todavía se mantuvo la presentación por bloques separados. Posteriormente, se combinaron aleatoriamente ensayos táctiles y acústicos en un mismo bloque. Finalmente, se presentaron ensayos con modalidad sensorial cruzada (T–A, A–T) intercalados con ensayos unimodales (T–T, A–A); al lograr un 90% de aciertos con las diferentes modalidades, el retardo entre el primero y segundo estímulo se fue alargando desde 500 ms hasta 3 segundos, en pasos de 100 ms.

Evaluación del umbral de discriminación.

Una vez que los monos fueron capaces de discriminar frecuencias con diferencias de 8Hz y los estímulos presentados fueron de 500 ms con un periodo entre f_1 y f_2 de 3 segundos, se procedió a evaluar el umbral de discriminación utilizando principalmente estímulos de modalidad sensorial cruzada (f_1 táctil y f_2 acústico, y viceversa). Para ello se presentan pares de frecuencia donde f_1 permanece constante en 20 Hz y f_2 varía de 12 a 28 Hz en pasos de 2 Hz; y también se agregan pares donde f_2 es constante (20 Hz) y f_1 varía (12 a 28 Hz, pasos de 2 Hz). De esta manera, se obtienen diferencias de $f_2 - f_1$ iguales a 8, 6, 4, 2, 0, -2, -4, -6, y -8 Hz; tanto para cuando f_2 esta fija en 20 Hz como para cuando f_1 permanece constante (20Hz). Esta graduación permite calcular cuál es la diferencia mínima que debe existir entre f_1 y f_2 para que el sujeto sea capaz de distinguir una diferencia (mayor o menor) de manera correcta. El desempeño fue cuantificado en términos del porcentaje de aciertos obtenidos en una ronda de 10 repeticiones por cada par de f_1 y f_2 (Hernández *et al.*, 1997; Lemus *et al.*, 2010). Para encontrar el umbral de discriminación se determinó la probabilidad de que el mono calificara $f_2 > f_1$ en función de la frecuencia del estímulo que era variable (f_2 o f_1) y se ajustaron los datos a una ecuación logística de Boltzmann:

$$p = \left(\frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x-x_0)/dx}} \right) + A_2 \quad \text{(Ec. 1)}$$

Donde p es la probabilidad de calificar $f_2 > f_1$; x es la frecuencia del estímulo variable (f_1 o f_2); A_1 y A_2 son los valores mínimos y máximos de p , respectivamente; x_0 es el valor de frecuencia del estímulo variable donde $p = (A_1 + A_2)/2$, y dx es un parámetro que determina el ancho de la función. El umbral psicométrico (Limen Diferencial, DL) se define como un medio de la diferencia entre la frecuencia que el sujeto identificó correctamente como mayor a 20 Hz en un 75% de los ensayos, menos la frecuencia que el sujeto identificó correctamente como menor a 20 Hz en un 25% de los ensayos: $DL = (x_{75} - x_{25})/2$. Los valores de frecuencia correspondientes al 75% y 25% se extrapolaron a partir de los datos ajustados. El entrenamiento se dio por concluido una vez que el mono alcanzó un umbral de discriminación entre 3 y 5 Hz de manera constante (\approx 15 días) para todas las condiciones: f_1 -T variable vs. f_2 -A fijo; f_1 -T fijo vs. f_2 -A variable; f_1 -A variable vs. f_2 -T fijo; f_1 -A fijo vs. f_2 -T variable.

Registro extracelular

Una vez que los monos ejecutaron la tarea de discriminación manteniendo umbrales constantes fueron sometidos a una cirugía, bajo anestesia general y en condiciones de absoluta asepsia, donde se implantó en la superficie del cráneo un contenedor cefálico para inmovilizar la cabeza del mono durante las sesiones de registro. Todos los componentes metálicos fueron fijados al cráneo con cemento dental. Al concluir la etapa de recuperación postoperatoria (7 – 15 días), la cabeza fue sujeta por unos minutos y poco a poco se fue incrementando la duración hasta completar el tiempo que en promedio toma una sesión de registro (4 – 6 horas). Durante esta etapa se requirió llevar a cabo un reentrenamiento para que se adaptaran a ejecutar la tarea con la cabeza fija. Esta etapa finalizó cuando realizaron nuevamente la tarea con umbrales (3-4 Hz) y tiempos de reacción (\approx 400 ms) semejantes a los alcanzados antes de la operación. Posteriormente, bajo anestesia y en condiciones asépticas, se realizó una craneotomía en la zona que comprende la pre-SMA y fue colocada una cámara cilíndrica de acero inoxidable (5 mm de diámetro).

Al día siguiente que se colocó la cámara, dio inicio el registro electrofisiológico de neuronas individuales empleando un sistema de 7 microelectrodos. Cada microelectrodo es introducido al cerebro transduralmente por medio de una técnica que permite el desplazamiento independiente de cada uno de ellos en el eje Z (Eckhorn y Thomas, 1993; Hernandez *et al.*, 2008). El sistema permite explorar diferentes sitios de la cámara mediante arreglos lineales que se encuentran a diferentes posiciones con respecto al centro de la cámara. Los electrodos se encuentran 0.5 mm separados entre sí de manera equidistante. Están hechos de una aleación de tungsteno/platino y forrados de

cuarzo con un diámetro total de 80 micras. En un extremo se encuentra expuesta la aleación de metales semejando la punta de un lápiz con un diámetro entre 2 y 3 micras (1-3 M Ω de resistencia). Cada electrodo se desplaza a través de la corteza hasta aislar potenciales de acción de la señal eléctrica de fondo. La grabación de la señal eléctrica y la identificación de neuronas individuales se realizó utilizando el sistema Cerebus 128[®] (Cyberkinetics, EUA) a una frecuencia de muestreo de 30 KHz. Al final de cada ensayo se concatenaron los tiempos en los que ocurrieron los potenciales de acción de las neuronas seleccionadas y los tiempos de los diferentes eventos de la tarea (baja la punta, pone la mano, empieza f1, termina f1, empieza f2, termina f2, quita la mano de la palanca, aprieta el botón).

Todos los registros fueron realizados en la región que comprende la parte anterior de la MPC (Hernández *et al.*, 2002) y mediante criterios anatómicos se pudo circunscribir el registro a la pre-SMA y no al campo ocular motor pre-suplementario o a la corteza motora suplementaria (Matsuzaka *et al.*, 1992; Wang *et al.*, 2005). Los sitios de registro dentro de la cámara cambiaron de día a día y por cada grupo de neuronas seleccionadas se registraron entre 5 y 10 ensayos por cada par de frecuencias que se probaron.

Análisis estadístico

Al concluir los registros electrofisiológicos, a la actividad de cada neurona que se colectó durante la tarea de discriminación (n=205 neuronas) se le realizaron pruebas estadísticas empleando rutinas programadas en MATLAB[®] (Mathworks, Natick, MA). El análisis estadístico fue realizado con el objetivo de estudiar la modulación de la actividad neuronal durante la presentación del primer estímulo y el periodo de MT.

Responsividad.

Se calculó el promedio de la tasa de disparo para cada neurona en ventanas de 500 ms que abarcaron los distintos periodos de la tarea (f1, periodo de MT, f2, y entre el final de f2 y la respuesta motora). Una neurona se consideró responsiva si durante alguna de estas ventanas fue significativamente diferente a la actividad 500 ms antes del inicio de la indentación ($p < 0.01$, prueba de Rangos de Wilcoxon; Siegel y Castellan Jr., 1988).

Codificación monotónica.

Para evaluar la dependencia de la actividad neuronal en función de la frecuencia del primer estímulo se calculó la tasa de disparo (no. de potenciales de acción / unidad de tiempo) para cada ensayo correcto en ventanas de 200 ms desplazadas en pasos de 20 ms; desde 1 segundo antes de

que inicie el primer estímulo hasta el inicio de f2. Posteriormente, los ensayos fueron separados en ensayos táctiles o acústicos. Para relacionar la dependencia de la tasa de disparo de cada ventana en función de la frecuencia se realizó un ajuste lineal y sigmoide con las siguientes ecuaciones:

$$r(t) = a_0(t) + a_1(t)*f1 \quad (\text{Ec. 2})$$

$$r(t) = \beta_0(t) + \beta_2(t)*\tanh(\beta_1(t)*(f1- \Theta(t))) \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde $r(t)$ es el valor de la tasa de disparo (por las siglas en inglés de “rate”) en una ventana en el tiempo “ t ”. En el ajuste lineal (Ec. 2) a_0 es el regresor que indica el valor de tasa cuando no hay estímulo (frecuencia = 0) y el coeficiente a_1 corresponde a la pendiente de la recta que sirve como una medida de que tan fuerte es la dependencia lineal de la tasa de disparo con la frecuencia del primer estímulo (f_1). El ajuste sigmoide se realizó utilizando la función de tangente hiperbólica (equivalente a un ajuste de Boltzmann, Ec. 1) donde el parámetro Θ indica el valor de f_1 en el que se encuentra el punto de inflexión de la función sigmoide. El coeficiente β_0 corresponde a la tasa de disparo neuronal cuando el valor de f_1 es igual al parámetro Θ . El coeficiente β_2 representa que tanto puede incrementar (o disminuir) la tasa de disparo con respecto a β_0 para alcanzar el nivel de saturación. Y por último el coeficiente β_1 indica la dependencia de la tasa de disparo a la frecuencia del primer estímulo (análogo al coeficiente a_1 en la ecuación lineal). Un valor grande en el coeficiente β_1 corresponde a una función sigmoide con salto abrupto entre los valores de saturación mínimos y máximos (función tipo escalón). Un coeficiente β_1 pequeño habla de una función sigmoide donde ocurre un cambio gradual entre los límites de saturación (función tipo S inclinada).

Para evaluar si la modulación de la actividad neuronal con respecto a f_1 es lineal o sigmoide verificamos que los coeficientes a_1 y β_1 fueran significativamente diferentes de cero utilizando el error estándar de cada uno; es decir, que el intervalo de confianza del 99% no incluyera al cero (Montgomery *et al.*, 2012; Press *et al.*, 2007; Romo *et al.*, 1999). Además, como prueba de bondad de ajuste se calculó el estadístico Q que utiliza el parámetro Ji-cuadrado (χ^2) y los grados de libertad [lineal (no. de ensayos – 2 grados de libertad); el sigmoideo (no. de ensayos – 4 grados de libertad); (Jun *et al.*, 2010; Press *et al.*, 2007; Romo *et al.*, 1999)]. Las ventanas de tiempo (“bines”) fueron etiquetadas como “monotónicas” si la pendiente lineal o sigmoide (a_1 y β_1 , respectivamente) fue diferente de cero ($p < 0.01$) y estadísticamente significativo (prueba de bondad de ajuste, $Q > 0.05$). Posteriormente, estas ventanas monotónicas fueron identificados como “lineales” o “sigmoideos” dependiendo cuál de los dos ajustes tuvo el mayor valor en el estadístico Q. Dentro de los bins

marcados como sigmoideos se diferenciaron aquellos en que la componente lineal abarcó al menos la mitad del rango de frecuencias del primer estímulo y se denominaron sigmoideos “suaves”. Aquellos bins en que la componente lineal de la función sigmoidea abarcó menos de la mitad de las frecuencias se clasificaron como sigmoideos “fuertes” (Brody *et al.*, 2003; Romo *et al.*, 1999).

Codificación no-monotónica.

Cabe la posibilidad de que, además de una modulación monotónica, exista otro tipo de relación entre la tasa de disparo y la frecuencia del estímulo. Para estudiarlo se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA-1, $p < 0.05$) utilizando la tasa de disparo de las mismas ventanas de tiempo que en el análisis monotónico (ventana de 200 ms desplazada en pasos de 20 ms). Con este tipo de análisis podemos identificar cualquier tipo de modulación de la tasa de disparo en función del f_1 . Todos los bins que no fueron identificados como monotónicos pero que fueron significativos con la prueba de ANOVA se etiquetaron como bins no-monotónicos.

Actividad normalizada (Transformada Z).

La transformada Z se calculó restándole a la actividad de cada ensayo (correcto e incorrecto) el promedio de la tasa de disparo de todos los ensayos correctos (táctiles y auditivos) y dividiéndolo entre su desviación estándar (STD, por sus siglas en inglés). Esto se repitió para cada ventana de tiempo donde la neurona fue monotónicamente significativa. La ventaja de normalizar la tasa de disparo neuronal es que podemos combinar la actividad neuronal de diferentes ventanas y de diferentes neuronas sin importar el rango de respuesta. De este modo, se concatenó la actividad de todos los bins monotónicos desde 1.0 s antes de f_1 hasta el comienzo de f_2 de todas las neuronas y se agruparon en función de la frecuencia del estímulo y de la modalidad sensorial.

Para combinar de manera correcta las respuestas monotónicas positivas y negativas se invirtió el valor de frecuencia para aquellos bins donde las neuronas tuvieron una sintonización negativa; i.e. aumenta f_1 y disminuye la tasa de disparo. La frecuencia que evocó la tasa de disparo más baja fue renombrada como f_{1MIN} (32 Hz; frecuencia que evoca la tasa de disparo más baja) y la frecuencia que generó la mayor tasa de disparo se etiquetó como f_{1MAX} (8 Hz; frecuencia que evoca la máxima respuesta). Para las neuronas sintonizadas positivamente la frecuencia más baja, f_{1MIN} , correspondió a 8 Hz y la frecuencia más alta f_{1MAX} fue 32 Hz. De esta manera, la actividad evocada por f_{1MIN} debe ser entendida como la tasa de disparo normalizada de todas las neuronas con sintonización positiva cuando $f_1 = 8$ Hz junto con la actividad de todos los ensayos con $f_1 = 32$ Hz de las neuronas con sintonización negativa. Por otro lado, f_{1MAX} incluye la transformada Z de todos los ensayos con $f_1 = 32$ Hz de las neuronas con sintonización positiva y la actividad de todos los

ensayos con $f_1 = 8$ Hz de las neuronas con sintonización negativa. Esta nueva forma de agrupar los estímulos se denominó “frecuencia de respuesta” (f_1^*) y está definida por las siguientes combinaciones de frecuencia: 8+ & 32–; 12+ & 28–; 16+ & 24–; 20+ & 20–; 24+ & 16–; 28+ & 12–; 32+ & 8–; donde (+) indica la frecuencia para neuronas con pendiente positiva y (–) la frecuencia para neuronas con pendiente negativa.

Combinar la actividad normalizada de todos los ensayos con bins positivos y negativos de todas las neuronas permite estimar con mejor precisión la distribución de probabilidad de la actividad monótonica poblacional en función f_1^* [denotada como $P(Z|f_1^*)$] cuando el ensayo fue: 1) f_1 -Táctil correcto, 2) f_1 -Acústico correcto, 3) f_1 -Táctil incorrecto y 4) f_1 -Acústico incorrecto. Utilizando los valores de $P(Z|f_1^*)$ se construyó un mapa de calor donde el eje de las abscisas corresponde a los distintos valores de f_1^* , el eje de las ordenadas a los valores de la transformada Z (-5 a 5 STD) y la intensidad del color corresponde al valor de $P(Z|f_1^*)$ para cada par (x, y) [i.e. (Z, f_1^*)]. Para estas gráficas se agruparon los bins en 5 intervalos de tiempo: de 1.0 s antes de f_1 al inicio de f_1 (-1 – 0 s), f_1 (0 – 0.5 s), el primero (0.5 – 1.5 s), el segundo (1.5 – 2.5 s) y el último segundo (2.5 – 3.5 s) del periodo de MT. En cada época se realizaron dos cuantificaciones: la modulación monótonica poblacional (ajuste lineal de $P(Z)$ en función de f_1^* ; Ec. 2) y la información (en bits) que lleva la población monótonica acerca de la frecuencia del primer estímulo (ver “Estimación de la información” más adelante). Estas dos métricas permiten cuantificar la fuerza de sintonización monótonica entre ensayos correctos vs. incorrectos y entre ensayos táctiles vs. acústicos.

Estimación de información.

Utilizando los mismos valores de tasa de disparo que los empleados en el análisis monótonico se estimó el grado de asociación entre la actividad neuronal y los parámetros del estímulo (frecuencia o modalidad) en términos de la información del Teorema de Shannon (Salinas *et al.*, 2000). Para cada ventana de tiempo se aplicó la siguiente ecuación:

$$I = \sum_{r,s} P(s)P(r|s) \log_2 \left(\frac{P(r|s)}{P(r)} \right) \quad \text{(Ec. 4)}$$

La expresión $P(r)$ denota la probabilidad de observar que la neurona dispare con un valor de tasa determinado (“ r ”) sin importar la frecuencia del estímulo ni la modalidad. La estimación de $P(r)$ se realizó a partir del histograma de frecuencia relativa de la tasa de disparo de todos los ensayos correctos en una ventana de tiempo determinada. $P(s)$ representa la probabilidad de ocurrencia del

estímulo (“s”) que provocó que la neurona disparara con una tasa de “r”. Cuando se calculó la información que llevan las neuronas acerca de la frecuencia, “s” corresponde a los valores de frecuencia del primer estímulo (8 – 32 Hz) y para saber cuanta información llevan las neuronas acerca de la modalidad del estímulo “s” solo puede tomar dos valores: táctil o acústico. $P(r|s)$ es la probabilidad de observar una respuesta “r” considerando solo las respuestas de la neurona cuando el estímulo fue “s”. Por lo tanto, $P(r|s)$ se construyó a partir del histograma de frecuencia relativa de la tasa de disparo de todos los ensayos correctos correspondientes al estímulo “s”.

Para determinar si el valor de información es estadísticamente significativo se realizó una prueba de permutación. Esta prueba consistió en reasignar aleatoriamente el valor del parámetro del estímulo que le corresponde a cada ensayo y calcular nuevamente el valor de información como se hizo con los datos originales. Este proceso se repite 1000 veces y se cuantifica el porcentaje de veces que la información calculada con los datos entremezclados es igual o mayor al valor calculado con los datos originales. Este porcentaje es una medida de la probabilidad de encontrar, al azar, un valor de información igual al que obtuvimos. Si la probabilidad de encontrar un valor de información mayor o igual al original es menor al 5%, quiere decir que en esa ventana de tiempo la neurona lleva más información de la que se puede esperar al azar y por lo tanto es significativa ($p < 0.05$).

Con esta metodología se cuantificó la información que lleva cada neurona acerca de cuatro parámetros del primer estímulo: 1) frecuencia táctil ($f1-T$); 2) frecuencia acústica ($f1-A$); 3) $f1$ sin importar la modalidad y 4) la modalidad sin importar $f1$. Para las dos primeras condiciones ($f1-T$ y $f1-A$), la distribución $P(r)$ se estimó utilizando solo la actividad de los ensayos táctiles o de los ensayos auditivos, respectivamente. Para los últimos dos parámetros, $P(r)$ se construyó con la actividad de todos los ensayos correctos (táctiles y acústicos). En el caso de los primeros tres parámetros ($f1-T$, $f1-A$ y $f1$ sin importar modalidad) la distribución $P(r|s)$ se calculó agrupando la respuesta neuronal en términos del valor de $f1$ [$P(r|f1-T)$, $P(r|f1-A)$, o $P(r|f1)$, respectivamente]. En el caso de la modalidad, $P(r|s)$ se construyó a partir de dos distribuciones de respuesta neuronal, una para los ensayos táctiles [$P(r|T)$] y otra para los ensayos acústicos [$P(r|A)$].

Posteriormente, se calcularon los bits de información que llevan todas las neuronas acerca de la frecuencia Táctil y de la frecuencia Auditiva cuando el animal ejecutó de manera correcta o incorrecta la discriminación. Para esto se juntó la actividad normalizada (transformada Z) de los bins monotónicos de todas las neuronas y los términos de la ecuación 4 se definieron de la siguiente forma: $P(r|s)$ corresponde a la distribución de probabilidad $P(Z|f1^*)$, donde $f1^*$ corresponde al valor de “frecuencia de respuesta” definido en el apartado “Actividad Normalizada”.

$P(r)$ se define como la probabilidad de observar un valor de transformada Z independientemente de la frecuencia del estímulo $[P(Z)]$. $P(s)$ es la probabilidad de ocurrencia de cada “frecuencia de respuesta” $[P(f1^*)]$ considerando el total de ensayos correctos o incorrectos con modalidad táctil o acústica, respectivamente. Para cada valor de información se estimó el intervalo de confianza mediante la técnica de “bootstrap” (Carnevale *et al.*, 2012). Este método consiste en realizar un muestreo aleatorio con reemplazo de los valores de transformada Z sin modificar el número total de muestras (ensayos) para cada condición: $f1^*$ -T-Aciertos; $f1^*$ -T-Errores; $f1^*$ -A-Aciertos y $f1^*$ -A-Errores. Usando los valores re-muestreados se volvieron a construir las distribuciones $P(Z)$ y $P(Z|f1^*)$ [los valores de $P(f1^*)$ no cambian] y se calculó nuevamente la información para las cuatro condiciones de interés. Este procedimiento se repitió 1000 veces y a partir de los valores de información que se obtuvieron construimos una distribución de probabilidad cuya varianza sirvió para estimar los intervalos de confianza para cada condición de $f1^*$ (nivel de significancia: 99% \approx +/- 3 STD).

Clasificación bimodal.

La actividad neuronal se consideró sintonizada a $f1$ si fue significativa tanto para la codificación monotónica como para la información de frecuencia al menos en una de las dos modalidades sensoriales. Dependiendo de cuál fue la modalidad que evocó la sintonización se definieron tres tipos de respuestas. El primero incluye aquellas ventanas de tiempo donde los coeficientes de regresión (α_1 o β_1) de ambas modalidades sensoriales fueron significativos ($p < 0.01$) y la información de frecuencia táctil y acústica también (prueba de permutación, $p < 0.05$). Es importante señalar que los ensayos con $f1$ -T o $f1$ -A fueron presentados de manera independiente, por lo tanto, pedir que la actividad neuronal cumpla dos criterios estadísticos durante el mismo periodo de la tarea en ambas modalidades sensoriales es extremadamente riguroso (Romo *et al.*, 1999; Salinas *et al.*, 2000). Los bins donde se satisface esta condición se denominaron bins con codificación “bimodal”. El segundo y el tercer grupo incluyeron las respuestas donde la modulación monotónica (α_1 o $\beta_1 \neq 0$; $p < 0.01$) y la información de frecuencia fueron significativas ($p < 0.05$, prueba de permutación) solo para una de las dos modalidades. En estos casos, los bins se denominaron “táctiles” o “acústicos” dependiendo de cuál modalidad fue significativa.

Perfil temporal de codificación.

Para estudiar la actividad relacionada con MT se dividió en seis secciones de 500 ms el periodo de 3 segundos que va del final de $f1$ al inicio de $f2$. Una neurona fue clasificada como “neurona de MT” si al menos en una de estas secciones tenía el 50% del tiempo con sintonización significativa.

De las neuronas que cumplieron este criterio, dependiendo cuales secciones fueron significativas se clasificaron en: “tempranas” si la sintonización se presenta durante el primer segundo del retardo de MT y desaparece en el último segundo; “persistentes” si codifican durante todo el periodo de MT; “tardías” si se sintonizan durante el último segundo del periodo de MT, pero no durante el primer segundo; y “mezcladas” aquellas que presentan dinámica “temprana” y también “tardía”. A su vez, cada neurona se clasificó como monótonica positiva (negativa) si en el 70% de todos los bins significativos los coeficientes a_1 o β_1 fueron mayores (menores) a cero. En el caso de que menos del 70% de los bins correspondan a un solo tipo de signo, la neurona se clasificó como de signo mezclado (+/-). (Romo *et al.*, 1999)

Cuantificación bimodal.

Con el propósito de obtener una medida estadística acerca de la semejanza (o diferencia) en la forma que se codifican ambas modalidades sensoriales, se empleó un plano Cartesiano de dos dimensiones para construir un vector **b** definido por:

$$\mathbf{b} = (C_t, C_a) \quad (\text{Ec. 5})$$

Donde C_t y C_a corresponden a los valores absolutos del coeficiente a_1 de la regresión lineal táctil (C_t , abscisa) y acústica (C_a , ordenada), respectivamente. En este análisis no se incluyeron los bins con sintonización monótonica sigmoidea. En el caso de los bins unimodales, se asignó el valor de la pendiente de la modalidad que no fue significativa. El vector **b** también se construyó utilizando los valores de información. En este caso C_t y C_a corresponden a los bits de frecuencia táctil (C_t , abscisa) y acústica (C_a , ordenada). Una vez construido el vector **b** se calculó el ángulo ($\mathbf{b}\theta$) y la norma ($||\mathbf{b}||$) de la siguiente forma:

$$\mathbf{b}\theta = \cos^{-1}(C_t * (C_t^2 + C_a^2)^{-1/2}) \quad (\text{Ec. 6})$$

$$||\mathbf{b}|| = (C_t^2 + C_a^2)^{1/2} \quad (\text{Ec. 7})$$

Cuando el valor del ángulo es cercano a 45° (cerca de la línea diagonal) indica que los valores de C_t y C_a son semejantes, por lo tanto, podemos decir que durante esa ventana de tiempo la actividad codifica la frecuencia del estímulo táctil y acústico con el mismo valor de pendiente monótonica o, en el caso de información, que la respuesta neuronal lleva la misma cantidad de bits acerca de la frecuencia independientemente de la modalidad. Por otro lado, ángulos cercanos a 0° indican que la respuesta a las frecuencias táctiles evocó una sintonización monótonica mayor a la de las

frecuencias acústicas y viceversa, un ángulo cercano a 90° implica que la sintonización a las frecuencias acústicas fue mayor que la evocada por la frecuencia táctil. En términos de información, un ángulo de 0° indica que la neurona proporciona mayor información acerca de la frecuencia táctil que de la frecuencia acústica; y al revés cuando el ángulo se acerca a 90° . La norma del vector $||\mathbf{b}||$ cuantifica la distancia desde el origen $(0, 0)$ a cada punto (C_t, C_a) que sirve como una medida proporcional de la fuerza de sintonización de la neurona.

La construcción de vectores en el plano cartesiano también se utilizó para comparar la información que llevan las neuronas acerca de la frecuencia independientemente de la modalidad con respecto a la información de modalidad. En este caso, \mathbf{b} se construyó con los bits de información de modalidad en las abscisas y los bits de información de frecuencia en las ordenadas. Un ángulo de 0° significa que la actividad neuronal lleva información de modalidad, pero no de frecuencia y un ángulo de 90° implica que la respuesta de la neurona lleva información de la frecuencia independientemente de la modalidad del estímulo. De forma análoga, un ángulo cercano a 45° indicaría que la tasa de disparo de la neurona lleva información acerca de la frecuencia del estímulo, pero se puede identificar la modalidad del estímulo; i.e. bins unimodales o bins donde una modalidad es mejor representada que la otra.

Latencias.

Se calcularon dos tipos de latencia al primer estímulo: la latencia de sintonización y la latencia de respuesta, como se define a continuación. La latencia de sintonización se definió como la primera de tres ventanas significativas de manera consecutiva al primer estímulo. La latencia de respuesta se obtuvo a partir de la tasa de disparo en una ventana de 200 ms desplazada en pasos de 1 ms desde el inicio hasta el final del primer estímulo. Posteriormente se comparó cada ventana de tiempo contra la tasa de disparo de una ventana de tiempo control (200 ms antes de que inicie el primer estímulo). La comparación se realizó mediante la prueba estadística no paramétrica ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic) que cuantifica el grado de superposición entre de dos distribuciones (Green y Swets, 1966; Hernández *et al.*, 2010). Un valor de ROC igual a 0.5 indica una superposición completa entre la actividad durante el periodo control y la distribución de actividad de una ventana determinada durante el periodo de estimulación. Un valor de 0 o 1 significa que están completamente separadas. De este modo, se puede identificar la primera ventana de tiempo donde la respuesta de la neurona tenga un valor de ROC que sea estadísticamente diferente de 0.5 ($p < 0.05$) y catalogar ese tiempo como la latencia de respuesta al primer estímulo. La manera de establecer la significancia del índice ROC consiste en mezclar aleatoriamente la actividad que

proviene de la ventana de tiempo control con la actividad del periodo de estimulación y volver a generar dos distribuciones de actividad que contengan la misma cantidad de datos que los grupos originales. Con estos datos mezclados se vuelve a calcular el índice ROC. Después de repetir el proceso 1000 veces, se cuantifica en cuantas ocasiones se encontró un valor de ROC mayor o igual que el obtenido a partir de los datos originales. Si la probabilidad de encontrar al azar un índice ROC mayor al original es menor al 5%, la diferencia entre las dos distribuciones se considera significativa ($p < 0.05$).

VII. RESULTADOS

Los resultados y parte de la discusión se encuentran en el artículo Vergara *et al.*, 2016 que se anexa a continuación:

A Neural Parametric Code for Storing Information of More than One Sensory Modality in Working Memory

José Vergara,¹ Natsuko Rivera,¹ Román Rossi-Pool,¹ and Ranulfo Romo^{1,2,*}

¹Instituto de Fisiología Celular/Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F., México

²El Colegio Nacional, 06020 México, D.F., México

*Correspondence: rromo@ifc.unam.mx

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.026>

SUMMARY

Working memory, a well-studied cognitive function, refers to the capacity to remember things for a short time. Which neurons in the brain implement this function and how exactly they do it are unresolved questions. Here we show that, in a cortical area that participates in the analysis of perceptual experiences, the same neurons encode both tactile and acoustic information in working memory, and do so using the same representation for both modalities. This means that memory circuits in this area are dedicated to encoding information in a relatively abstract format that had not been revealed until now.

INTRODUCTION

The sequential comparison of two utter stimuli (either tactile or acoustic) separated by a delay period of a few seconds forces the subject to maintain a scalar analog value (frequency) in working memory (Lemus et al., 2010). Where in the brain do neurons have the capacity to maintain such sensory signals in working memory, and how is it implemented? Previous studies reported that the primary somatosensory cortex (S1) contributes to working memory in more than one sensory modality (Zhou and Fuster, 2000, 2004). However, during the sequential comparison of utter stimuli, S1 and the auditory cortex (A1) encode only their corresponding principal modalities, and do so only during the stimulation periods of the discrimination task, not during the delay (Lemus et al., 2010). These results suggest that working memory is maintained outside the primary sensory cortices. But, again, where and how? Are the two sensory modalities encoded in working memory by the same group of neurons or by distinct, modality-specific groups? And how similar are the neural codes for the two modalities?

We address these questions by recording from single neurons in the pre-supplementary motor area (pre-SMA), an area engaged in perceptual judgments (Hernandez et al., 2002, 2010), while trained monkeys discriminated, on interleaved trials, either two vibrotactile utter stimuli, two acoustic utter stimuli, or two cross-modal stimuli. We find that, during the delay period of the task, the firing rates of single pre-SMA neurons vary as monotonic functions of stimulus frequency, both for tactile and acoustic utter. This capacity is subserved by a majority of bimodal and

a minority of modality-specific neurons. The results show that single pre-SMA neurons use the same code for storing tactile and acoustic information in working memory. Such modality independence suggests a high degree of functional specialization for this area. As far as we know, this is the first demonstration of the existence of a supramodal (modality-independent or amodal) neural code for short-term memory representations.

RESULTS

Optimal Conditions for Studying Working Memory of More Than One Sensory Modality

During the utter discrimination task (Figure 1A), monkeys pay attention to the first stimulus frequency (f1, A = acoustic utter [red]; f1, T = vibrotactile utter [blue]), store a trace of it during the delay between the two stimuli, and compare the stored trace (f1) to the second stimulus (f2, A = acoustic utter [red]; f2, T = vibrotactile utter [blue]). This is a working memory task, in the sense that it requires memorization of a continuous parameter, stimulus frequency, a scalar, analog value induced either via a tactile or an acoustic sensation. After the first stimulus and the delay, the task requires an ordinal comparison of the remembered value to a second frequency value (also induced by a tactile or an acoustic sensation). That is, the subject reports whether $f2 > f1$ or $f2 < f1$. Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to discriminate, on randomly interleaved trials, either two tactile utter stimuli (Figure 1B), two acoustic utter stimuli (Figure 1C), or cross-modal stimuli. In the latter case, either f1 was tactile and f2 acoustic (Figure 1D), or vice versa (Figure 1E). The success rates of the monkeys, measured as percentages of correct discriminations, were highly consistent across all of these conditions (Figures 1B1E, numbers in boxes). Notably, because we used a fixed delay period of 3 s between the two stimuli, monkeys could anticipate the time of delivery of f2, but not its sensory modality ($p = 0.5$). Also, the probability that f2 could be judged higher or lower than f1 was 0.5 for all trials (Figures 1B1E).

Decoding Tactile and Acoustic Working Memory Signals from Single Pre-SMA Neurons

The pre-SMA contains neurons that vary their activity during the delay period between two vibrotactile stimuli (Hernandez et al., 2002, 2010). For such neurons, the firing rate during the delay either increases (positive monotonic encoding) or decreases (negative monotonic encoding) monotonically as a function of f1 frequency. This encoding was suggested to be the key representation of vibrotactile stimulus frequency during the working

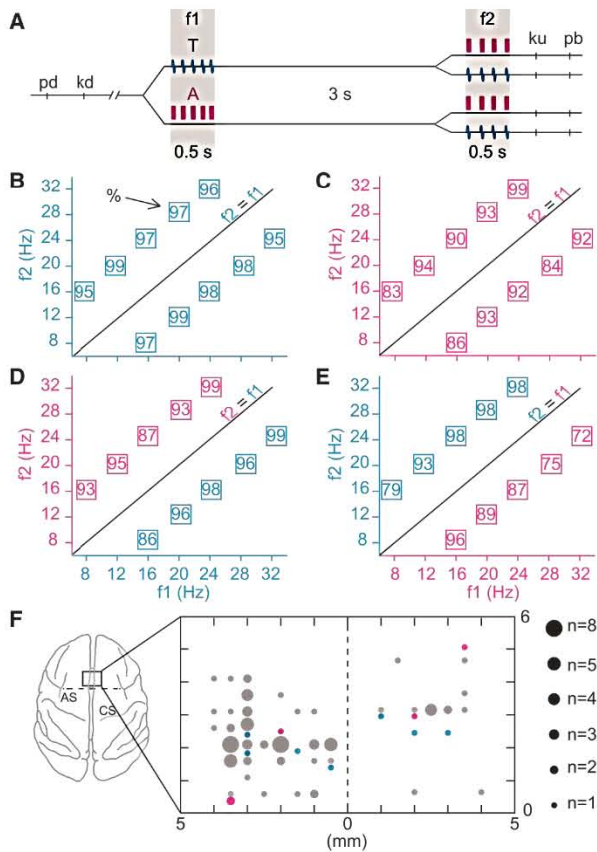


Figure 1. Discrimination Task and Behavioral Performance

(A) Sequence of events in the task. In each trial, both the first (f_1) and second (f_2) utter stimuli can be either tactile (T, blue) or acoustic (A, red). The four possible conditions were randomly interleaved in each experimental run. In each trial, the mechanical probe is lowered (pd), indenting (500 μ m) the glabrous skin of one digit of the restrained hand; the monkey places its free hand on an immovable key (kd); after a variable delay 13 s, the first utter stimulus (f_1 , either tactile or acoustic; 500 ms duration) is delivered; after a delay of 3 s, a second utter stimulus (f_2 , either tactile or acoustic; 500 ms duration) is delivered at a comparison frequency; at the end of f_2 the monkey releases the key (ku) and presses either a lateral or a medial push-button (pb) to indicate whether the frequency of the second stimulus was higher or lower than the first. Stimuli consisted of trains of 20 ms duration pulses. Stimulus amplitudes were adjusted to produce equal subjective intensities. (B-E) Discrimination performance in the four (f_1 , f_2) modality combinations illustrated in A. Each box indicates a pair of frequencies (f_1 , f_2). The number inside each box indicates overall percentage of correct trials for the (f_1 , f_2) pair. (F) The schematic on the left shows the location of the pre-supplementary motor area (pre-SMA) on the brain surface, where single neurons were recorded during performance of the discrimination task. Middle panel shows an approximation of the sites where the 96 monotonic neurons were recorded. Blue and red circles correspond to modality-specific neurons, respectively; gray circles correspond to bimodal neurons. Circle size represents number of neurons (n). Arcuate sulcus (AS) and central sulcus (CS).

memory component of this task (Romo et al., 1999, 2002, 2004; Brody et al., 2003; Hernandez et al., 2002, 2010). Here, we address the question of whether single pre-SMA neurons have

the capacity to encode more than one sensory modality during the delay interval. We recorded from 205 neurons in pre-SMA (Figure 1F) while monkeys discriminated the stimulus combinations shown in Figures 1A1E. One hundred and eighty three neurons (89% of the 205) changed their average ring rates during the task (Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures). Out of the 183 recorded neurons judged to have task-related responses, 96 (52.5%) were found, based on off-line statistical tests (Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures), to have discharge rates that varied monotonically with f_1 frequency during the delay period, either for the tactile or acoustic utter stimuli (inset of Figure 1F). This was determined by calculating the significant monotonic signal (slope different from zero, $p < 0.01$, for either a linear or sigmoidal fit with $Q > 0.05$; Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures) in a time window of 200 ms displaced every 20 ms (Romo et al., 1999, 2002; Hernandez et al., 2002, 2010). Ninety four percent of the time the neuronal ring rate was described as a linear function of the f_1 frequency, whereas the rest of the time it was described as a hard sigmoid function of f_1 frequency (Romo et al., 1999). As found previously, during discrimination of tactile stimuli, ring rates varied monotonically with stimulus frequency during the f_1 and delay periods of the task (Figure 2, left). Crucially, however, the current experiment showed that the same neurons were also sensitive to acoustic stimuli (Figure 2, right), and that their encoding was congruent across modalities. That is, single bimodal neurons had similar positive (Figure 2, top) or negative (Figure 2, bottom) monotonic dependencies on f_1 frequency for the two modalities. We found that the large majority of the neurons that showed significant monotonic encoding were bimodal (84 out of 96 neurons, 87.5%), whereas few neurons were modality-specific (7 out of 96 were tactile, 7.3%; 5 out of 96 neurons were acoustic, 5.2%). To figure out if the proportion of bimodal neurons (45.9%; 84 out of the 183; acoustic, 45.3% [83 of the 183]). This means that, by chance, we could expect 21.54% ($0.475 * 0.453 = 0.215$) of the neurons with bimodal responses, which is less than half of the proportion of neurons that we found. Also, both bimodal and modality-specific neurons could be sorted out according to the sign of the f_1 encoding: either positive monotonic ($n = 40$, 41.7%; bimodal, $n = 37$, 92.5%; modality-specific: tactile, $n = 2$, 5%; acoustic, $n = 1$, 2.5%) or negative monotonic ($n = 53$, 55.2%; bimodal, $n = 44$, 83%; modality specific: tactile, $n = 5$, 9.4%; acoustic, $n = 4$, 7.6%). A minority of the neurons (2 out of 96, 2%) changed their dependency on f_1 during the delay period, from positive to negative monotonic ($n = 1$, 1%) or vice versa ($n = 1$, 1%). Furthermore, only one neuron had a significant positive signal for one modality and a significant negative signal for the other at any point during the delay, so the coding of tactile and acoustic information was highly consistent. The majority of the monotonic responses began during the f_1 stimulation period, and we calculated their latencies for both the tactile and acoustic utter stimuli (Hernandez et al., 2010). The mean monotonic response latency was 346.2 ± 81.9 ms (standard deviation [SD] for tactile [$n = 42$] and 344.2 ± 77.6 ms [SD] for acoustic stimuli

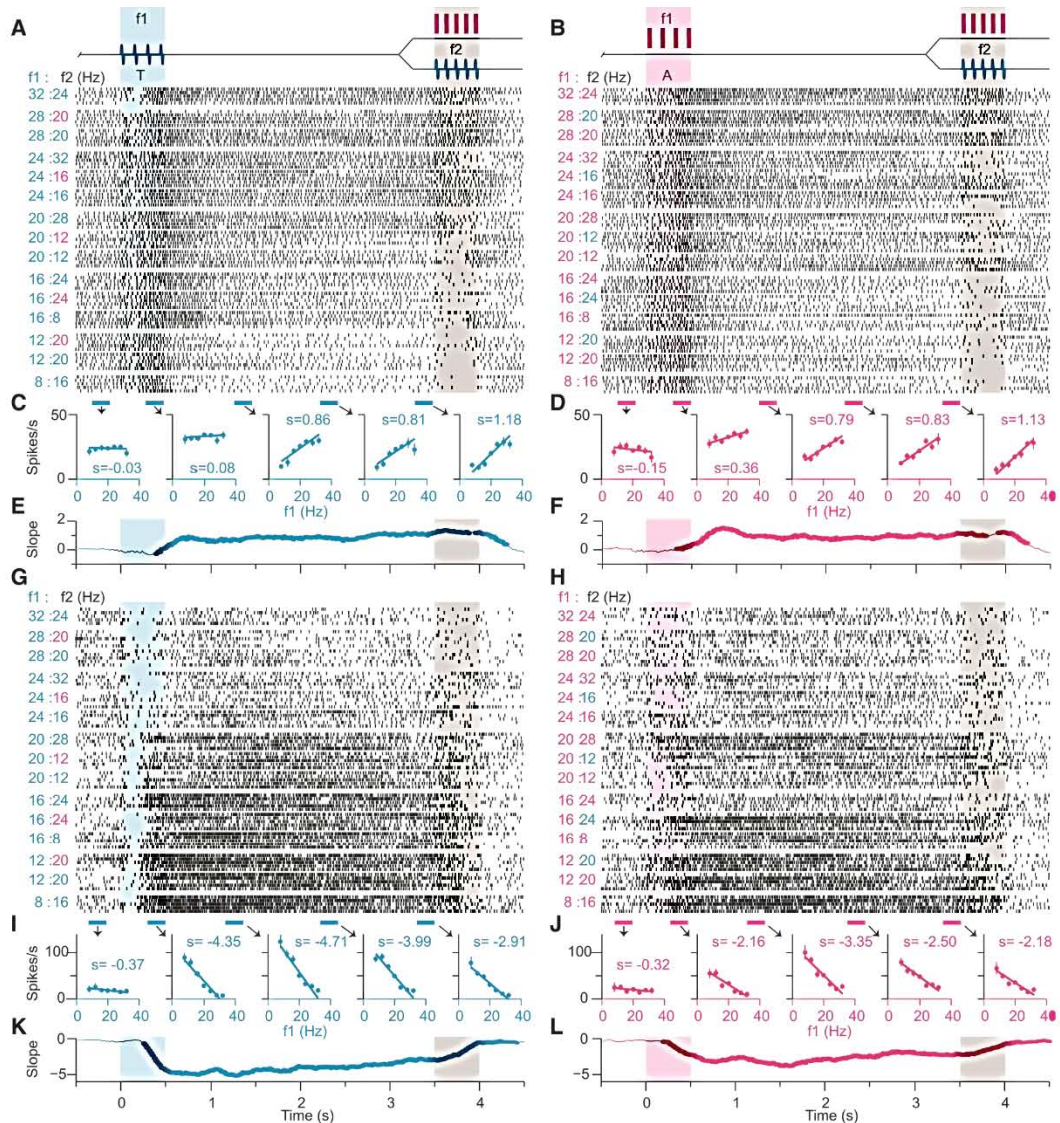


Figure 2. Responses of Two Example Pre-SMA Neurons Showing Monotonic Stimulus Encoding during the Delay Period

(A, C, and E) A neuron with positive monotonic encoding for tactile stimuli (T, blue); f1, first stimulus frequency; f2, second stimulus frequency.

(B, D, and F) Same neuron as in (A), (C), and (E), but now showing positive monotonic encoding for acoustic stimuli (A, red).

(G, I, and K) A neuron with negative monotonic encoding for tactile stimuli.

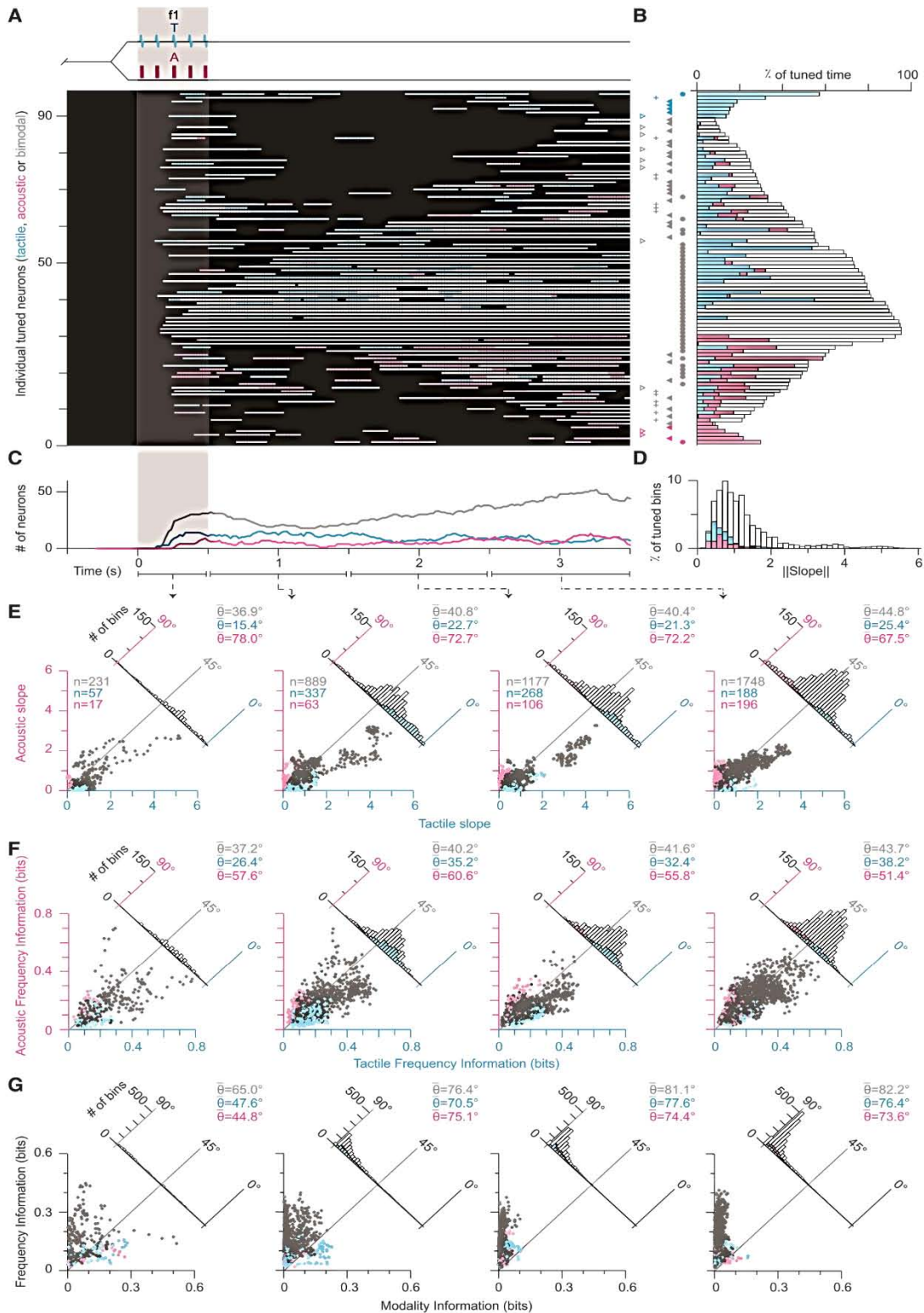
(H, J, and L) Same neuron as in (G), (I), and (K), but now showing negative monotonic encoding for acoustic stimuli.

In the rasters (A), (B), (G), and (H), each row of ticks represents a trial, and each tick represents an action potential. Trials were delivered in random order, but have been sorted here into blocks of stimulus pairs; 5 of 10 trials per stimulus pair are shown. Frequency values (f1, f2) are indicated on the left. Colored areas in (A), (B), (G), and (H) indicate f1 and f2 stimulus periods. Time axes for (A), (B), (G), and (H) are shown in (E), (F), (K), and (L), respectively. Mean firing rates in (C), (D), (I), and (J) were calculated during different time periods of the task, as indicated by horizontal colored bars. Slope values in (E), (F), (K), and (L) are for tuning functions (as in C, D, I, and J) calculated in each time bin of 200 ms displaced every 20 ms. Filled circles indicate significant values.

[n = 33]), and there was no significant difference across the two sensory modalities (Wilcoxon, $p = 0.98$; Siegel and Castellan, 1988). Thus, in general, the same neurons encode the f1 stimulus frequency for tactile and acoustic stimuli, and did so in qualitatively the same way.

Dynamics of Both Tactile and Acoustic Working Memory Encoding in Single Pre-SMA Neurons

The strength of the encoded stimulus signal was not static during the delay period of the task (Figure 3A). For each of the 96 neurons, we determined the times during which the dependence of



(legend on next page)

ring rate on stimulus frequency was significant (Romo et al., 1999), either for the tactile (Figure 3, blue) stimuli, the acoustic (Figure 3, red), or both (Figure 3, gray). Most neurons were tuned to f1 frequency only during a fraction of the delay interval, so relatively few of them carried a significant signal throughout the full delay (Figures 3A and 3B). Those that did, however, were almost purely bimodal (Figure 3B). Although some neurons switched back and forth between bimodal and modality-specific during the 3 s delay, the bimodal responses were always the most common at any given time (Figures 3B and 3C), and their predominance increased toward the end of the delay; that is, most of the neurons became bimodal during the period immediately before f2 delivery (Figures 3A and 3C). Furthermore, the strength of the activity tuned to f1 frequency (as measured by slope, Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures) was clearly higher for the bimodal responses (Figure 3D, gray bars) than for the modality-specific responses (Figure 3D, colored bars). These results show that, during the delay period of the task, the pre-SMA signal that correlates with the remembered stimulus is, for the most part, the same regardless of modality, and the remaining sensitivity to modality becomes weaker toward the end of the delay, as the f2 stimulus becomes imminent.

Pre-SMA Neurons Code Both Tactile and Acoustic Information in Working Memory

To further quantify this finding, the predominance of one modality over the other was analyzed during four different time periods, from the f1 stimulation until the end of the delay (Figures 3E and 3F). For each of the four time periods, all the time bins carrying either significant modality-specific or significant bimodal linear monotonic responses were considered. Comparing across these four time intervals, it becomes clear that, as time progresses, the number of bins carrying a significant monotonic signal, tactile or acoustic, increases steadily, together with the fraction considered bimodal (Figure 3E, left to right). Thus, in the 1 s interval immediately before f2 delivery, most of the bimodal points fall close to the diagonal, which corresponds to perfectly balanced bimodality (zero difference from 45°; Kolmogorov-Smirnov [K-S], $p < 0.05$ [Siegel and Castellan, 1988]), indicating that the strength of the encoding for both modalities was similar (Figure 3E, rightmost column). The same trend was found

when alternative plots were generated on the basis of bins that carried a significant amount of information about stimulus frequency (calculated in bits; permutation test, $p < 0.05$; see Salinas et al., 2000), again marking each significant time bin as a response for tactile stimuli only, acoustic stimuli only, or both (Figure 3F). Thus, the increase in signal strength and in bimodality over time was evident based on two very different measures of association between stimulus frequency and ring activity (slope of tuning and frequency information; see Romo et al., 1999 and Salinas et al., 2000). Finally, we plotted the information carried about stimulus frequency versus the information carried about stimulus modality, again for the same four chosen time periods (Figure 3G). Whereas both quantities show substantial scatter at the two earlier time periods, the information about modality diminishes considerably toward the end of the delay, confirming that the population activity becomes progressively less sensitive to modality. At these later time periods, most of the neurons reacted the f1 frequency in the same way, regardless of the modality through which f1 had been originally perceived (Figure 3G, fourth column; zero difference from 90°; K-S, $p < 0.05$ [Siegel and Castellan, 1988]).

Was Monotonic Coding of Both Tactile and Acoustic Information the Only Representation Displayed by Pre-SMA Neurons during Working Memory?

To search for ring rates that were not necessarily monotonic functions of f1, we grouped the responses depending on the value of f1 frequencies and tested whether there was any significant difference between responses to different f1 values of either tactile or acoustic stimuli by using a one-way ANOVA test ($p < 0.05$). The ANOVA test does not assume monotonicity or any other type of functional form. We analyzed all of the recorded pre-SMA neurons judged to have task-related responses ($n = 183$) in a time window of 200 ms displaced every 20 ms, using exactly the same format displayed in Figure 3. According to the ANOVA test, out of the 183 neurons, 115 showed significant f1-dependent responses (Figure S1): 96 showed monotonic functions (illustrated in Figure 3 and included in Figure S1), and 19 neurons showed nonmonotonic responses only (Figure S2). It is clear that the dynamic of the neuronal responses obtained with the ANOVA test (Figure S1) is quite similar to the dynamic

Figure 3. Bimodal and Modality-Specific Responses during the First Stimulus and Delay Periods

(A) Times of significant monotonic encoding for bimodal (gray horizontal lines) and modality-specific (blue and red horizontal lines for tactile and acoustic, respectively) neurons. A neuron's response was considered significantly monotonic if the slope of its tuning function (Figures 2C, 2D, 2I, and 2J) was significantly different from zero (Figures 2E, 2F, 2K, and 2L). Neurons with significant encoding during the f1 stimulus and first second of the delay period were designated as early (▸); those with significant encoding during f1 and whole delay period were considered persistent (●); and those with significant encoding during the last second of the delay period were designated as late (◀). Those neurons that had significant periods at the middle of the delay or were tuned first early and then late, or vice versa, were marked as mixed (+).

(B) Percentage of time bins encoding significant bimodal and modality-specific responses (same colors as in A). Symbols at left indicate neurons with early, persistent, late, and mixed responses, as indicated before.

(C) Number of neurons with significant encoding as a function of time (bimodal, gray trace; tactile only, blue trace; acoustic only, red trace).

(D) Distribution of tuning strength values (slope) for significant bimodal (gray bars) and modality-specific (tactile, blue bars; acoustic, red bars) time bins.

(E) Tactile versus acoustic tuning strength (slope magnitude) during four periods of the task. Each point corresponds to one significant time bin from one neuron, and is marked as either bimodal (gray), tactile only (blue) or acoustic only (red). Inset histograms show numbers of significant bins of each type, arranged according to deviation from bimodality (0°, tactile; 45°, bimodal; 90°, acoustic).

(F) As in (E), but based on mutual information about f1 frequency calculated in bits, rather than slope magnitude.

(G) Information about frequency versus information about modality, calculated in bits, for the same periods as in E and F. n = number of bins; θ = mean value of angular deviation.

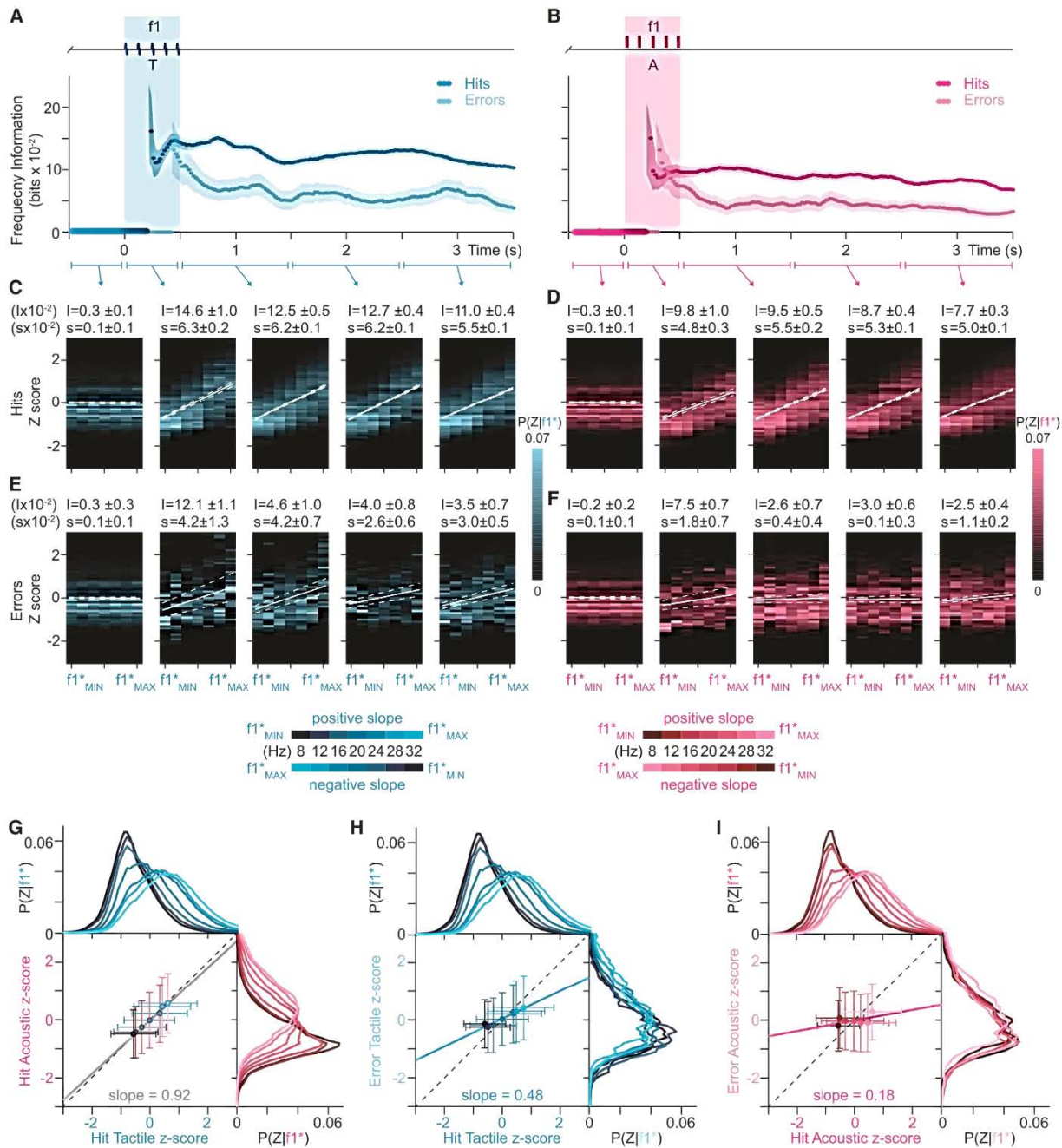


Figure 4. Population Responses during Hits and Errors

(A and B) Tactile (blue, A) and acoustic (red, B) joint-frequency information (measured in bits) as a function of time for hit (dark circles) and error trials (light circles). Each data point was calculated using all trials from linear monotonic bins within a sliding window of 500 ms moved in steps of 20 ms. Shadows indicate the information confidence intervals (CI) at 99% significance level, two sided (Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures).

(C-F) Tactile (C and E) and acoustic z score probability distribution (D and F) represented as a surface plot: x axis corresponds to $f1^*$ value, y axis to z score value, and z axis (gradient color) represents the probability of observing each z score value [$P(Z|f1^*)$, color bar]. Data were divided into hits (C and D) and errors trials (E and F) during five periods of the task (fore-period, rest stimulus ($f1$), and each of the three seconds of the delay). For each of these intervals of time two measurements were made: frequency information (I, bits; $\pm 99\%$ CI, two sided) and the monotonic encoding strength obtained by a linear fitting (white lines are the best linear fit; dotted line represents 99% CI, two sided; slope, s).

(legend continued on next page)

responses obtained with the monotonic test (Figure 3), except that more bins conveying significant responses about f_1 were detected with this test. To further display the responses of each of the 19 neurons, we normalized their activities using the z score transform (Figure S2 and Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures). We found that 4 of the 19 neurons significantly responded to one modality only (3 tactile [neurons 1719 in Figure S2] and 1 acoustic [neuron 1 in Figure S2]), again at different times during f_1 and delay periods (Figures S2AS2C). The rest of the neurons (15 of 19) showed bimodal bins with significant responses during f_1 and delay periods, but shifted back and forth from bimodal to acoustic and tactile responses and vice versa (Figure S2). However, just by looking at their responses displayed at the time windows where the ANOVA test was significant ($p < 0.05$, Figure S2E), it is difficult to figure out the neural code representing the f_1 value for either tactile or acoustic stimuli during working memory period of the task. We thus conclude that, within the resolution afforded by the tests used to decode information from the firing rates of pre-SMA neurons, monotonic coding seems to be the key representation of f_1 during the working memory component of the task used here.

Tactile and Acoustic Working Memory Information during Hits and Errors

Information decoded from the firing rates of pre-SMA neurons during the hit trials alone allowed us to determine to what extent it was correlated with the tactile and acoustic stimuli, but not with the monkey's action choice itself, which might be partly based on the sensory stimulus encoded during the working memory component of this task. To further address this problem, we analyzed error trials and asked for each stimulus (f_1 , f_2) pair, whether the activity of pre-SMA neurons showed any significant difference from hit trials. For this purpose, we used the normalized activity (z score) of all significant bins from the 96 monotonic neurons (Data Analysis in Supplemental Experimental Procedures) and information about f_1 for each sensory modality was calculated as a function of time, beginning 1 s before f_1 up to the beginning of f_2 for trials that ended in hit or error responses. In this analysis, we combined the z score from positive and negative monotonic bins according to their responses to the stimulus frequency (sorted out in opposite direction for trials where the tuning was negative, 8 Hz changed to 32 Hz, and vice versa). This monotonic dependence-frequency was called joint frequency (f_1^*) to differentiate it from the original stimulus frequency. According with the monkey's performance and stimulus modality, we divided the responses into tactile hits, tactile errors, acoustic hits, and acoustic errors (z score probability distribution for each f_1^* , $P(Zf_1^*)$). Using these distributions, we calculated the frequency information (bits) and monotonic strength (slope linear fitting) as a function of time. Figures 4A and 4B show that, during

the delay period, information of either tactile or acoustic frequency significantly dropped for trials that ended in errors compared to those that ended in hits. This was also confirmed when we compared the slope values between hit and error trials of either modality (tactile slopes, Figure 4C versus Figure 4E; acoustic slopes, Figure 4D versus Figure 4F). However, such differences were not found during the f_1 periods of either modality (overlapping interval confidence, significance level of 99%). Clearly, tactile slope values calculated from error trials during the delay (Figure 4E) significantly decreased in comparison to the slopes calculated during hits trials (Figure 4C; see Figures S3AS3C for slope comparisons). This trend was even more dramatic when we compared acoustic slope values calculated during hit trials (Figure 4D) versus the slopes calculated during error trials (Figure 4F; see also Figures S3DS3F, and S3H).

Apart from the above analysis, we also compared the monotonic strength during hit responses across modalities. We did not find significant differences between tactile and acoustic monotonic encoding (Figure 4C versus Figure 4D; see also Figures S3A, S3D, and S3G; slope difference = 0.006). However, this does not necessarily imply that neural activity is similar for each f_1^* ; in other words, how similar (or different) is the activity evoked by each f_1^* across modalities? To further address this problem, we computed from the $P(Zf_1^*)$ (hits displayed at the top of Figure 4G for tactile trials and to the right for acoustic hit trials) the mean z score activity for each f_1^* . This analysis shows that each mean z score point lies near to the diagonal line (slope = 0.92; linear bivariate regression [Thirumalai et al., 2011]), and none of each $P(Zf_1^*)$ distribution differs between modalities (Figure S4). Thus, the f_1^* responses are similar regardless of the sensory modality. This suggests that an ideal observer could use a common decoder to know the stimulus frequency from the neuronal population activity, but not the sensory modality (see also Figure 3F). Interestingly, this was not the case when we compared the hit versus the error responses as a function of f_1^* (Figures 4H and 4I). Notably, the tactile slope was almost half from the diagonal line (slope = 0.48, Figure 4H), and even worse, the acoustic slope dropped near to zero (slope = 0.18, Figure 4I). This analysis shows that the encoding of each stimulus frequency is indistinguishable from each other during error trials as compared to the encoding of each stimulus frequency during hit trials. These results suggest that part of the behavioral responses could depend on the capacity of the pre-SMA neurons to encode information about f_1 during the working memory component of the task used here.

DISCUSSION

These results obtained in pre-SMA contrast with those of single neurons from early sensory cortices during the same task

(G) Comparison between tactile hits versus acoustic hits from the mean z score activity (mean values, colored circles; horizontal [tactile, blue gradient] and vertical lines [acoustic, red gradient] represent mean \pm 1 SD). Mean and SD values were calculated from each z score probability distributions [$P(Zf_1^*)$], displayed at the top for tactile f_1^* and to the right for acoustic f_1^* (each f_1^* value corresponds to a color code, illustrated in the horizontal bars shown above). Linear bivariate regression was performed as an estimation of bimodal monotonic strength: as closer to the diagonal lies each point, more similar are the responses across modalities (slope = 0.92).

(H and I) Mean z score comparison between hit versus error trials for tactile (H) and acoustic trials (I). Mean and SD values were obtained from hit (top traces) and error (right traces) $P(Zf_1^*)$ distributions, respectively. Straight lines and slope values were calculated from bivariate regression as in (G).

(Lemus et al., 2010). Neurons from S1 and A1 encoded their corresponding principal modalities only, and did so only during the stimulation periods. Although many previous studies have shown that neurons from distinct areas of the frontal lobe have the capacity to encode specific memorized quantities, such as visual spatial locations (Funahashi et al., 1989), vibrotactile frequency (Romo et al., 1999), cross-modal (visual/acoustic) stimulus associations (Fuster et al., 2000), numerosity (Nieder, 2012), abstract rules (Miller and Cohen, 2001), visual stimulus categories (Freedman et al., 2001), and motor sequences (Ohbayashi et al., 2003; Hoshi and Tanji, 2004), our study is the first to show that single neurons encode information in working memory about magnitude continua from two different sensory modalities. The same cells perform the same high-level cognitive function based on input signals originating from different sensory cortices.

Exactly how those pre-SMA neurons acquire the capacity to encode and sustain information of either modality is not known. The primary sensory cortices, S1 and A1, do not connect directly with the pre-SMA, and they show a virtually complete absence of frequency-specific activity during the delay period of the utter discrimination task (Lemus et al., 2010). Therefore, other circuits between the sensory and frontal cortices must play key roles in driving the pre-SMA responses documented here. The long latencies of pre-SMA neurons with delay period activity are consistent with this observation. Note, however, that the participation of other areas relates to two partially interrelated questions: (1) How, in general, is self-sustained activity generated during the delay period? And (2) at what point does the representation of stimulus frequency become bimodal? Regarding the first issue, single-unit recordings indicate that a wide network of cortical areas could potentially contribute to working memory. In fact, neurons from the prefrontal cortex (PFC), ventral premotor cortex (VPC), dorsal premotor cortex (DPC), and even the second somatosensory cortex (S2) show significant information about f1 stimulus frequency during the delay period of the vibrotactile version of the discrimination task (Romo et al., 1999, 2004; Salinas et al., 2000; Hernandez et al., 2010). Anatomically, it is known that the pre-SMA receives inputs from the PFC (Rizzolatti and Luppino, 2001; Wang et al., 2005), but beyond this, knowledge about the functional connectivity between these two areas is limited, making it difficult to establish a functional hierarchy among those areas that exhibit activity related to working memory. Proposed biophysical mechanisms that may contribute to working memory, such as synaptic facilitation (Mongillo et al., 2008; Barak et al., 2010) and reverberating network activity (Barak et al., 2013), do not help to distinguish the specific functional roles of these areas either. Regarding the second question, it is unknown at what point after the primary sensory areas the tactile and acoustic signals start converging on the same neurons. We do know that, in monkeys trained to perform the acoustic version of the utter discrimination task, VPC neurons show monotonic stimulus encoding during the delay period, so the VPC processes tactile (Romo et al., 2004) and acoustic (Lemus et al., 2009) information in similar ways, but it is unknown whether the same neurons do so, as is the case in the pre-SMA. The alternative possibility is that the VPC or other areas more closely related to the primary sensory cortices, exhibit sus-

tained, delay period activity that is predominantly modality-specific, and that the outputs of those dedicated memory circuits converge on the pre-SMA to render it bimodal.

But, were the pre-SMA neurons truly bimodal or instead they reected in their responses that monkeys were converting all the stimuli into the same modality (like tactile)? Although we cannot give an answer to these questions with our current experiments, the tactile strategy appears that did not help to learn the acoustic discrimination task. Monkeys required a large number of training sessions to learn discrimination between two acoustic stimuli. However, once the animals learned to discriminate between the two tactile stimuli and between the two acoustic stimuli, they then quickly performed the cross modal test. This would suggest, as discussed above, that the sensory representations in S1 and A1 are routed to the pre-SMA and perhaps to other frontal lobe circuits by separate, independent facilitated systems, each converging into these circuits. But, what it is ultimately reected in the activity of pre-SMA is the coding of the stored stimulus frequency in working memory regardless of the sensory modality. Such modality independence suggests a high degree of functional specialization for this area. This supports the existence in pre-SMA of a supramodal (modality independent or amodal) neural code for short-term memory representations.

Monotonic encoding seems to be the neural substrate of working memory for both tactile and acoustic stimuli during the discrimination task. This is supported by the fact that the strength of positive and negative responses decreased significantly during trials that ended in errors compared to those that ended in hits. These two opposite encodings of both tactile and acoustic stimuli are reected in the activity of two separate, independent neuronal populations that might work together to maximize the storing of the f1 stimulus information in working memory for a successful comparison with f2 stimulus and, therefore, a correct decision report. A subtraction operation computed between pairs of S2 neurons simultaneously recorded, each with opposite monotonic tuning to the tactile stimulus frequency seems to reect the actual neural computation that correlates with the animals discrimination performance (Romo et al., 2003). But, whether this computation is implemented by pre-SMA neurons to store stimulus information during the working memory and decision making components of this task is an open question.

In summary, we established that single pre-SMA neurons maintain a representation of a task-relevant parameter a neural correlate of parametric working memory regardless of the original modality whereby that parameter was originally perceived. At one extreme, such supramodal representation could be highly restricted; it might exist just for task parameters (stimulus frequency) that happen to be highly congruent and similarly discriminable across specific modalities (tactile and acoustic), as is the case for periodic stimuli in the utter range. On the other hand, the results could be evidence of a much higher level of functional specialization in the underlying circuitry, in which case they could generalize to other modalities (e.g., visual) and one-dimensional, analog quantities (e.g., stimulus amplitude, or duration). Investigating the degree of abstraction of such perceptual representations, and how they are constructed, are important goals for future studies.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

All protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. For complete experimental methods, please refer to the Supplemental Experimental Procedures.

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Supplemental Information includes four figures and Supplemental Experimental Procedures and can be found with this article at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.026>.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank N. Parga, P. Rudomin, and E. Salinas for reading the manuscript. This work was supported in part by the Dirección de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (to R.R.).

Received: July 11, 2015

Revised: October 20, 2015

Accepted: November 11, 2015

Published: December 17, 2015

REFERENCES

- Barak, O., Tsodyks, M., and Romo, R. (2010). Neuronal population coding of parametric working memory. *J. Neurosci.* *30*, 94249430 .
- Barak, O., Sussillo, D., Romo, R., Tsodyks, M., and Abbott, L.F. (2013). From ordered points to chaos: three models of delayed discrimination. *Prog. Neurobiol.* *103*, 214222 .
- Brody, C.D., Hernandez, A., Zainos, A., and Romo, R. (2003). Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* *13*, 11961207 .
- Freedman, D.J., Riesenhuber, M., Poggio, T., and Miller, E.K. (2001). Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* *291*, 312316 .
- Funahashi, S., Bruce, C.J., and Goldman-Rakic, P.S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkeys dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* *61*, 331349 .
- Fuster, J.M., Bodner, M., and Kroger, J.K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* *405*, 347351 .
- Hernandez, A., Zainos, A., and Romo, R. (2002). Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* *33*, 959972 .
- Hernandez, A., Nacher, V., Luna, R., Zainos, A., Lemus, L., Alvarez, M., Vazquez, Y., Camarillo, L., and Romo, R. (2010). Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* *66*, 300314 .
- Hoshi, E., and Tanji, J. (2004). Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J. Neurophysiol.* *92*, 34823499 .
- Lemus, L., Hernandez, A., and Romo, R. (2009). Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *106*, 1464014645 .
- Lemus, L., Hernandez, A., Luna, R., Zainos, A., and Romo, R. (2010). Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? *Neuron* *67*, 335348 .
- Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* *24*, 167202 .
- Mongillo, G., Barak, O., and Tsodyks, M. (2008). Synaptic theory of working memory. *Science* *319*, 15431546 .
- Nieder, A. (2012). Supramodal numerosity selectivity of neurons in primate prefrontal and posterior parietal cortices. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *109*, 1186011865 .
- Ohbayashi, M., Ohki, K., and Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science* *301*, 233236 .
- Rizzolatti, G., and Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron* *31*, 889901 .
- Romo, R., Brody, C.D., Hernandez, A., and Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* *399*, 470473 .
- Romo, R., Hernandez, A., Zainos, A., Lemus, L., and Brody, C.D. (2002). Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* *5*, 12171225 .
- Romo, R., Hernandez, A., Zainos, A., and Salinas, E. (2003). Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* *38*, 649657 .
- Romo, R., Hernandez, A., and Zainos, A. (2004). Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* *41*, 165173 .
- Salinas, E., Hernandez, A., Zainos, A., and Romo, R. (2000). Periodicity and ring rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J. Neurosci.* *20*, 55035515 .
- Siegel, S., and Castellan, N.J. (1988). *Nonparametric Statistics for Behavioral Sciences* (New York: McGraw-Hill).
- Thirumalai, K., Singh, A., and Ramesh, R. (2011). A MATLAB™ code to perform weighted linear regression with (correlated or uncorrelated) errors in bivariate data. *J. Geol. Soc. India* *77*, 377380 .
- Wang, Y., Isoda, M., Matsuzaka, Y., Shima, K., and Tanji, J. (2005). Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neurosci. Res.* *53*, 17 .
- Zhou, Y.D., and Fuster, J.M. (2000). Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *97*, 97779782 .
- Zhou, Y.D., and Fuster, J.M. (2004). Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav. Brain Res.* *153*, 573578 .

Neuron

Supplemental Information

A Neural Parametric Code for Storing Information of More than One Sensory Modality in Working Memory

José Vergara, Natsuko Rivera, Román Rossi-Pool, and Ranulfo Romo

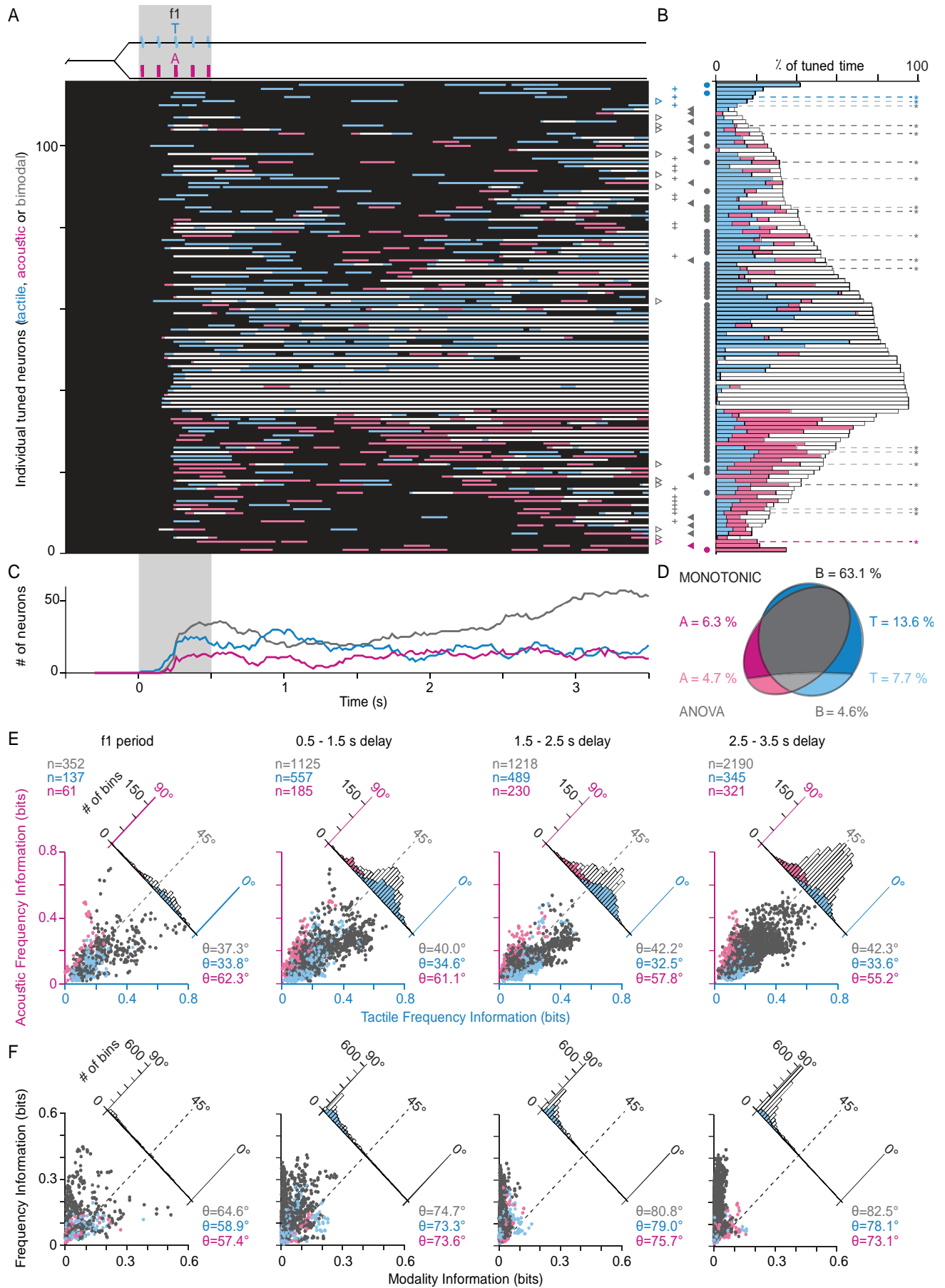


Figure S1 [related to Figure 3]. Responses calculated with the ANOVA test ($p < 0.05$) during the stimulus (f1) period and the delay period between f1 up to the beginning of the second stimulus (f2). (A) Times where the responses were significant ($p < 0.05$) for bimodal (gray horizontal lines) and modality-specific (blue and red horizontal lines for tactile and acoustic, respectively) frequencies. Neurons with significant encoding during the f1 stimulus and first second of the delay period were labeled as “early” (\triangleright); those with significant encoding during f1 and entire delay period were considered as “persistent” (\bullet); and those with significant encoding during the last second of the delay period were considered as “late” (\blacktriangleleft). Some neurons were “early” first and then “late”. Those that had significant periods at the middle of the delay or were tuned “early” first and then “late”, or vice-versa, were marked as “mixed” (+). (B) Percentage of time bins with significant bimodal and modality-specific responses (same colors as in A). Symbols at left indicate neurons with “early”, “persistent”, “late” and “mixed” responses, as indicated before. The neurons that had not been labeled as monotonic encoding (Figure 3) were marked with an asterisk (*). (C) Number of neurons with significant responses as a function of time (bimodal, gray trace; tactile only, blue trace; acoustic only, red trace). (D) Venn diagram representing the percentage of bins that were significant for both modalities (gray, B), tactile only (blue, T) or acoustic only (red, A). Dark colored areas represent the percentage of bins that were significant both with the ANOVA test and with monotonic fitting. Light areas correspond to significant bins with the ANOVA test ($p < 0.05$) only. (E) Tactile versus acoustic information about f1 frequency (calculated in bits) during four periods of the task. Each point corresponds to one significant time bin from one neuron, and is marked as bimodal (gray), tactile only (blue) or acoustic only (red). Inset histograms show numbers of significant bins of each response type, arranged according to deviation from bimodality (0° , tactile; 45° , bimodal; 90° , acoustic). (F) Information about frequency versus information about modality, calculated in bits, for the same periods as in E. n = number of bins; θ = mean value of angular deviation.

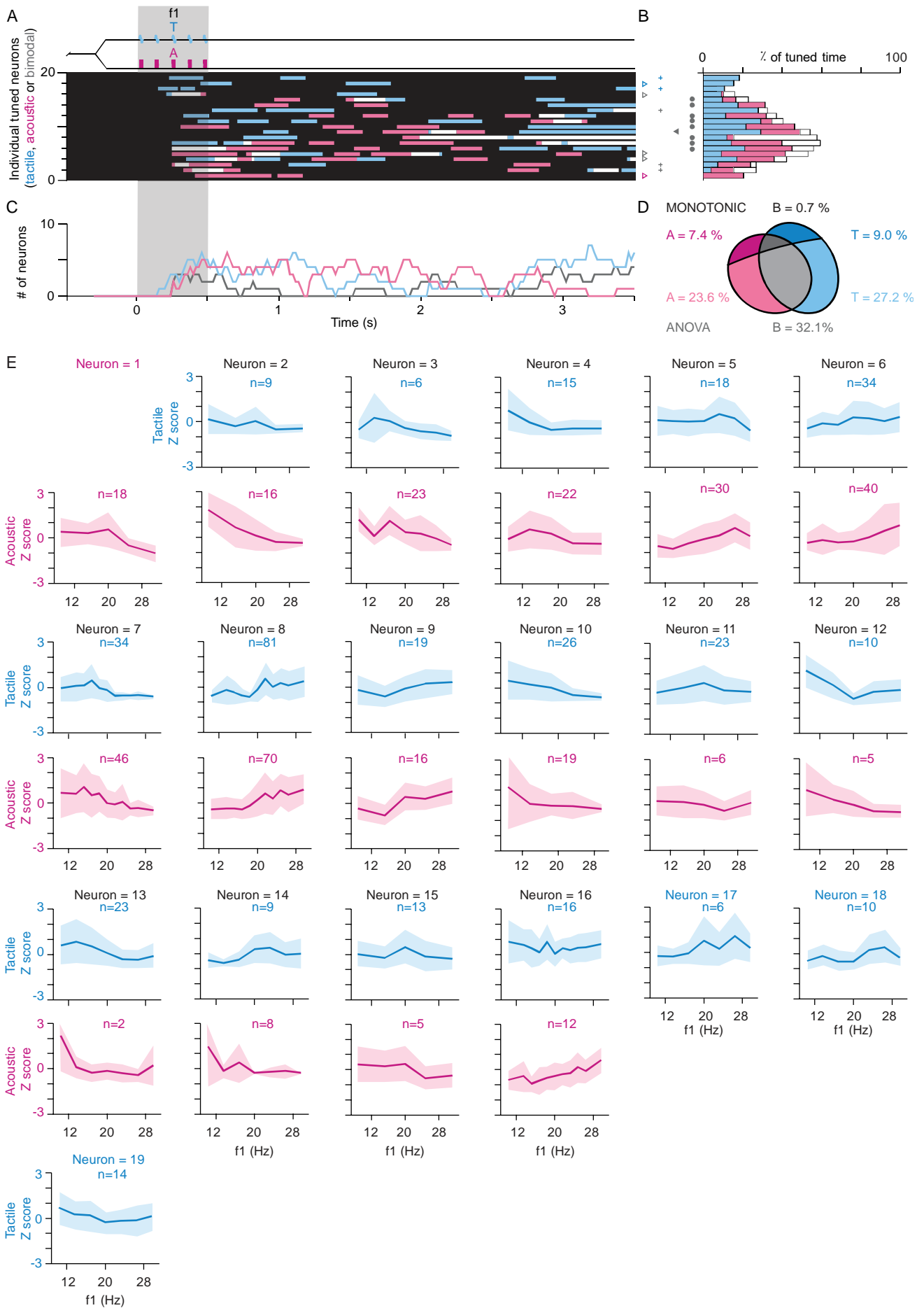


Figure S2 [related to Results]. Non-monotonic responses during the first stimulus and delay periods. Here we show the analysis for those neurons that carry significant frequency information during working memory in a non-monotonic manner [19 neurons labeled with (*) in Figure S1]. (A) Times where ANOVA test was significant ($p < 0.05$) for bimodal (gray horizontal lines) and modality-specific (blue and red horizontal lines for tactile and acoustic, respectively) f1 frequencies. Neurons with significant encoding during the f1 stimulus and first second of the delay period were considered as “early” (\triangleright); those with significant encoding during f1 and whole delay period were considered as “persistent” (\bullet); and those with significant encoding during the last second of the delay period were considered as “late” (\blacktriangleleft). Those that had significant periods at the middle of the delay or were tuned “early” first and then “late”, or vice-versa, were marked as “mixed” (+). (B) Percentage of time bins with significant bimodal and modality-specific responses (same colors as in A). Symbols at left indicate neurons with “early”, “persistent”, “late” and “mixed” responses, as indicated before. (C) Number of neurons with significant responses according to the ANOVA test ($p < 0.05$) as a function of time (bimodal, gray trace; tactile only, blue trace; acoustic only, red trace). (D) Venn diagram representing the percentage of bins that were significant for both modalities (gray, B), tactile only (blue, T) or acoustic only (red, A). Light colored areas represent the percentage of bins that were significant only (ANOVA test, $p < 0.05$). Dark areas correspond to bins where ANOVA test ($p < 0.05$) was also significant with monotonic fitting. (E) Each panel corresponds to the mean z-scores for each of the 19 non-monotonic neurons as function of their modality: tactile (blue) and acoustic (red) significant bins [ANOVA, $p < 0.05$; light shadows represent \pm one standard deviation (SD)]. “Neuron number” corresponds to each of the neurons from panel A. Neuron 1 had only acoustic significant bins (n, total of significant bins), neurons 17-19 had only tactile significant bins and the rest of the neurons had significant bins for both modalities.

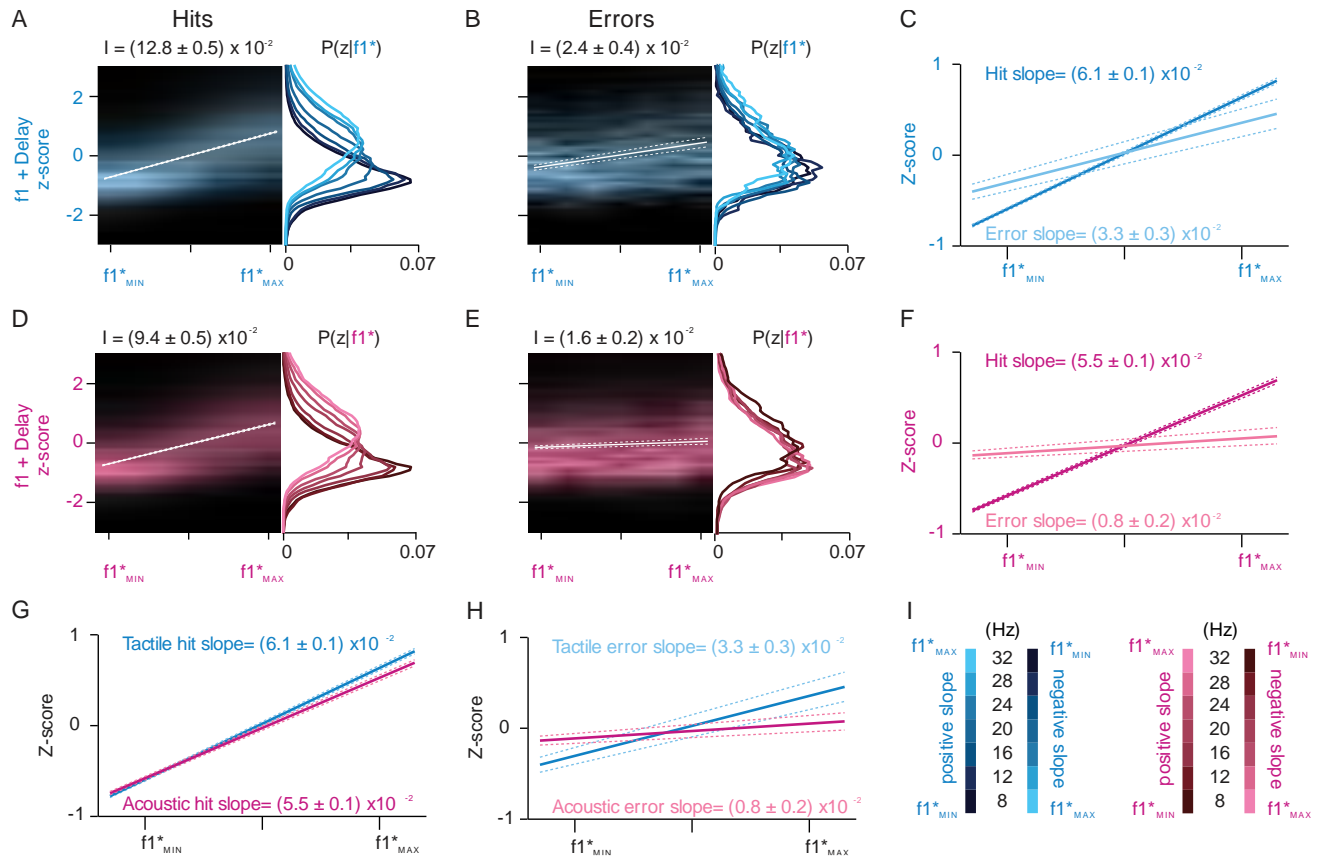


Figure S3 [Related to Figure 4]. Slope comparison between z-score distributions from hit and error trials. (A, B, D, E) Z-score distribution for each joint-frequency ($f1^*$) constructed with tactile hits (A), tactile-errors (B), acoustic hits (D) and acoustic errors (E) trials from each monotonic bin within all task periods (first stimulus and working memory delay). (C, F, G, H) Monotonic strength from linear fitting of the z-score activity as a function of $f1^*$ between hit versus error trials: tactile trials (C); acoustic trials (F)); and across modalities (hits (G) and error trials (H)). Continuous lines correspond to the best linear fit; dashed lines represent 99% confidence interval, two sided. (I) $f1^*$'s color code for each sensory modality (tactile, blue gradient; acoustic, red gradient).

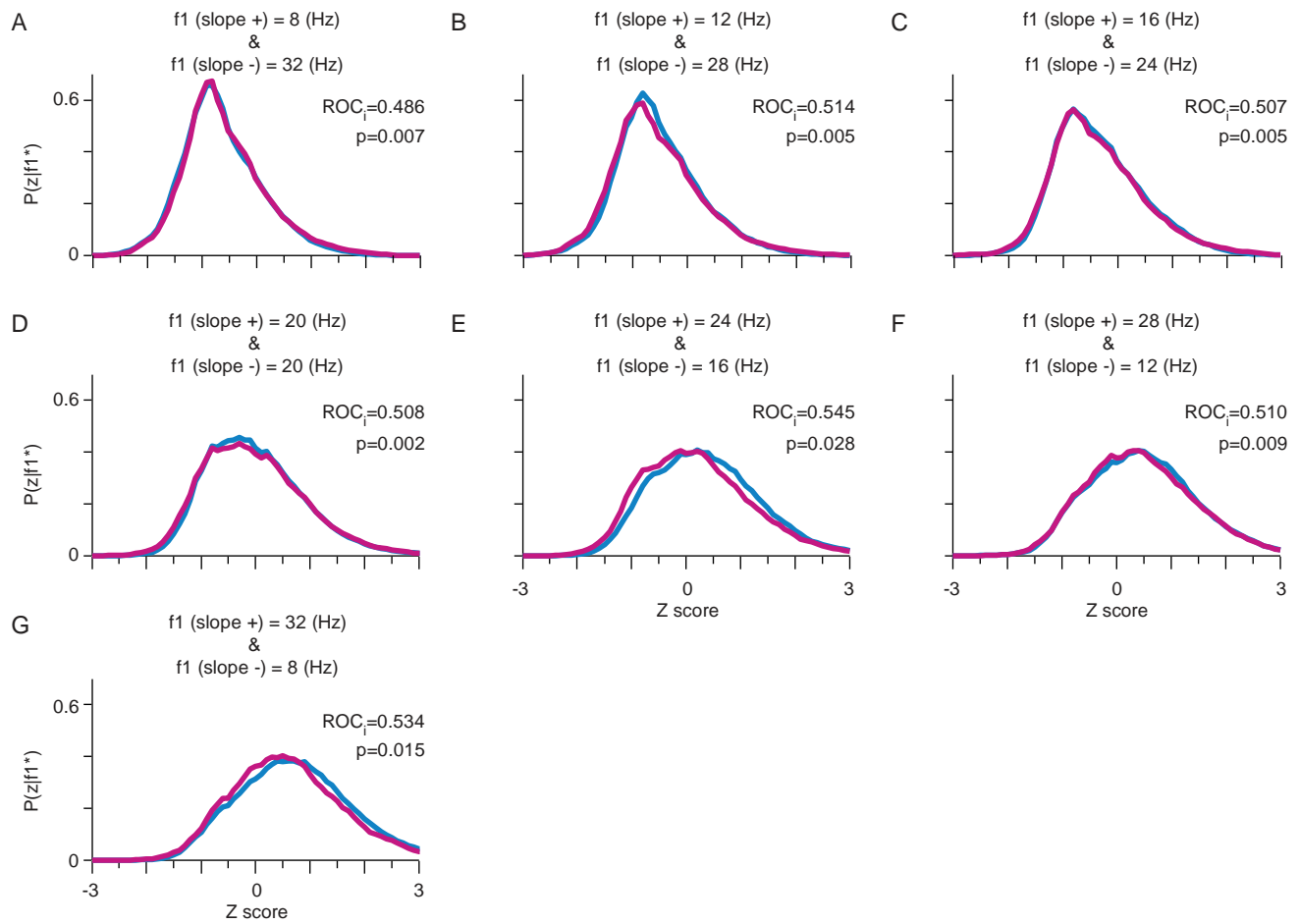


Figure S4 [Related to Results]. Hit normalized responses across modalities. (A-G) Each panel corresponds to tactile (blue traces) and acoustic (red traces) z-score distributions sorted out according with the “joint-frequency” ($f1^*$) values indicated at the top of each panel. None of each $P(Z|f1^*)$ distribution differs between the tactile and acoustic modalities (receiver operating characteristic index, ROC_i , $p < 0.05$).

VII. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que las neuronas de la pre-SMA son capaces de representar en MT la frecuencia de *flutter* táctil y acústico mediante el mismo código paramétrico y monotónico que se ha reportado con estímulos unimodales (Hernández *et al.*, 2002; Lemus *et al.*, 2010, 2009b, 2007). De manera interesante, la codificación bimodal emerge cerca del momento en que la información memorizada va a ser utilizada para calcular la diferencia entre f_1 y f_2 . Es decir, conforme se aproxima el momento en el cual el mono debe utilizar el recuerdo de f_1 para compararla contra f_2 que recién se va a presentar, va apareciendo un mayor número de neuronas que se sintonizan a f_1 independientemente de la modalidad sensorial del estímulo. Sin embargo, a pesar de que aumenta el número de neuronas sintonizadas a f_1 , la fiabilidad con que se representa la información decae ligeramente conforme va pasando el tiempo. Este decaimiento temporal parece ser una característica intrínseca al mantenimiento de información del estímulo durante la MT (Barrouillet y Camos, 2001; Lemaire y Portrat, 2018; Ricker *et al.*, 2016). Aunque, cuando el mono realiza una discriminación incorrecta, la información de f_1 se deteriora drásticamente durante el periodo de MT. El hecho de que las neuronas de esta área codifiquen información de manera supramodal y que correlacione la fuerza de sintonización con la capacidad de los monos para juzgar de manera correcta la diferencia entre f_1 y f_2 , posicionan a la pre-SMA como un sitio donde se actualizan los juicios perceptuales que permiten moldear la conducta de discriminación en tiempo real.

Tradicionalmente, la pre-SMA se ha relacionado con la planeación y ejecución de movimientos voluntarios (Picard y Strick, 1996; Tanji y Shima, 1996). No obstante, estudios recientes han demostrado que también participa en la coordinación temporal de movimientos voluntarios (Hoshi y Tanji, 2004; Ohbayashi *et al.*, 2003), en la representación abstracta de intervalos de tiempo asociados con secuencias motoras (Merchant *et al.*, 2013), en la selección de conductas motoras y la codificación anticipada del resultado esperado por realizar una determinada conducta (Nachev *et al.*, 2008; Rizzolatti y Luppino, 2001; Tanji, 1994). En particular, durante la discriminación de pares de frecuencia vibrotáctiles, la actividad de la pre-SMA codifica de manera categórica la decisión que toma el animal (i.e. $f_2 > f_1$ vs. $f_2 < f_1$) antes de que el mono apriete el botón y durante la ejecución de dicho movimiento (Hernández *et al.*, 2002). Considerando los antecedentes en otras tareas de categorización (Romo *et al.*, 1997; Romo y Schultz, 1987), era esperado encontrar este tipo de respuestas en la tarea de discriminación. Sin embargo, los resultados encontrados en el desarrollo

de este proyecto muestran que en esta área también existe codificación bimodal durante la MT y con perfiles de sintonización muy semejantes a los encontrados en la PFC con estímulos vibrotáctiles (Jun *et al.*, 2010; Romo *et al.*, 1999): neuronas con sintonización monotónica tanto positiva como negativa y con dinámicas temporales tempranas, tardías, persistentes y mixtas.

Otro resultado importante en relación a la capacidad de procesamiento abstracto en la pre-SMA se obtuvo cuando a monos *Rhesus* que discriminaban frecuencias vibrotáctiles se les pidió que, en lugar de emitir su decisión inmediatamente después del segundo estímulo (f_2), la pospusieran por unos cuantos segundos (Lemus *et al.*, 2007). Durante este periodo de espera (3 s), la actividad en la pre-SMA mostró una dinámica de codificación muy heterogénea. Las neuronas no solo se mantuvieron codificando el resultado de la comparación ($f_2 > f_1$ o $f_2 < f_1$) sino que también un gran número de neuronas codificaron intermitentemente cuál había sido el valor de f_1 o de f_2 . Estos datos sugieren que cuando se pospone el momento de emitir un juicio perceptual, a pesar de que los monos podrían mantener solo el resultado de la decisión, aprovechan esta oportunidad para reevaluar la información en la cual se basa su juicio perceptual. En consecuencia, si a los monos que discriminan entre estímulos de diferentes modalidades sensoriales se les pidiera posponer su decisión, ¿la modalidad del estímulo impacta en la reevaluación de la decisión o también se lleva a cabo a través de circuitos supramodales?

Por otro lado, ¿cómo se puede mantener una representación de la información durante todo el periodo de MT si la mayoría de las de neuronas codifican f_1 de manera intermitente y solo algunas lo hacen de manera persistente ($\approx 40\%$)? Análisis recientes de la actividad en la PFC han demostrado que es posible, a nivel poblacional, mantener una codificación paramétrica estable todo el tiempo que dura el intervalo de MT (Barak *et al.*, 2010; Murray *et al.*, 2017). Además, se encontraron dos tipos de codificación independientes: uno mnemónico persistente y otro que emerge durante la presentación del estímulo y luego decae (Murray *et al.*, 2017). Este último componente transitorio corresponde a una codificación primordialmente sensorial que coexiste con el componente mnemónico solamente durante el periodo de estimulación y en la parte temprana del periodo de MT. La existencia simultánea de estos dos componentes o estados nos sugieren que el primero (sensorial transitorio) provee de información al segundo (mnemónico persistente), el cual se encarga de mantener la información durante varios segundos. Adicionalmente, la concomitancia de estos componentes sugiere que la transición de lo sensorial a lo mnemónico no es un proceso escalonado sino casi simultáneo. No obstante, Murray y colaboradores obtuvieron estos resultados analizando la actividad de las neuronas de la PFC mientras los monos memorizaban

información proveniente de una sola modalidad sensorial, la táctil. Por lo tanto, se desconoce si en la pre-SMA (o en otras áreas corticales) coexisten tanto el componente mnemónico como el sensorial; ni tampoco se descarta la posibilidad de que emerjan componentes dependientes de la modalidad sensorial del estímulo. Considerando que nosotros aún encontramos remanentes de información acerca de la modalidad del estímulo durante el periodo de estimulación y la parte temprana del periodo de MT, ¿es posible que emerjan dos componentes sensoriales unimodales y que sólo el componente mnemónico sea supramodal o tanto el componente sensorial como el mnemónico serían supramodales? Estas preguntas a nivel poblacional quedan abiertas y seguramente pronto serán abordadas por Ranulfo Romo y su equipo de colaboradores (Carnevale *et al.*, 2015; Kobak *et al.*, 2016; Rossi-Pool *et al.*, 2019, 2017).

Recapitulando, si bien es cierto que estudios previos han demostrado la capacidad de distintas áreas corticales para mantener en MT información proveniente de distintas modalidades sensoriales (Christophel *et al.*, 2017; Leavitt *et al.*, 2017; Nieder, 2017), en su mayoría han utilizado tareas unimodales o paradigmas donde el sujeto no necesita hacer una representación paramétrica de los atributos del estímulo. Esto último dificulta identificar la forma en que la información sensorial se va transformando hasta llegar a una representación abstracta del percepto que se evoca. Empleando la tarea de discriminación entre pares de frecuencias táctiles, acústicas y de modalidad sensorial cruzada, se ha podido demostrar que en las áreas primarias se produce una copia fiel del parámetro de *flutter*. Además, las neuronas de estas áreas se sintonizan únicamente a los estímulos de su propia modalidad sensorial (i.e. neuronas de A1 codifican *flutter* acústico y neuronas de S1 *flutter* táctil) y no participan en la codificación de información durante la MT. En cambio, en un área que se encuentra más adelante dentro del esquema de procesamiento jerárquico como la pre-SMA, las neuronas representan la información de *flutter* independientemente de la modalidad del estímulo que la evoca y la mantienen durante todo el periodo de MT. Además, la fidelidad con que se codifica la información correlaciona con la habilidad del sujeto para llevar a cabo juicios perceptuales acertados durante la toma de decisiones.

En principio, este tipo de codificación bimodal podría extrapolarse a la modalidad visual e incluso a otros atributos unidimensionales como la amplitud o la duración de cualquier estímulo. Más aún, podemos sugerir que, sin importar el tipo de atributo del que se trate (uni- o multidimensional) e independientemente de la modalidad sensorial, toda representación perceptual abstracta es codificada mediante circuitos supramodales (amodales; Wajnerman Paz, 2019). Asimismo, la existencia de circuitos amodales proporciona un sustrato neurofisiológico a la invarianza perceptual

(Frank, 2018; Grodzinsky y Nelken, 2014; Yilmaz, 1967); es decir, proporciona una explicación plausible para la evocación de un mismo percepto a pesar de que puedan existir variaciones en los atributos sensoriales que lo componen.

VIII. CONCLUSIONES

Cuando monos *Rhesus* deben recordar por un periodo corto de tiempo (3 s) la frecuencia de un estímulo táctil o acústico; en pre-SMA un mismo grupo de neuronas se encarga de representar de manera abstracta el percepto de *flutter* durante la MT a través de un código monotónico (positivo y negativo) independientemente de la modalidad sensorial del estímulo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Amaral, D.G., 2012. The functional organization of perception and movement. En: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (Eds.), Principles of neural science. The McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 356–369.
- Baddeley, A., 1992. Working memory. *Science* 255, 556–9.
- Barak, O., Tsodyks, M., Romo, R., 2010. Neuronal Population Coding of Parametric Working Memory. *J. Neurosci.* 30, 9424–9430.
- Barbas, H., Pandya, D.N., 1987. Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 256, 211–28.
- Barrouillet, P., Camos, V., 2001. Developmental Increase in Working Memory Span: Resource Sharing or Temporal Decay? *J. Mem. Lang.* 45, 1–20.
- Bendor, D., Wang, X., 2007. Differential neural coding of acoustic flutter within primate auditory cortex. *Nat. Neurosci.* 10, 763–771.
- Besser, G.M., 1967. Some physiological characteristics of auditory flutter fusion in man. *Nature* 214, 17–9.
- Brody, C.D., Hernández, A., Zainos, A., Romo, R., 2003. Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 13, 1196–207.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., Koch, C., 2012. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420.
- Camarillo, L., Luna, R., Nacher, V., Romo, R., 2012. Coding perceptual discrimination in the somatosensory thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 21093–21098.
- Carnevale, F., de Lafuente, V., Romo, R., Barak, O., Parga, N., 2015. Dynamic Control of Response Criterion in Premotor Cortex during Perceptual Detection under Temporal Uncertainty. *Neuron* 86, 1067–1077.
- Carnevale, F., de Lafuente, V., Romo, R., Parga, N., 2012. Internal signal correlates neural populations and biases perceptual decision reports. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 18938–43.
- Christophel, T.B., Klink, P.C., Spitzer, B., Roelfsema, P.R., Haynes, J.-D., 2017. The Distributed Nature of Working Memory. *Trends Cogn. Sci.* 21, 111–124.
- Churchland, M.M., Yu, B.M., Cunningham, J.P., Sugrue, L.P., Cohen, M.R., Corrado, G.S., Newsome, W.T., Clark, A.M., Hosseini, P., Scott, B.B., Bradley, D.C., Smith, M.A., Kohn, A., Movshon, J.A., Armstrong, K.M., Moore, T., Chang, S.W., Snyder, L.H., Lisberger, S.G., Priebe, N.J., Finn, I.M., Ferster, D., Ryu, S.I., Santhanam, G., Sahani, M., Shenoy, K. V., 2010. Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nat. Neurosci.* 13, 369–378.
- D’Esposito, M., Postle, B.R., 2015. The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annu. Rev. Psychol.* 66, 115–142.

- de Haan, E.H.F., Jackson, S.R., Schenk, T., 2018. Where are we now with ‘What’ and ‘How’? *Cortex* 98, 1–7.
- Driver, J., Noesselt, T., 2008. Multisensory Interplay Reveals Crossmodal Influences on ‘Sensory-Specific’ Brain Regions, Neural Responses, and Judgments. *Neuron* 57, 11–23.
- Eckhorn, R., Thomas, U., 1993. A new method for the insertion of multiple microprobes into neural and muscular tissue, including fiber electrodes, fine wires, needles and microsensors. *J. Neurosci. Methods* 49, 175–9.
- Evans, E.F., 1992. Auditory processing of complex sounds: an overview. *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* 336, 295–306.
- Felleman, D.J., Van Essen, D.C., 1991. Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. *Cereb. Cortex* 1, 1–47.
- Furutan, F., 2012. *Thalamus. Hum. Nerv. Syst.* 618–677.
- Frank, S.A., 2018. Measurement invariance explains the universal law of generalization for psychological perception. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, 9803–9806.
- Freedman, D.J., Riesenhuber, M., Poggio, T., Miller, E.K., 2001. Categorical Representation of Visual Stimuli in the Primate Prefrontal Cortex. *Science (80-.)*. 291, 312–316.
- Fukuda, T., 1977. Subjective Frequency in Flicker Perception. *Percept. Mot. Skills* 45, 203–210.
- Funahashi, S., Bruce, C.J., Goldman-Rakic, P.S., 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 61, 331–349.
- Fuster, J.M., 2000. Memory networks in the prefrontal cortex. *Prog. Brain Res.* 122, 309–316.
- Fuster, J.M., Bodner, M., Kroger, J.K., 2000. Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405, 347–351.
- Gardner, E.P., Johnson, K.O., 2012a. Sensory Coding. En: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (Eds.), *Principles of neural science*. The McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 449–474.
- Gardner, E.P., Johnson, K.O., 2012b. Touch. En: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (Eds.), *Principles of neural science*. The McGraw-Hill Companies, Inc., pp. 498–529.
- Ghazanfar, A.A., Schroeder, C.E., 2006. Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn. Sci.* 10, 278–285.
- Gillett, G., 1989. Perception and Neuroscience. *Br. J. Philos. Sci.* 40, 83–103.
- Goldstein, E.B., 2010. Sound, the auditory system, and pitch perception. En: Hague, J.-D., Perkins, J.A. (Eds.), *Sensation and Perception*. Wadsworth, Cengage Learning, Belmont, CA, USA, pp. 259–290.
- Green, D.M., Swets, J.A., 1966. *Signal detection theory and psychophysics.*, Signal detection theory and psychophysics. John Wiley, Oxford, England.
- Grodzinsky, Y., Nelken, I., 2014. The Neural Code That Makes Us Human. *Science (80-.)*. 343, 978 LP – 979.
- Haegens, S., Vergara, J., Rossi-Pool, R., Lemus, L., Romo, R., 2017. Beta oscillations reflect supramodal information during perceptual judgment. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 13810–13815.
- Heffner, R.S., 2004. Primate hearing from a mammalian perspective. *Anat. Rec.* 281A, 1111–1122.
- Herbst, S.K., Javadi, A.H., van der Meer, E., Busch, N.A., 2013. How Long Depends on How Fast—Perceived Flicker Dilates Subjective Duration. *PLoS One* 8, e76074.
- Hernandez, A., Nacher, V., Luna, R., Alvarez, M., Zainos, A., Cordero, S., Camarillo, L., Vazquez, Y., Lemus, L., Romo, R., 2008. Procedure for recording the simultaneous activity of single neurons distributed across cortical areas during sensory discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 16785–16790.
- Hernández, A., Nacher, 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, 300–314.
- Hernández, A., Salinas, E., García, R., Romo, R., 1997. Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J. Neurosci.* 17, 6391–400.
- Hernandez, A., Zainos, A., Romo, R., 2000. Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 6191–6196.
- Hernández, A., Zainos, A., Romo, R., 2002. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33, 959–72.

- Holmes, N.P., Calvert, G.A., Spence, C., 2009. Multimodal Integration. En: Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U. (Eds.), *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 2457–2461.
- Hoshi, E., Tanji, J., 2004. Differential Roles of Neuronal Activity in the Supplementary and Presupplementary Motor Areas: From Information Retrieval to Motor Planning and Execution. *J. Neurophysiol.* 92, 3482–3499.
- Hudspeth, A.J., 1997. How hearing happens. *Neuron* 19, 947–50.
- Johnson, K.O., 2000. Neural Coding. *Neuron* 26, 563–566.
- Johnson, K.O., 2001. The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 455–61.
- Jones, E.G., Friedman, D.P., 1982. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 48, 521–544.
- Jun, J.K., Miller, P., Hernandez, A., Zainos, A., Lemus, L., Brody, C.D., Romo, R., 2010. Heterogenous Population Coding of a Short-Term Memory and Decision Task. *J. Neurosci.* 30, 916–929.
- Jung, R., 1984. Sensory research in historical perspective: some philosophical foundations of perception. En: Brookhart, J.M., Mountcastle, V.B. (Eds.), *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System. Vol. III: Sensory Process. Part 1*. American Physiological Society, pp. 1–74.
- Kaas, J.H., 2004. Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. *Anat. Rec.* 281A, 1148–1156.
- Kaas, J.H., Hackett, T.A., 2000. Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11793–9.
- Kaas, J.H., Hackett, T.A., Tramo, M.J., 1999. Auditory processing in primate cerebral cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9, 164–170.
- Katta, S., Krieg, M., Goodman, M.B., 2015. Feeling Force: Physical and Physiological Principles Enabling Sensory Mechanotransduction. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 31, 347–371.
- Kayser, C., 2010. The Multisensory Nature of Unisensory Cortices: A Puzzle Continued. *Neuron* 67, 178–180.
- Kingdom, F.A.A., Prins, N., 2016. *Psychophysics : a practical introduction*. Elsevier Academic Press.
- Kobak, D., Brendel, W., Constantinidis, C., Feierstein, C.E., Kepecs, A., Mainen, Z.F., Qi, X.-L., Romo, R., Uchida, N., Machens, C.K., 2016. Demixed principal component analysis of neural population data. *Elife* 5.
- Kravitz, D.J., Saleem, K.S., Baker, C.I., Mishkin, M., 2011. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 12, 217–230.
- LaMotte, R.H., Mountcastle, V.B., 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, 539–59.
- Langner, G., 1992. Periodicity coding in the auditory system. *Hear. Res.* 60, 115–142.
- Leavitt, M.L., Mendoza-Halliday, D., Martinez-Trujillo, J.C., 2017. Sustained Activity Encoding Working Memories: Not Fully Distributed. *Trends Neurosci.* 40, 328–346.
- Lemaire, B., Portrat, S., 2018. A Computational Model of Working Memory Integrating Time-Based Decay and Interference. *Front. Psychol.* 9, 416.
- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., Nácher, V., Romo, R., 2007. Neural correlates of a postponed decision report. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 17174–9.
- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., Romo, R., 2010. Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? *Neuron* 67, 335–348.
- Lemus, L., Hernandez, A., Romo, R., 2009a. Neural codes for perceptual discrimination of acoustic flutter in the primate auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 9471–9476.
- Lemus, L., Hernandez, A., Romo, R., 2009b. Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 14640–14645.
- Liang, M., Mouraux, A., Hu, L., Iannetti, G.D., 2013. Primary sensory cortices contain distinguishable spatial patterns of activity for each sense. *Nat. Commun.* 4, 1979.
- Lima, C.F., Krishnan, S., Scott, S.K., 2016. Roles of Supplementary Motor Areas in Auditory Processing and Auditory Imagery. *Trends Neurosci.* 39, 527–542.

- Logothetis, N.K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869–878.
- Lu, T., Liang, L., Wang, X., 2001. Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates. *Nat. Neurosci.* 4, 1131–1138.
- Luna, R., Hernández, A., Brody, C.D., Romo, R., 2005. Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 8, 1210–1219.
- Machens, C.K., Romo, R., Brody, C.D., 2010. Functional, But Not Anatomical, Separation of “What” and “When” in Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* 30, 350 LP – 360.
- Man, K., Kaplan, J., Damasio, H., Damasio, A., 2013. Neural convergence and divergence in the mammalian cerebral cortex: from experimental neuroanatomy to functional neuroimaging. *J. Comp. Neurol.* 521, 4097–111.
- Manley, G.A., 2018. Travelling waves and tonotopicity in the inner ear: a historical and comparative perspective. *J. Comp. Physiol. A* 204, 773–781.
- 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, 653–662.
- Mendoza, G., Merchant, H., 2014. Motor system evolution and the emergence of high cognitive functions. *Prog. Neurobiol.* 122, 73–93.
- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., Gámez, J., 2013. Interval tuning in the primate medial premotor cortex as a general timing mechanism. *J. Neurosci.* 33, 9082–96.
- Miller, E.K., Cohen, J.D., 2001. An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- Montgomery, D.C., Peck, E.A., Vining, G.G., 2012. *Introduction to linear regression analysis*, 5a ed. Wiley.
- Mountcastle, V., Steinmetz, M., Romo, R., 1990. Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J. Neurosci.* 10, 3032–3044.
- Mountcastle, V.B., LaMotte, R.H., Carli, G., 1972. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J. Neurophysiol.* 35, 122–36.
- Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H.H., 1967. Neural basis of the sense of flutter-vibration. *Science (80-)*. 155, 597–600.
- Murray, J.D., Bernacchia, A., Roy, N.A., Constantinidis, C., Romo, R., Wang, X.-J., 2017. Stable population coding for working memory coexists with heterogeneous neural dynamics in prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 114, 394–399.
- Nachev, P., Kennard, C., Husain, M., 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 856–869.
- Nieder, A., 2012. Supramodal numerosity selectivity of neurons in primate prefrontal and posterior parietal cortices. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 11860–11865.
- Nieder, A., 2017. Magnitude Codes for Cross-Modal Working Memory in the Primate Frontal Association Cortex. *Front. Neurosci.* 11, 202.
- Ohbayashi, M., Ohki, K., Miyashita, Y., 2003. Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science (80-)*. 301, 233–6.
- Ojemann, G.A., Ojemann, J., Ramsey, N.F., 2013. Relation between functional magnetic resonance imaging (fMRI) and single neuron, local field potential (LFP) and electrocorticography (ECoG) activity in human cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 34.
- Parker, A.J., Newsome, W.T., 2002. SENSE AND THE SINGLE NEURON: Probing the Physiology of Perception. *Annu. Rev. Neurosci.*
- Pasternak, T., Greenlee, M.W., 2005. Working memory in primate sensory systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 97–107.
- Phillips, J.R., Johansson, R.S., Johnson, K.O., 1992. Responses of human mechanoreceptive afferents to embossed dot arrays scanned across fingerpad skin. *J. Neurosci.* 12, 827–39.
- Picard, N., Strick, P.L., 1996. Motor Areas of the Medial Wall: A Review of Their Location and Functional Activation. *Cereb. Cortex* 6, 342–353.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Mishkin, M., 1992. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory

- cortex of rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* 68, 518–27.
- Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., Flannery, B.P., 2007. *Numerical recipes : the art of scientific computing*, 3a ed. Cambridge University Press.
- Puria, S., Rosowski, J.J., 2012. Békésy’s contributions to our present understanding of sound conduction to the inner ear. *Hear. Res.* 293, 21–30.
- Rauschecker, J.P., 2018. Where, When, and How: Are they all sensorimotor? Towards a unified view of the dorsal pathway in vision and audition. *Cortex* 98, 262–268.
- Rauschecker, J.P., Tian, B., 2000. Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 11800 LP – 11806.
- Ricker, T.J., Vergauwe, E., Cowan, N., 2016. Decay Theory of Immediate Memory: From Brown (1958) to Today (2014). *Q. J. Exp. Psychol.* 69, 1969–1995.
- Riley, M.R., Constantinidis, C., 2016. Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 181.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., 2001. The cortical motor system. *Neuron* 31, 889–901.
- Romanski, L.M., 2007. Representation and Integration of Auditory and Visual Stimuli in the Primate Ventral Lateral Prefrontal Cortex. *Cereb. Cortex* 17, i61–i69.
- Romo, R., Brody, C.D., Hernández, A., Lemus, L., 1999. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399, 470–473.
- Romo, R., de Lafuente, V., 2013. Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog. Neurobiol.*
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., 2004. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* 41, 165–73.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L., Brody, C.D., 2002. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 1217–1225.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Salinas, E., 2003. Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* 38, 649–57.
- Romo, R., 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, 317–26.
- Romo, R., Salinas, E., 2001. Touch and Go: Decision-Making Mechanisms in Somatosensation. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 107–137.
- Romo, R., Salinas, E., 2003. Cognitive neuroscience: Flutter Discrimination: Neural codes, perception, memory and decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 203–218.
- 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, 656–662.
- Rose, S., 1992. Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects. *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* 336, 367–373.
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Zizumbo, J., Vergara, J., Romo, R., 2017. Decoding a Decision Process in the Neuronal Population of Dorsal Premotor Cortex. *Neuron* 96, 1432–1446.e7.
- Rossi-Pool, R., Zizumbo, J., Alvarez, M., Vergara, J., Zainos, A., Romo, R., 2019. Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 7523–7532.
- 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, 5503–15.
- Shi, Z., Müller, H.J., 2013. Multisensory perception and action: development, decision-making, and neural mechanisms. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 81.
- Siegel, S., Castellan Jr., N.J., 1988. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*, 2nd ed., Nonparametric statistics for the behavioral sciences, 2nd ed. McGraw-Hill Book Company, New York, NY, England.
- Singh, N.C., Theunissen, F.E., 2003. Modulation spectra of natural sounds and ethological theories of auditory processing. *J. Acoust. Soc. Am.* 114, 3394–411.

- Spitzer, B., Blankenburg, F., 2012. Supramodal Parametric Working Memory Processing in Humans. *J. Neurosci.* 32, 3287–3295.
- Spitzer, B., Haegens, S., 2017. Beyond the Status Quo: A Role for Beta Oscillations in Endogenous Content (Re)Activation. *eNeuro* 4, ENEURO.0170-17.2017.
- Stein, B.E., Stanford, T.R., Rowland, B.A., 2014. Development of multisensory integration from the perspective of the individual neuron. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 520–535.
- Talbot, W.H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H.H., Mountcastle, V.B., 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J. Neurophysiol.*
- Tanji, J., 1994. The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci. Res.* 19, 251–68.
- Tanji, J., Shima, K., 1996. Supplementary Motor Cortex in Organization of Movement. *Eur. Neurol.* 36, 13–19.
- Uluç, I., Schmidt, T.T., Wu, Y., Blankenburg, F., 2018. Content-specific codes of parametric auditory working memory in humans. *Neuroimage* 183, 254–262.
- Ungerleider, L.G., Haxby, J. V., 1994. ‘What’ and ‘where’ in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 157–165.
- Van Essen, D.C., Maunsell, J.H.R., 1983. Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex. *Trends Neurosci.* 6, 370–375.
- Vergara, J., Rivera, N., Rossi-Pool, R., Romo, R., 2016. A Neural Parametric Code for Storing Information of More than One Sensory Modality in Working Memory. *Neuron* 89, 54–62.
- Wajnerman Paz, A., 2019. Using neural response properties to draw the distinction between modal and amodal representations. *Philos. Psychol.* 32, 301–331.
- Wang, X., Lu, T., Bendor, D., Bartlett, E., 2008. Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neuroscience* 154, 294–303.
- Wang, Y., Isoda, M., Matsuzaka, Y., Shima, K., Tanji, J., 2005. Prefrontal cortical cells projecting to the supplementary eye field and presupplementary motor area in the monkey. *Neurosci. Res.* 53, 1–7.
- Werner, G., Mountcastle, V.B., 1965. NEURAL ACTIVITY IN MECHANORECEPTIVE CUTANEOUS AFFERENTS: STIMULUS-RESPONSE RELATIONS, WEBER FUNCTIONS, AND INFORMATION TRANSMISSION. *J. Neurophysiol.* 28, 359–397.
- Wu, Y., Uluç, I., Schmidt, T.T., Tertel, K., Kirilina, E., Blankenburg, F., 2018. Overlapping frontoparietal networks for tactile and visual parametric working memory representations. *Neuroimage* 166, 325–334.
- Yeterian, E.H., Pandya, D.N., Tomaiuolo, F., Petrides, M., 2012. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex* 48, 58–81.
- Yilmaz, H., 1967. Perceptual invariance and the psychophysical law. *Percept. Psychophys.* 2, 533–538.
- Yost, W.A., 2009. Acoustics. En: Binder, M.D., Hirokawa, N., Windhorst, U. (Eds.), *Encyclopedia of Neuroscience*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, p. 15.
- Zhou, Y.-D., Fuster, J.M., 2004. Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav. Brain Res.* 153, 573–578.
- Zhou, Y.D., Fuster, J.M., 1996. Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 10533–7.
- Zhou, Y.D., Fuster, J.M., 2000. Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 9777–82.