



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**UN CÓDIGO CATEGÓRICO Y ABSTRACTO DE LA DECISIÓN EN LA CORTEZA
PREMOTORA DORSAL**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: DOCTOR EN CIENCIAS, QUE

PRESENTA: GABRIEL DÍAZ DE LEÓN BENBOW

DIRECTOR DE TESIS
DR. VÍCTOR DE LAFUENTE FLORES
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
COMITÉ TUTOR
DR. ROMÁN ROSSI-POOL
INSTITUTO DE FISIOLOGÍA CELULAR
DR. GABRIEL GUTIÉRREZ OSPINA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

MÉXICO, D. F. ENERO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Un Código Categórico y Abstracto de la Decisión en la Corteza Premotora Dorsal

Gabriel Díaz de León Benbow

Enero, 2024

Gabriel Díaz de León Benbow

Un Código Categórico y Abstracto de la Decisión en la Corteza Premotora Dorsal
Tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas, enero, 2024.

Tutor: Dr. Víctor de Lafuente Flores

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología
Boulevard Juriquilla 3001,
Juriquilla, Querétaro,
76230, México.

Agradecimientos

Le agradezco a los siguientes organizaciones y miembros que han apoyado mi proyecto doctoral:

- A la Universidad Nacional Autónoma de México, el Instituto de Fisiología Celular, y el Instituto de Neurobiología
- Al Posgrado de Ciencias Biomédicas.
- Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) CONAHCYT-964544.
- A mi tutor principal, Dr. Víctor de Lafuente Flores, y los miembros de mi comité tutor, Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina y Dr. Román Rossi-Pool por su apoyo, guía, y consejos esenciales en la formación del presente proyecto. Gracias.
- Al Dr. Augusto César Poot Hernández, y la Unidad de Bioinformática del Instituto de Fisiología Celular (UBMI-IFC) por apoyar el proyecto doctoral con el uso de sus clústeres de cómputo.
- A la Unidad de Cómputo, y en particular a la Maestra Ana María Escalante Gonzalbo y al Ing. Francisco Pérez Eugenio por su ayuda y apoyo en el transcurso de mi estancia en el Instituto de Fisiología Celular.

Agradezco la asistencia técnica, experimental y científica del Dr. Antonio Paulino Zainos Rosales, para la realización de este proyecto doctoral

Agradezco la asistencia técnica, experimental y científica del Dr. Jesús Manuel Alvarez López, para la realización de este proyecto doctoral

Agradezco la asistencia técnica, experimental y científica del Ing. Jaime Héctor Díaz Osornio, para la realización de este proyecto doctoral.

Agradezco el apoyo y cuidado de mis padres, Nanette y Francisco, en este periodo de mi vida.

A la familia de la Ciudad de México, no me hubiera podido adaptar al español y a México sin ellos. A mi esposa, Alexandra, gracias por estar conmigo en todos los momentos, fáciles y difíciles. A mis abuelas, Maricela y Beatriz, que compartieron su cultura conmigo. A mi hermano Nicolás por todo el cariño y el apoyo que me ha brindado.

Al Dr. Ranulfo Romo por haberme brindado la oportunidad de llegar y estudiar en la UNAM, tanto como su guía experimental. Mi estancia no hubiera sido posible sin ti.

A la familia de las Peñas-Castaño, por su compañía y ayuda en todos momentos.

A Ernestina Adler Loyo por todo su apoyo en la redacción y revisión del trabajo presente.

Agradezco las conversaciones e ideas generadas por discusión con Héctor Díaz, Jerónimo Zizumbo, Sergio Parra y Lucas Bayones, tanto como sus comentarios constructivos en todo el trabajo presente.

Los siguientes artículos publicados son resultado de este trabajo de doctorado:

Artículos

- Diaz-DeLeon, G., Alvarez, M., Bayones, L., Zainos, A., Zizumbo, J., Parra, S., Pujalte, S., Romo, R., Rossi-Pool, R., & de Lafuente, V. (2022). An abstract categorical decision code in dorsal premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(50). <https://doi.org/10.1073/pnas.2214562119>
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Diaz-deLeon, G., & Romo, R. (2021). A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex. *Nature Communications*, 12(2000), 1–13.
- Sarno, S., Beiran, M., Falco-Roget, J., Diaz-DeLeon, G., Rossi-Pool, R., Romo, R., & Parga, N. (2022). Dopamine firing plays a dual role in coding reward prediction errors and signaling motivation in a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(2). <https://doi.org/10.1073/pnas.2113311119>

Agradecimientos en artículos

- Romo, R., & Rossi-Pool, R. (2020). Turning Touch into Perception. *Neuron*, 105(1), 16–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.033>
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Parra, S., Zizumbo, J., & Romo, R. (2021). Invariant timescale hierarchy across the cortical somatosensory network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(3), e2021843118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021843118/-/DCSupplemental.Published>
- Parra, S., Díaz, H., Alvarez, M., Zizumbo, J., Rivera-Yoshida, N., Pujalte, S., Bayones, L., Romo, R., & Rossi-Pool, R. (2022). Hierarchical unimodal processing within the primary somatosensory cortex during a bimodal detection task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(52), e2213847119. <https://doi.org/10.1073/pnas>

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Antecedentes	14
1.2. Planteamiento del Problema	18
1.3. Hipótesis	18
1.4. Objetivos	19
1.4.1. Objetivo General	19
1.4.2. Objetivos Específicos	19
CAPÍTULO 2. DISEÑO EXPERIMENTAL	20
2.1. Sujetos Experimentales	20
2.2. Tarea de Categorización de Estímulos Vibrotáctiles	20
2.2.1. Diseño de Sets	23
2.2.2. Tarea de Control de Luces (LCT)	25
2.2.3. Entrenamiento y Desempeño	25
2.3. Registros Electrofisiológicos	29
2.4. Análisis Computacional de los Registros Electrofisiológicos	32
2.4.1. Tasa de Disparo	32
2.4.2. AUROC	32
2.4.3. Información Mutua	33
2.4.4. Actividad Normalizada para Decodificar el Atributo Físico	34
2.4.5. Información del Atributo	34
2.4.6. Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia	34
2.4.7. Análisis Poblacionales	35
2.4.8. Análisis de Componentes Principales demixado (dPCA)	36
2.4.9. Demixed Análisis de Componentes Principales (dPCA) con el Parámetro de Atributo	39
2.4.10. Aproximación y Proyección de Variedades Uniformes (UMAP)	39
2.4.11. Índice de Clústeres	40
CAPÍTULO 3. ANÁLISIS DE NEURONAS INDIVIDUALES	42
3.1. Respuestas de Neuronas Individuales Durante la Tarea de Categorización Vibrotáctil	42
3.2. Dinámicas de Codificación en Neuronas Individuales	61
3.3. Separando la Decisión del Reporte Físico	65
3.4. Codificación de Atributos por Rango	69
CAPÍTULO 4. DINÁMICAS POBLACIONALES	75

4.1. Dinámicas Poblacionales de los Sets Experimentales	79
4.2. Dinámicas Poblacionales entre Atributos en Rangos Parecidos	103
4.3. Decodificando el Atributo con Dinámicas Poblacionales	118
4.4. Buscando Subgrupos Funcionales con Reducción de Dimensiones Lineal	128
4.5. Buscando Subgrupos Funcionales con Reducción de Dimensiones No-Lineal	135
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	144
5.1. Limitaciones del Estudio	149
5.2. Conclusión	149
CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA	151

TABLA DE FIGURAS

FIGURA 2.1. ESQUEMÁTICA DE LA TAREA DE CATEGORIZACIÓN PARA ESTÍMULOS VARIANDO LA FRECUENCIA.	22
FIGURA 2.2. ESQUEMÁTICA DE LA TAREA DE CATEGORIZACIÓN PARA ESTÍMULOS VARIANDO EN AMPLITUD.	23
FIGURA 2.3. CURVAS DE DESEMPEÑO PSICOFÍSICO PARA LOS SETS DE FRECUENCIA.	26
FIGURA 2.4. CURVAS DE DESEMPEÑO PSICOFÍSICO PARA LOS SETS DE AMPLITUD.	28
FIGURA 2.5. UBICACIÓN DE LA CORTEZA PREMOTORA DORSAL (DPC) EN EL CEREBRO DE UN MONO MACACO RHESUS.	30
FIGURA 2.6. POBLACIONES DE NEURONAS REGISTRADAS PARA LOS 4 SETS EXPERIMENTALES.	31
FIGURA 3.1. NEURONA EJEMPLAR REGISTRADA PARA EL SET SFR.	43
FIGURA 3.2. ANÁLISIS DE AUROC BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #25 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	45
FIGURA 3.3. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN MUTUA BASADO EN LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #25 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	47
FIGURA 3.4. NEURONA EJEMPLAR REGISTRADA PARA EL SET SAR.	49
FIGURA 3.5. ANÁLISIS DE AUROC BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #025 REGISTRADA PARA EL SET SAR.	50
FIGURA 3.6. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN MUTUA BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #25 REGISTRADA PARA EL SET SAR.	51
FIGURA 3.7. NEURONA EJEMPLAR REGISTRADA PARA EL SET LFR.	52
FIGURA 3.8. ANÁLISIS DE AUROC BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #025 REGISTRADA PARA EL SET LFR.	52
FIGURA 3.9. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN MUTUA BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #025 REGISTRADA PARA EL SET LFR.	53
FIGURA 3.10. NEURONA EJEMPLAR REGISTRADA PARA EL SET LAR.	53
FIGURA 3.11. ANÁLISIS DE AUROC BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #025 REGISTRADA PARA EL SET LAR.	54
FIGURA 3.12. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN MUTUA BASADO SOBRE LA TASA DE DISPARO DE LA NEURONA #25 REGISTRADA PARA EL SET SAR.	54
FIGURA 3.13. NEURONA EJEMPLAR #009 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	55
FIGURA 3.14. NEURONA EJEMPLAR #011 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	56
FIGURA 3.15. NEURONA EJEMPLAR #013 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	57
FIGURA 3.16. NEURONA EJEMPLAR #065 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	58
FIGURA 3.17. NEURONA EJEMPLAR #097 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	59
FIGURA 3.18. NEURONA EJEMPLAR #228 REGISTRADA PARA EL SET SFR.	60
FIGURA 3.19. INFORMACIÓN MUTUA DE LA ACTIVIDAD DE LA POBLACIÓN REGISTRADA EN LA DPC PARA EL SET SFR.	61
FIGURA 3.20. INFORMACIÓN MUTUA DE LA ACTIVIDAD DE LA POBLACIÓN REGISTRADA EN LA DPC PARA EL SET SAR.	63
FIGURA 3.21. INFORMACIÓN MUTUA DE LA ACTIVIDAD DE LA POBLACIÓN REGISTRADA EN LA DPC PARA EL SET LFR.	64
FIGURA 3.22. INFORMACIÓN MUTUA DE LA ACTIVIDAD DE LA POBLACIÓN REGISTRADA EN LA DPC PARA EL SET LAR.	64
FIGURA 3.23. ANÁLISIS EXTENDIDO DE LA POBLACIÓN REGISTRADA PARA EL SET SFR.	66
FIGURA 3.24. ANÁLISIS EXTENDIDO DE LA POBLACIÓN REGISTRADA PARA EL SET LCT.	67
FIGURA 3.25. CODIFICACIÓN DE LOS ATRIBUTOS INDEPENDIENTEMENTE Y JUNTOS PARA LOS SETS DE RANGO CORTO.	70
FIGURA 3.26. CODIFICACIÓN DEL ATRIBUTO EN SETS DE RANGO CORTO.	72
FIGURA 3.27. CODIFICACIÓN DE LOS ATRIBUTOS INDEPENDIENTEMENTE Y JUNTOS PARA LOS SETS DE RANGO LARGO.	73

FIGURA 3.28. CODIFICACIÓN DEL ATRIBUTO EN SETS DE RANGO LARGO.	74
FIGURA 4.1. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET SFR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS DEL ESTÍMULO.	80
FIGURA 4.2. DIAGRAMA DE FASE COMPUESTA DE LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES RELACIONADOS CON EL ESTÍMULO PARA EL SET SFR.	82
FIGURA 4.3. DISTRIBUCIONES DE LOS PESOS NEURONALES PARA LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES PRINCIPALES DEL SET SFR.	83
FIGURA 4.4. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET SFR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS TEMPORALES.	84
FIGURA 4.5. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET SAR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS DEL ESTÍMULO.	87
FIGURA 4.6. DIAGRAMA DE FASE COMPUESTA DE LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES RELACIONADOS CON EL ESTÍMULO PARA EL SET SAR.	89
FIGURA 4.7. DISTRIBUCIONES DE LOS PESOS NEURONALES PARA LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES PRINCIPALES DEL SET SAR.	90
FIGURA 4.8. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET SAR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS TEMPORALES.	91
FIGURA 4.9. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET LFR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS DEL ESTÍMULO.	92
FIGURA 4.10. DIAGRAMA DE FASE COMPUESTA DE LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES RELACIONADOS CON EL ESTÍMULO PARA EL SET LFR.	94
FIGURA 4.11. DISTRIBUCIONES DE LOS PESOS NEURONALES PARA LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES PRINCIPALES DEL SET LFR.	95
FIGURA 4.12. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET LFR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS TEMPORALES.	96
FIGURA 4.13. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET LAR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS DEL ESTÍMULO.	97
FIGURA 4.14. DIAGRAMA DE FASE COMPUESTA DE LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES RELACIONADOS CON EL ESTÍMULO PARA EL SET LAR.	98
FIGURA 4.15. DISTRIBUCIONES DE LOS PESOS NEURONALES PARA LOS PRIMEROS 2 COMPONENTES PRINCIPALES DEL SET LAR.	99
FIGURA 4.16. PROYECCIÓN DE LA ACTIVIDAD POBLACIONAL REGISTRADA PARA EL SET LAR SOBRE LOS PRIMEROS 2 DPCS TEMPORALES.	100
FIGURA 4.17. ESQUEMÁTICA DE LA CRUZ-PROYECCIÓN DE SAR SOBRE EJES DE SFR.	103
FIGURA 4.18. PROYECCIÓN DE SAR SOBRE EJES DE SFR ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	104
FIGURA 4.19. PROYECCIÓN DE SAR SOBRE EJES TEMPORALES DE SFR.	106
FIGURA 4.20. ESQUEMÁTICA DE LA CRUZ-PROYECCIÓN DE SFR SOBRE EJES DE SAR.	107
FIGURA 4.21. PROYECCIÓN DE SFR SOBRE EJES DE SAR ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	107
FIGURA 4.22. PROYECCIÓN DE SFR SOBRE EJES TEMPORALES DE SAR.	108
FIGURA 4.23. ESQUEMÁTICA DE LA CRUZ-PROYECCIÓN DE LAR SOBRE EJES DE LFR.	110
FIGURA 4.24. PROYECCIÓN DE LAR SOBRE EJES DE LFR ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	111
FIGURA 4.25. PROYECCIÓN DE LAR SOBRE EJES TEMPORALES DE LFR.	113
FIGURA 4.26. ESQUEMÁTICA DE LA CRUZ-PROYECCIÓN DE LFR SOBRE EJES DE LAR.	114
FIGURA 4.27. PROYECCIÓN DE LFR SOBRE EJES DE LAR ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	115
FIGURA 4.28. PROYECCIÓN DE LAR SOBRE EJES TEMPORALES DE LFR.	116
FIGURA 4.29. PROYECCIONES DE LA ACTIVIDAD DE LOS SETS SFR/SAR SOBRE LOS DOS EJES PRINCIPALES ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	119
FIGURA 4.30. PROYECCIONES DE LA ACTIVIDAD DE LOS SETS SFR/SAR SOBRE LOS DOS EJES PRINCIPALES ASOCIADOS AL ATRIBUTO.	121

FIGURA 4.31. PROYECCIONES DE LA ACTIVIDAD DE LOS SETS LFR/LAR SOBRE LOS DOS EJES PRINCIPALES ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	125
FIGURA 4.32. PROYECCIONES DE LA ACTIVIDAD DE LOS SETS LFR/LAR SOBRE LOS DOS EJES PRINCIPALES ASOCIADOS AL ATRIBUTO.	127
FIGURA 4.33. PESOS NEURONALES DE DOS COMPONENTES PRINCIPALES ASOCIADOS A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO.	129
FIGURA 4.34. PESOS NEURONALES DEL PRIMER COMPONENTE PRINCIPAL ASOCIADO A LA IDENTIDAD DEL ESTÍMULO Y EL PRIMER COMPONENTE PRINCIPAL TEMPORAL.	131
FIGURA 4.35. PESOS NEURONALES DE LOS PRIMEROS DOS COMPONENTES PRINCIPALES TEMPORALES.	133
FIGURA 4.36. PLANO DE BAJA DIMENSIONALIDAD GENERADA CON REDUCCIÓN DE DIMENSIONES NO-LINEAL.	137
FIGURA 4.37. GAMMA DE RESPUESTAS PROMEDIADAS DEL PLANO DE BAJA DIMENSIONALIDAD.	140

Resumen:

La corteza premotora dorsal (DPC) ha sido históricamente asociada a la preparación y ejecución de respuestas motoras durante distintas tareas cognitivas. Aunque trabajos recientes han revelado un rol más atenuado en la comunicación de las señales relevantes a una variedad de tareas perceptuales, en este trabajo proponemos que la DPC también juega un papel importante en la toma de decisiones. Para poner a prueba esta hipótesis nos propusimos estudiar la actividad en la DPC durante una tarea de categorización de atributos físicos de los estímulos vibro táctiles. Con este fin registramos la actividad neuronal en DPC, mientras que dos monos macacos Rhesus ejecutaban la tarea de categorización de frecuencia y amplitud, en dos rangos parcialmente traslapados para cada atributo. Observamos una amplia heterogeneidad en la población de neuronas registradas, aunque la mayoría mantuvo su mismo patrón de respuesta para los atributos y rangos distintos, codificando ambos atributos en los mismos periodos de tiempo. Pudimos caracterizar una clara señal categórica que emergió de forma predominante y persistente a lo largo de la tarea, siendo esta particularmente marcada durante los periodos de retraso (“Delay”), movimiento y, de manera sorprendente, durante el periodo entre ensayos. Además, cuando consideramos la actividad de la población registrada para un mismo set y aplicamos un método de reducción de dimensiones lineal, nos encontramos con la presencia de dinámicas categóricas y temporales, sin ningún correlato de los parámetros físicos correspondientes a la entrada de la información sensorial. Ahora, si consideramos una población común, en donde cada neurona se haya registrado cada neurona en ambos sets con distintos atributos físicos, podemos extraer ejes que resuman la mayor cantidad de varianza asociada a parámetros particulares de la tarea, y que nos permitan proyectar la actividad de la población registrada en el set de un atributo (supongamos

frecuencia) sobre los ejes producidos de la población registrada en el set del otro atributo (amplitud) y viceversa. Esta comparación reveló que las dinámicas producidas de los distintos atributos se preservan entre las dos poblaciones, lo que indica que las categorías comparten una representación común. Empleando ejes temporales y de los estímulos, nos propusimos estudiar si estas dinámicas emergen de poblaciones discretas, o sub-redes, que puedan aislar comportamientos categóricos o temporales. Dado que con el algoritmo reduccionista lineal no pudimos visualizar una separación de sub-grupos funcionales, entonces consideramos una métrica más rigurosa de reducción de dimensiones no-lineal. Aun así, este nuevo algoritmo no lineal no pudo aislar subpoblaciones funcionales. Sino que encontramos una mezcla variada de dinámicas temporales y categóricas en toda la población. Finalmente, comparamos los resultados del set experimental activo con un set de control, donde la respuesta correcta se indicó continuamente con una luz prendida. Esto nos permitió determinar que la DPC mantiene una representación categórica común para los contextos físicos distintos, siendo esta señal parcialmente (o casi completamente) independiente de la respuesta motora. Estos resultados en conjunto, con la preparación y ejecución de respuestas motoras, nos permiten redefinir un poco el concepto que históricamente se ha asociado a la DPC, generando una perspectiva más integrativa en el que esta área pueda desempeñar un rol cognitivamente más relevante que lo establecido.

Capítulo 1. Introducción

Los animales, incluidos los humanos, entienden e interpretan la realidad a través de la percepción de los estímulos sensoriales. Cada estímulo tiene la particularidad de poseer una modalidad distintiva, por lo que la información que se asimila se transmite por vías diferentes. Sin embargo, el cerebro puede integrar estos factores para comunicar una fuente de información unida: el tacto únicamente o la combinación de visión y tacto. Los factores independientes pueden indicar algo particular del ambiente, y también podemos considerar combinaciones de factores para llegar a conclusiones relevantes respecto a nuestro entorno. Por ejemplo, en la modalidad visual, la luz del sol es suficiente para indicarnos que es de día, pero necesitamos la combinación de la presencia del sol y la dirección de donde llega la luz para aproximar la hora del día. Además, la visión también considera factores de velocidad de distintos elementos, sombras, definiciones del exterior de objetos, y muchos otros más. En el cerebro, estos factores se pueden interpretar de distintas maneras, combinándolas o aislándolas, para derivar la información relevante e interactuar o ejercer nuestras decisiones. Por supuesto, esto plantea ciertas interrogantes vitales: ¿Cómo podemos llegar a tomar una decisión respecto a una variable independiente? Por otro lado, ¿cómo cambia el proceso de toma de decisión dependiendo de la variable de interés? Y en términos más generales, ¿qué código se utiliza para tomar una decisión, y cómo se representa en el cerebro?

A diario reconocemos similitudes o diferencias entre distintos objetos, que producen categorías unificadoras y conceptos de manera natural, en vez de guardar cada experiencia de forma independiente. A este proceso se le conoce como categorización, y es un mecanismo que nos permite aproximarnos a decisiones rápidas que son necesarias en la cotidianidad, por ejemplo, estimar el valor de un objeto o producto, o la necesidad de disminuir o aumentar la velocidad del

coche dependiendo del entorno. Una vez que las categorías se asimilan, se pueden generalizar para abarcar grupos que parezcan no tener relación con el tema de la categoría original, lo cual resulta en una expansión de la definición original de la categoría. Así, la integración de los temas y experiencias novedosas, como la habilidad de parearlos con la decisión óptima, depende de tener un entendimiento de la categoría subyacente. Además, el proceso de categorización tiene que ver con la situación contextual, de manera que diferentes condiciones contextuales definen nuestras categorías distintamente. La velocidad apropiada para conducir depende de nuestra ubicación, lo cual se puede pensar como el contexto relevante, dado que existe gran diferencia entre la velocidad que se alcanza en la carretera en y la velocidad de manejo en una ciudad. Los valores que definen el intervalo de velocidad adecuado se modulan con respecto al contexto.

En el trabajo presente, utilizamos la tarea de categorización de estímulos vibrotáctiles (VCT) para estudiar cómo se unen distintas vías de información en la misma modalidad sensorial, el tacto. Utilizamos dos tipos de contextos distintos que corresponden al ejemplo de la velocidad de un coche: la frecuencia de un estímulo (i.e. el límite de velocidad por ley) y la amplitud de un estímulo (i.e. el material de la calle, por ejemplo, una calle empedrada vs. echo de asfalto). En un área frontal como la DPC, observamos que estos dos atributos físicos se representan con un código compartido, utilizando las mismas poblaciones de neuronas a grandes rasgos. Esta generalización del código solamente puede ocurrir después de un alto nivel de abstracción.

1.1. Antecedentes

Los fenómenos complejos como la categorización y la toma de decisiones en general dependen de una variedad de mecanismos subyacentes. Aunque se sabe que los procesos particulares (i.e. categorización, discriminación, o detección) requieren del tipo de decisión a tomar (de Lafuente

& Romo, 2005; Hernández et al., 2010; Mante et al., 2013), se ha propuesto que ciertos mecanismos para la toma de decisiones comparten ciertos componentes comunes (Remington et al., 2018; Rossi-Pool et al., 2016). La codificación neuronal de las áreas del lóbulo frontal ha demostrado que estas regiones poseen una alta capacidad para los procesos de abstracción y generalización (Chaisangmongkon et al., 2017; Cromer et al., 2010; Goodwin et al., 2012; Rossi-Pool et al., 2016; Sarma et al., 2016), propiedad que podría facilitar la formación de categorías generales sin importar la modalidad sensorial (Vergara et al., 2016). En contraste, las cortezas sensoriales responden de manera fiel, codificando atributos específicos del estímulo presentado (Romo & Rossi-Pool, 2020). Un estudio previo, en el que se hizo uso de neuronas individuales en la corteza somatosensorial primaria (S1), y en el que se entrenaron monos para resolver una tarea de categorización vibrotáctil (VCT) utilizando tres atributos del estímulo (frecuencia, amplitud y duración), demostró la existencia de poblaciones independientes de neuronas sensoriales que codificaban las características de cada estímulo de manera individual; además, encontraron subpoblaciones (menores) de neuronas que representaban diferentes combinaciones de los atributos de estos estímulos (Alvarez et al., 2015). Esto quiere decir que las neuronas en S1 representan aspectos distintos del estímulo, pero no tienen la capacidad de formar estructuras categóricas.

En este trabajo, empleando la misma tarea de categorización (VCT), nos propusimos estudiar la actividad neuronal registrada en la corteza premotora dorsal (DPC, en inglés). Históricamente, esta región cortical se ha asociado con la preparación y ejecución de movimientos y respuestas físicas (Churchland et al., 2012; Cisek & Kalaska, 2004, 2005; Dekleva et al., 2018; Elsayed et al., 2016; Glaser et al., 2018; Kaufman et al., 2010; Wang et al., 2019). Varios estudios han sugerido que la actividad en DPC también se puede relacionar con las representaciones abstraídas de la decisión

final, lo cual nos indica que esta área cerebral puede servir como un buen candidato para estudiar la representación categórica que emerge en la corteza. En particular, se ha visto que, durante una tarea de discriminación de patrones temporales, las neuronas de la DPC codifican los patrones del estímulo en categorías abstractas en periodos independientes de la tarea, como la memoria de trabajo, comparación, y periodo de toma de decisiones (Rossi-Pool et al., 2016). Además, los autores vieron la emergencia de una gran variedad de actividad heterogénea, con dinámicas de alta diversidad y selectividad mixta (Rigotti et al., 2013). Para intentar elucidar la relevancia de esta diversidad, las dinámicas obtenidas fueron analizadas a nivel poblacional, empleando toda la actividad de la red de DPC (Rossi-Pool et al., 2017). Con esta aproximación los investigadores pudieron caracterizar las dinámicas ortogonales ocultas que subyacen a la comparación y toma de decisión en esa tarea cognitiva. Este mismo procedimiento poblacional también se utilizó para analizar las respuestas durante una tarea visual, lo cual demostró que las dinámicas preparatorias se codifican de manera ortogonal a la actividad de ejecución a través de toda la población (Elsayed et al., 2016; Kaufman et al., 2014). Es importante mencionar que, en periodos distintos, las mismas neuronas modifican sus respuestas para generar subespacios de codificación separados (Elsayed et al., 2016). Estos resultados recientes sirven como evidencia de que el rol de la DPC no está limitado a los movimientos físicos, sino que también que podría jugar un papel importante en la abstracción categórica, la memoria de trabajo, y la toma de decisiones. Además, esto da pie para que se estudie la participación de la DPC en una mayor variedad de procesos cognitivos.

Con respecto a lo descrito previamente, y dado que se sabe que las categorías sirven como un mecanismo para unir objetos o conceptos sin similitud aparente, propusimos dos preguntas iniciales para comenzar nuestra exploración: ¿es posible que miembros de una categoría que proviene de fuentes distintas, se representen de manera similar en la actividad neuronal? ¿Es el

cerebro capaz de unir representaciones categóricas independientes, o se mantienen en subpoblaciones independientes y discretas? Para poder abordar estas preguntas, entrenamos dos monos en la VCT, donde los sujetos debieron evaluar la magnitud de un estímulo dado como “alto” o “bajo”, en dos atributos físicos: frecuencia o amplitud. Para cada atributo, utilizamos dos rangos de valores parcialmente traslapados. La definición del rango más amplio convierte todas las respuestas de la categoría “alto” en respuestas de la categoría “bajo,” lo cual permite aislar cualquier sesgo dependiente que se genere sobre los valores que se escogieron.

Caracterizando la gama de respuestas que aparecen en la población de neuronas individuales, observamos una representación categórica predominante que se mantuvo durante todo el periodo de retraso (“Delay”, en inglés), llegando hasta el periodo inter-ensayo. Además, la mayoría de las dinámicas sensoriales observadas emergieron como correlatos de las respuestas categóricas, lo cual se mantuvo consistente a través de los 2 atributos y sus 2 rangos correspondientes. Una vez caracterizado esto, se registró una población común de neuronas en los dos atributos físicos mencionados. Esto nos permite revelar si las neuronas respondían a los atributos de manera separada, o si mostraban un patrón de respuesta unificador para los diferentes atributos y rangos. Lo que encontramos fue un patrón de respuesta común, donde la mayoría de las neuronas codificaban ambos atributos en los mismos puntos de tiempo.

Aunque los estudios de unidades individuales mostraron resultados interesantes, decidimos ir un poco más allá y analizar qué ocurre con la actividad condensada que emerge a lo largo de la población durante el desempeño de la VCT. Para esto, implementamos métodos de reducción de dimensiones para mejorar nuestro entendimiento de las dinámicas heterogéneas observadas en la población registrada en la DPC, generando así dimensiones que resuman de la mejor manera la actividad acumulada en toda la población y sus dinámicas subyacentes (Carnevale et al., 2015;

Elsayed et al., 2016; Kobak et al., 2016; Murray et al., 2017; Rossi-Pool et al., 2017). Nuevamente observamos una representación categórica persistente y dinámicas compartidas en las poblaciones registradas para sets distintos. Esto significa que la actividad para los atributos y rangos distintos es comparable y extremadamente parecida. Además, dos dinámicas ortogonales emergieron notablemente: una durante el periodo de retraso y la otra en el periodo de movimiento e interensayo. A pesar de ser dinámicas ortogonales, no pudimos aislar subpoblaciones neuronales que cumplan con funcionamientos distintos. Estos resultados demuestran que la DPC explota la alta heterogeneidad en su actividad para formar decisiones representadas en códigos eficientes, empleados para categorizar diferentes atributos de los estímulos vibrotáctiles de manera flexible (Díaz-deLeon et al., 2022).

1.2. Planteamiento del Problema

Los resultados de Alvarez y colaboradores (2015) sugieren una organización jerárquica de la codificación de la información sensorial en S1. Con base en estos hallazgos nos propusimos estudiar si esta organización permanece en áreas frontales, las cuales se encuentran más relacionadas con la decisión final y planeación motora. Como se mencionó en los antecedentes, la DPC ha sido relacionada exclusivamente con el reporte motor, pero resultados recientes sugieren un papel más general para esta área en la toma de decisiones y procesos cognitivos complejos.

1.3. Hipótesis

Si la DPC juega un papel en la toma de decisiones más allá del reporte físico, se verán señales categóricas relacionados con la decisión en sí. Las señales categóricas estarán acompañadas por señales temporales. En el caso de que la DPC distribuye las propiedades de su red a lo largo de

toda la heterogeneidad en la población, entonces veremos que las señales funcionales no provienen de clústeres discretos.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Elucidar el papel que juega la DPC en la jerarquía de procesamiento somatosensorial durante la tarea de categorización de estímulos vibrotáctiles (VCT), con un enfoque en identificar el tipo y funcionamiento de las señales relevantes para la tarea. El rol de la DPC puede depender del atributo físico, y en ese caso, definirían las similitudes y diferencias entre los papeles jugados para distintos atributos.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Entrenar un mono macaco rhesus en la VCT y recolectar registros electrofisiológicos durante la ejecución de la misma tarea utilizando dos atributos físicos distintos, la frecuencia y la amplitud. Datos del segundo mono se habían registrado previamente.
- Caracterizar el comportamiento de las neuronas individuales registradas en la DPC durante la VCT en respuesta a los distintos atributos físicos.
- Determinar si existe convergencia en los mecanismos responsables en la toma de decisiones basados en amplitud o frecuencia de los estímulos vibrotáctiles.
- Estudiar la población completa de neuronas registradas en la DPC con métodos de reducción de dimensiones para poder resumir el comportamiento de toda la red registrada en la DPC.

Capítulo 2. Diseño Experimental

El proceso necesario para evaluar nuestras preguntas de interés ocurrió en tres pasos generales: la tarea de categorización de estímulos vibrotáctiles y entrenamiento de los monos, registros electrofisiológicos, y análisis computacional de los registros electrofisiológicos. Primero se estableció el procedimiento de la tarea que mejor abordaba nuestras preguntas, enfocándonos en la categorización de los atributos físicos de los estímulos vibrotáctiles (VCT). Tendremos que aclarar la estructura particular de la tarea VCT y el set de control correspondiente, el set de control de luces. El diseño de los sets de estímulos ocurrió en simultáneo con el entrenamiento, donde primero se generaron los sets de rango corto, seguido por los sets de rango largo. Terminaremos este capítulo con una explicación breve de todos los análisis que ejecutamos.

2.1. Sujetos Experimentales

Este trabajo utilizó dos monos (*Macaca mulatta*) entrenados en distintas épocas. Uno de los monos (mono W, Wuki; ~9kg, 8 años) fue entrenado como parte del proyecto, mientras que los datos del primero (mono G, Gustavo; ~8kg, 7 años) se obtuvieron entre 2005 y 2006 durante el proyecto doctoral del Dr. Manuel Alvarez López (Alvarez et al., 2015). Análisis de la comparación entre los dos monos fueron excluidos por su similitud en comportamiento, y se trató a ambas poblaciones de neuronas como una misma.

2.2. Tarea de Categorización de Estímulos Vibrotáctiles

Dos Los dos monos (*Macaca mulatta*) fueron entrenados para identificar la intensidad de estímulos vibrotáctiles, que variaron dependiendo de atributos físicos distintos (frecuencia o amplitud) como “alto” o “bajo”. Se les presentaron bloques de ensayos, nombrados “sets”, establecidos con un

grupo de intensidad fijo. Dado que las intensidades se mantuvieron constantes, los monos aprendieron un umbral particular que correspondía a cada set para poder ejecutar la categorización.

Antes de cada set, los monos recibieron el estímulo de mayor y menor intensidad varias veces para indicarle el atributo a categorizar, tanto como el rango de interés. Previo a comenzar la categorización, los pulsos ayudan a que el mono identifique el umbral adecuado para el bloque que se va a presentar. Los monos fueron entrenados utilizando 4 sets distintos, donde 2 rangos le correspondían a cada atributo: los rangos fueron diseñados de tal manera que la mitad de los estímulos cambian de la categoría asociada. El rango y el atributo se mantuvieron fijos durante la presentación de un set completo (bloque de ensayos). Los monos estuvieron sentados en una silla para primates, con el brazo, la mano, y los dedos de la mano derecha, restringidos de manera cómoda. La mano izquierda operaba una llave fija (codo doblado $\sim 90^\circ$) y dos botones, separados por 3.5 cm entre centro y centro, ubicada al nivel del ojo, 18 cm en frente de la llave fija. Los estímulos fueron aplicados al segmento distal de un dedo de la mano derecha restringida a través de un estimulador controlado por una computadora (2mm punta redonda, BME Systems, Baltimore, MD). Los estímulos vibrotáctiles fueron compuestos de pulsos cortos y mecánicos, donde cada uno consistió en un ciclo de una senoide de 20 ms de duración. Todos los estímulos empleados duraron 500 ms, y variaron dependiendo de la frecuencia (número de pulsos) o amplitud (profundidad de contacto en la piel). En los resultados presentados más abajo, el tiempo fue alineado al final del primer estímulo (0s corresponde al final del periodo de estimulación).

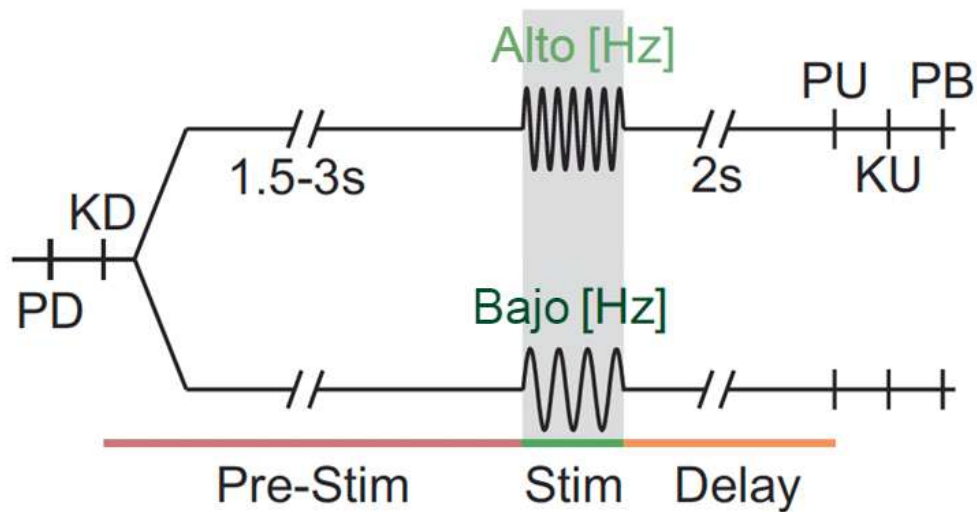


Figura 2.1. Esquemática de la tarea de categorización para estímulos variando la frecuencia. Los eventos de la tarea se consideran desde la izquierda a la derecha, comenzando con la bajada de la punta de prueba (“PD”), seguida por la respuesta del mono donde sujeta la palanca inmóvil (“KD”). Después se le presentó un periodo variable al mono para impedir que predijese la llegada del estímulo, seguido por el periodo de estimulación, donde se presentó un estímulo vibrotáctil por ensayo. El ensayo siguió con un periodo de retraso (“Delay”). Finalmente, la subida de la punta de prueba (“PU”) sirvió como la señal (o “go-cue”) para que el mono pueda soltar la palanca inmóvil (“KU”) y oprimir el botón correspondiente a su respuesta (“PB”). La barra roja de abajo indica el periodo que precede al estímulo, la barra verde marca el periodo de estimulación, mientras que la barra amarilla marca el periodo de retraso donde se puede estudiar la memoria de trabajo.

Cada ensayo, en donde se varió el atributo de frecuencia, comenzó con el evento donde la punta de prueba bajó y estableció contacto ligero con la piel del dedo de la mano restringida del animal, indentando a la misma con una profundidad de 500 μm (“PD”, **Figura 2.1**). Este contacto ligero le indica a los sujetos que van a comenzar los ensayos experimentales. Como consecuencia, el mono toma la llave fija con la mano opuesta para reportar su atención a la tarea (“KD”), esto fue seguido de un periodo variable (1.5-3s), que impedía a los monos predecir la llegada del estímulo. Luego de la estimulación (500 ms), el ensayo siguió su curso con un periodo de retraso fijo de 2 s (“Delay”). El final del periodo de retraso fue marcado por la subida de la punta de prueba (“PU”), lo que también sirvió como señal (o el “go-cue”), permitiendo al sujeto que suelte la llave (“KU”) y presione uno de los botones para reportar su respuesta (“PB”). Respuestas correctas fueron recompensadas con varias gotas de jugo. La estructura de la tarea se mantuvo constante para ambos

atributos físicos, como se puede observar en la esquemática de la tarea, pero esta vez utilizando amplitud en vez de frecuencia (**Figura 2.2**). Los protocolos de cuidado de animales fueron aprobados por el Institutional Animal Care and Use Committee del Instituto de Fisiología Celular (IFC), parte de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

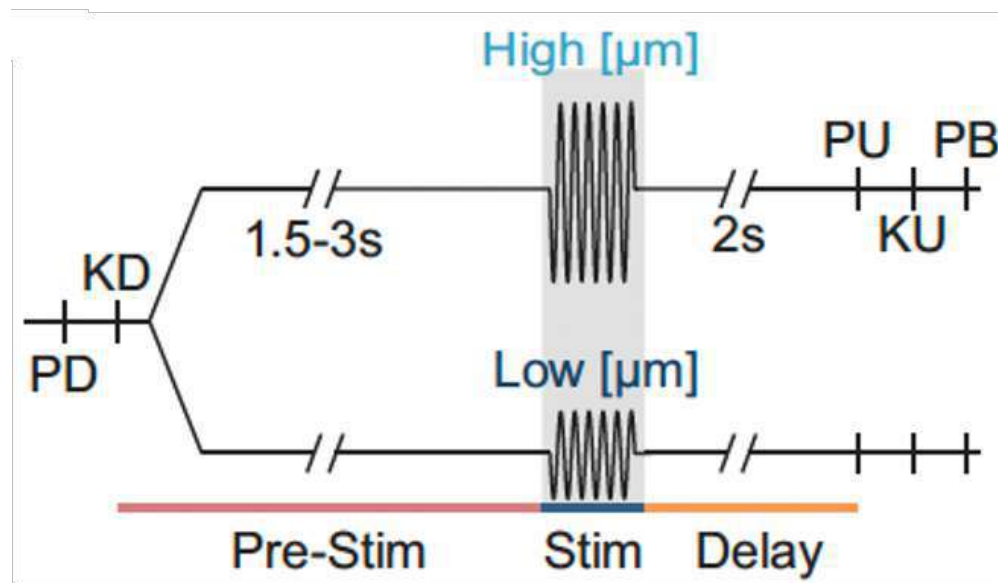


Figura 2.2. Esquemática de la tarea de categorización para estímulos variando en amplitud. Los eventos de la tarea se consideran de izquierda a derecha, comenzando con la bajada de la punta de prueba (“PD”), seguida por la respuesta del mono donde sujeta la palanca inmovible (“KD”). Después se le presentó un periodo variable para impedir que predijese la llegada del estímulo, seguido del periodo de estimulación, donde se presentó un estímulo vibrotáctil por ensayo. El ensayo prosiguió con un periodo de retraso (“Delay”). Finalmente, la subida de la punta de prueba (“PU”) sirvió como señal (o “go-cue”) para que el mono pudiera soltar la palanca inmovible (“KU”) y oprimir el botón correspondiente a su respuesta (“PB”). La barra roja inferior indica el periodo que precede al estímulo, la barra azul marca el periodo de estimulación, mientras que la amarilla marca el periodo de retraso donde se puede estudiar la memoria de trabajo.

2.2.1. Diseño de Sets

Es importante explicar algunos detalles esenciales del diseño de los sets experimentales. En primer lugar, éstos se denominaron como “corto” y “largo”, con referencia al rango de valores contenidos en cada uno, siempre dependiendo del atributo físico a presentar. Así definimos cuatro sets experimentales: frecuencia rango corto (SFR, “short frequency range”), frecuencia rango largo (LFR, “long frequency range”), amplitud rango corto (SAR, “short amplitude range”), y amplitud rango largo (LAR, “long amplitude range”). Los sets cortos, SFR o SAR, tuvieron 11 estímulos en

total (5 de categoría baja, 5 de categoría alta, y 1 de umbral) donde las frecuencias variaron entre 10 y 30 Hz para el rango SFR, y las amplitudes entre 20 y 80 μm para el set SAR, respectivamente; los sets largos, LFR y LAR, tuvieron 9 estímulos (4 de categoría baja, 4 de categoría alta, y 1 de umbral) con rangos de 14-78 Hz y 42-138 μm , respectivamente. De esta manera, los estímulos altos de los rangos cortos corresponden a la categoría baja de los rangos largos, lo cual se permitió por la característica intermedia que se eligió para el límite superior de los sets de rango corto (SFR y SAR). La esencia de este diseño radica en que el sujeto tendrá que cambiar su criterio de categoría de acuerdo con el set presentado. Es importante mencionar que los monos no pudieron establecer un criterio de categoría basado en las diferencias absolutas entre estímulos, dado que los rangos largos tuvieron diferencias en intensidades mayores, en comparación con las diferencias en los rangos cortos. En todos los sets experimentales, los animales recibieron una recompensa al oprimir el botón correcto para el estímulo que fue presentado, que se correspondiese con la categoría adecuada. Por ejemplo, cuando un estímulo de 0 μm fue presentado durante el set SAR, el sujeto recibió recompensa con una respuesta utilizando el botón de categoría alta; en contraste, un ensayo donde se presentó un estímulo de 80 μm durante el set LAR recibiría recompensa con una respuesta utilizando el botón de categoría baja. Los botones fueron asociados a una categoría fija e invariante a través de todos los ensayos presentados. En segundo lugar, los ensayos de umbral fueron presentados en dos ocasiones más que en todas las otras intensidades. Los estímulos umbrales fueron los valores de intensidad que cayeron a la mitad del rango de intensidades de cada set (SFR: 20Hz; LFR: 46Hz; SAR: 50 μm ; LAR: 90 μm), y que sirvieron como el criterio necesario para dividir las dos categorías de cada rango. La mitad de las veces, el sujeto recibió recompensa con la respuesta “bajo” para el estímulo umbral; en la otra mitad tenía que responder “alto” para recibir recompensa. Este diseño permitió que la respuesta siguiera siendo percibida con ambigüedad, y

también sirvió para reforzar el criterio umbral de cada set. La expectativa fue que, dado el esquema de recompensa para los estímulos umbrales, el sujeto podía establecer y mantener un estimado consistente de las fronteras categóricas mientras ejecutaba la tarea. Adicionalmente, esto permitió estudiar las dos decisiones perceptuales bajo la condición de haber aplicado la misma intensidad de estímulo.

2.2.2. Tarea de Control de Luces (LCT)

Una versión de control asociado al set de SFR fue presentada a los monos. A diferencia de los otros sets experimentales, durante el evento “PD”, una luz se prendió detrás del botón de la respuesta correcta para indicarle al mono con cual botón recibirá recompensa. Los demás eventos temporales de la tarea se mantuvieron iguales que los sets explicados anteriormente para este set de control, incluyendo el movimiento necesario para responder a la tarea. En total, se registraron 175 neuronas individuales durante el set de control.

2.2.3. Entrenamiento y Desempeño

Los dos monos fueron entrenados en los sets de rango corto (SFR e SAR) hasta que llegaron a saturar su desempeño a 80% o más. Una vez que este nivel de conocimiento fuera consistente y bien aprendido por los sujetos, los monos se entrenaron en los sets de rango largo (LFR e LAR). Cuando los animales saturaron su desempeño para estos sets, se comenzó a registrar la actividad neuronal. El orden de presentación de los 4 sets experimentales se varió de manera aleatoria día a día.

Los sets de frecuencia rango corto (SFR, $n = 61$ sesiones) y frecuencia rango largo (LFR, $n = 16$ sesiones) tuvieron desempeños parecidos en promedio a través de todas las clases y registros (SFR: $90.3 \pm 0.16\%$; LFR: $82.9 \pm 1.2\%$). Todos los sets mencionados tuvieron ensayos que duraron entre

5.5 y 7s, aproximadamente. Sin embargo, los monos sí presentaron un desempeño notablemente

mejor para el set SFR, respecto del set LFR. Para entender la diferencia de manera visual, esto se puede observar en la **Figura 2.3**, donde la cola inferior de la curva correspondiendo al set SFR se satura en 0, mientras que la curva superior se satura muy cercanamente a 1. En contraste, la curva correspondiendo al set LFR todavía tiene una saturación en 0 por su cola inferior, pero la cola superior se satura en un nivel significativamente menor que 1 (~ 0.9). Esta diferencia se puede entender como un sesgo conductual de los monos para el rango que se aprendió primero, y se entiende como que los animales tuvieron mayor dificultad en desempeñarse correctamente cuando se les presentaron estímulos de mayor intensidad.

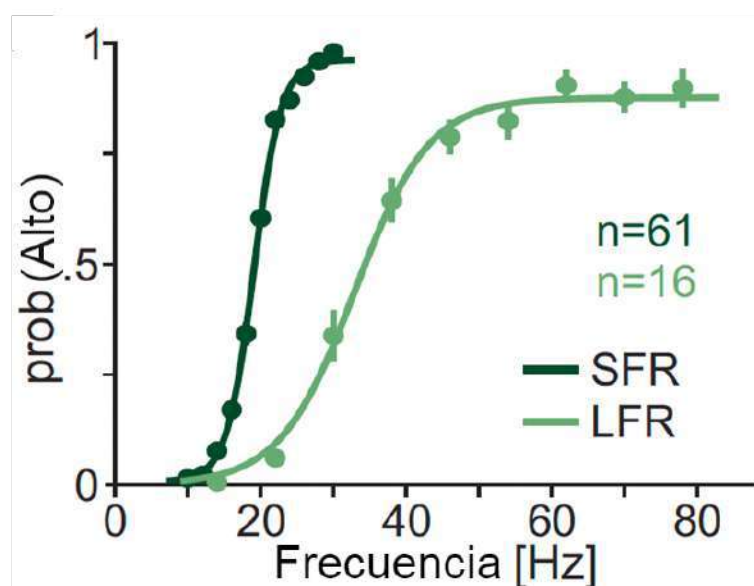


Figura 2.3. Curvas de desempeño psicofísico para los sets de frecuencia. Estas curvas muestran el nivel de desempeño para cada clase en cada set, y representan la probabilidad de que los sujetos respondieran con la categoría “Alto” (“High”) sobre el eje vertical. El eje horizontal marca la intensidad de frecuencia de cada estímulo en unidades de Hertz (Hz). El set de frecuencia rango corto (SFR, $n=61$ sesiones) se muestra en verde oscuro, el de frecuencia rango largo (LFR, $n=16$ sesiones) se muestra en verde claro.

Los sets de amplitud rango corto (SAR, $n = 48$ sesiones) y amplitud rango largo (LAR, $n = 11$ sesiones) tuvieron desempeños parecidos en promedio a través de todas las clases y registros

(SAR: $85.4 \pm 0.35\%$; LAR: $81.1 \pm 1.41\%$). El mono presentó un desempeño notablemente mejor para el set SAR, respecto del set LAR, lo cual se asemeja a lo obtenido en los sets de frecuencia. Sin embargo, la diferencia en desempeño entre sets es menor cuando se la compara con la observada en frecuencia. Esto se puede observar en la **Figura 2.4**, donde la cola inferior de la curva del set SAR se satura en 0, mientras que la cola superior se satura en un valor menor a 1 (~ 0.92). En contraste, la curva correspondiente al set LAR tiene una saturación en un punto mayor al 0 (~ 0.08) para su cola inferior, pero la cola superior se satura en un nivel muy comparable con el set SAR (~ 0.9). Esta diferencia se puede entender como un sesgo ligero de los monos a favor del rango que se aprendió primero. Sin embargo, las diferencias observadas en el desempeño para los sets SFR y SAR (SFR: $90.3 \pm 0.16\%$; SAR: $85.4 \pm 0.35\%$) se pueden explicar por un conocimiento mejor de los sets de frecuencia, comparado con los sets de amplitud. Con esto nos referimos al orden de entrenamiento de los sets para cada atributo: el set de frecuencia fue entrenado primero utilizando el control de luces; sin embargo, en el set de amplitud, no empleamos el set control, sino que se inició el entrenamiento directamente con el set activo. El sesgo que observamos se explica a raíz de cómo fue introducido el entrenamiento de cada set. A pesar de esto, es importante remarcar que no hubo ningún efecto notable de esta variación de los entrenamientos sobre el comportamiento de la red en la DPC. En general, las clases más cercanas al valor medio de un rango tuvieron la mayor cantidad de errores, pero también se observó un sesgo donde se cometieron más errores para clases de la categoría “alta”. Sesiones de registros fueron excluidas si tenían menos de 5 ensayos para cualesquiera de las 12 clases (rangos cortos) o 10 clases (rangos largos). Los tiempos de reacción variaron entre 0.3 y 1.2 segundos, con distribuciones parecidas entre los 4 sets.

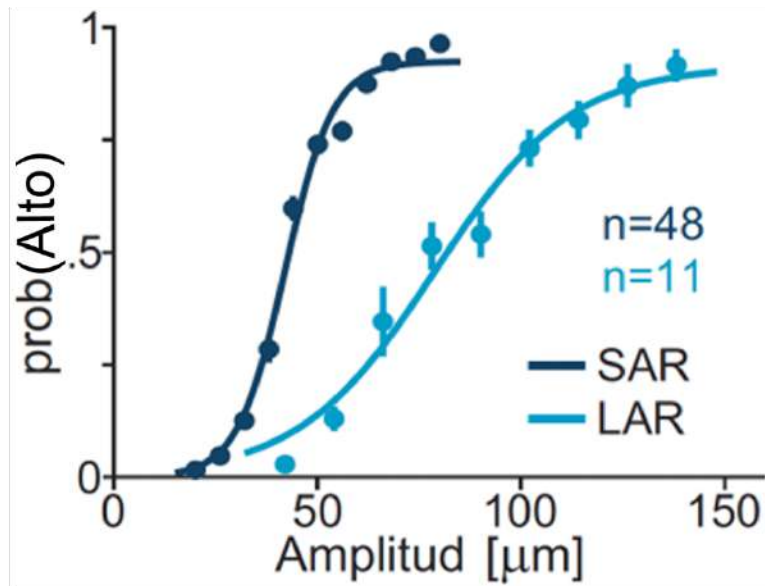


Figura 2.4. Curvas de desempeño psicofísico para los sets de amplitud. Estas curvas representan el nivel de desempeño para cada clase correspondiendo a cada set, representado por la probabilidad de que los sujetos respondieran con la categoría “Alto” (“High”) sobre el eje vertical. El eje horizontal marca la intensidad de cada estímulo en amplitud, con unidades de micrómetros (μm). El set de amplitud rango corto (SAR, $n=48$ sesiones) se muestra en azul oscuro, el de amplitud rango largo (LAR, $n=11$ sesiones) se muestra en azul claro.

Durante el entrenamiento, así como en todo el periodo de registro, los sets experimentales se presentaron en orden aleatorio. Los monos indicaron su respuesta utilizando la mano izquierda libre para reportar la categoría que decidieron mediante 2 botones. El experimento fue diseñado de tal manera que la diferencia entre el alcance a los 2 botones (11°) fuera estadísticamente no significativa, de acuerdo con resultados demostrados previamente (Georgopoulos et al., 1986) (más ampliamente descrito en Registros Electrofisiológicos). En términos de poder comparar los resultados a través de los 4 sets experimentales, el desempeño de los monos fue suficientemente consistente para estudiar si la red se está comportando de manera similar o distinta al ejecutar cada variante de la tarea. Similitudes en la percepción de los dos rangos se pueden observar en la forma común de las curvas y el desplazamiento hacia la derecha para el set de rango largo, mientras que similitudes en desempeño se pueden observar en donde se saturan las colas de las curvas de desempeño.

2.3. Registros Electrofisiológicos

Los registros neuronales fueron obtenidos con arreglos de siete microelectrodos manipulables e independientes (2-3 M Ω) insertados en la corteza premotora dorsal (DPC), tanto contralateral (hemisferio izquierdo) como ipsilateral (hemisferio derecho), a la mano estimulada.

Recolectamos datos neuronales en bloques utilizando sets predeterminados, con un mínimo de 5 ensayos presentados por cada intensidad de estímulo. Las neuronas que mantuvieron respuestas similares a través de registros de sets experimentales distintos, fueron identificadas como la misma neurona únicamente si los registros ocurrieron desde el mismo electrodo y la posición de éste se mantuvo a la misma altura. Todos los registros en la DPC fueron hechos en la región del brazo F2 (Hernández et al., 2010; Rossi-Pool et al., 2016). Esta región se encuentra enfrente de la corteza motora primaria (M1, parte de la región F1), lateral al hoyuelo central, posterior a la región F7 y a la rodilla del surco arqueado (Rizzolatti & Luppino, 2001). Los sitios de registro se cambiaron entre sesiones para asegurar el registro de nuevas neuronas (luego de registrar los 4 sets), y se utilizaron los puntos de penetración para construir un mapa de superficie de todas las penetraciones utilizadas en esta área cortical. Se registraron 275 neuronas para el set de SFR, 232 neuronas para SAR, 84 neuronas para LFR y 59 neuronas para LAR, donde las mismas poblaciones emergen de la combinación registrada en cada hemisferio. Todas las neuronas fueron tratadas de la misma manera en los análisis detallados en las siguientes secciones.

Dado que nos interesaba registrar la actividad cortical relacionada con la decisión, particularmente en la DPC, fue crítico minimizar o eliminar por completo los efectos moduladores que provienen de la dependencia sobre la dirección de movimiento del brazo (Georgopoulos et al., 1988; Hernández et al., 2010), o los parámetros que covarían con lo mismo. El arreglo experimental fue diseñado para filtrar las respuestas que se sintonizan con la direccionalidad. La distancia entre el

centro de cada uno de los dos botones (3.5 cm) combinado con la distancia entre los botones y la llave fija (18 cm) se traduce a una diferencia angular (Mante et al., 2013) de $\sim 11^\circ$ entre los dos botones, cuando consideramos la llave fija como el punto de inicio. El trabajo de Georgopoulos et. al (1986) fue un éxito temprano en el estudio de codificación de la categoría en la población, dirigido a entender el código de la dirección del movimiento en la corteza motora de macacos. Este trabajo demostró que el cono de confianza (representando la combinación de todas las direcciones de alcance) contuvo 95% de los vectores obtenidos de una población de 475 neuronas motoras, todas responsivas durante movimientos de alcance en 8 direcciones, tuvieron un ángulo de apertura promedio de alrededor de $\sim 20^\circ$. Esto implica que la decodificación de un plan motor para dos direcciones distintas, separado por un ángulo de 11° , sería estadísticamente negligible. Así mismo, bajo las condiciones de nuestro arreglo experimental, algo de actividad relacionada con la dirección de movimiento del brazo debería de observarse, pero ésta no podría distinguirse entre los dos alcances.

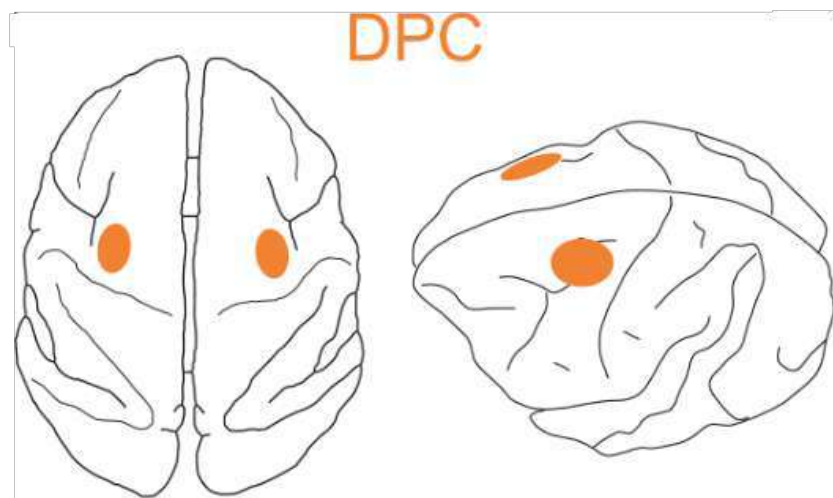


Figura 2.5. Ubicación de la corteza premotora dorsal (DPC) en el cerebro de un mono macaco Rhesus. La imagen de la izquierda muestra el cerebro desde una perspectiva dorsal, mientras que la del lado derecho muestra el cerebro desde una vista lateral del hemisferio izquierdo. Los círculos anaranjados marcan los lugares donde se encuentra la DPC, así como los sitios de registro de la actividad neuronal.

Todos los datos (355 neuronas) fueron registrados en la DPC (**Figura 2.5**), de ambos hemisferios. Las neuronas de los hemisferios se combinaron en una población general, dado que no se pudo observar ninguna diferencia en dinámicas o respuestas entre las subpoblaciones registradas para cada hemisferio. Este punto se puede pensar como una sugerencia inicial de que la DPC no tiene señales sensoriales, dado que de ser así veríamos representaciones totalmente distintas para cada hemisferio (Kandel et al., 2012). De este modo, podemos tratar las poblaciones registradas en ambos hemisferios como una misma población, dado el código abstraído y común. Nos interesa estudiar si este código común se relaciona con la toma de decisión (Rossi-Pool et al., 2017) o el movimiento (Churchland et al., 2012; Kaufman et al., 2014).

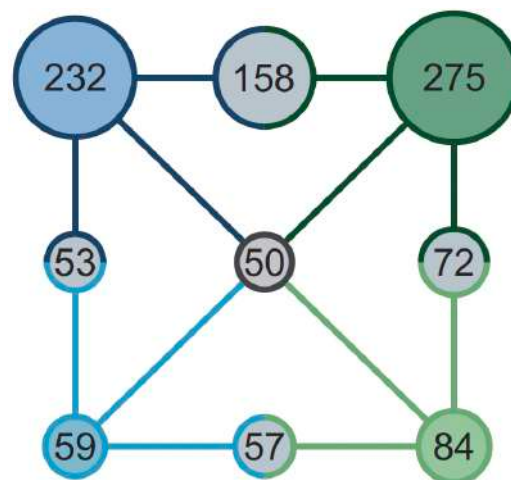


Figura 2.6. Poblaciones de neuronas registradas para los 4 sets experimentales. El círculo azul oscuro (esquina superior izquierda) indica las neuronas registradas para el set SAR (n=232 neuronas). El círculo verde oscuro (esquina superior derecha) indica las neuronas registradas para el set SFR (n=275 neuronas). El círculo azul claro (esquina inferior izquierda) indica las neuronas registradas para el set LAR (n=59 neuronas). El círculo verde claro (esquina inferior derecha) indica las neuronas registradas para el set LFR (n=84 neuronas). Los círculos de 2 colores indican la cantidad de neuronas registradas en común para 2 sets experimentales: azul oscuro y verde oscuro indican las neuronas registradas para SFR y SAR (n=158 neuronas), azul oscuro y azul claro indican las neuronas registradas para SAR y LAR (n=53 neuronas), verde oscuro y verde claro indican las neuronas registradas para SFR y LFR (n=72 neuronas), azul claro y verde claro indican las neuronas registradas para LAR y LFR (n=57 neuronas). El círculo de gris en medio indica la cantidad de neuronas registradas en los 4 sets experimentales (n=50 neuronas).

Para el set de SFR se registraron 275 neuronas, para SAR se registraron 232, para LFR se registraron 84, y para LAR se registraron 69 neuronas (**Figura 2.6**). Además, un set de control asociado al set de SFR se presentó a los monos. En este set, a diferencia de los sets experimentales,

una luz se prende cuando el mono agarra la palanca que le indica la respuesta correcta, mientras que el resto del ensayo procede como en los otros sets experimentales. Como mencionamos, este set de luces se utilizó para introducir al mono en la tarea de categorización. En total, se registraron 175 neuronas para el set de control.

2.4. Análisis Computacional de los Registros Electrofisiológicos

Esta sección presenta los fundamentos técnicos de los métodos analíticos utilizados en el trabajo presente.

2.4.1. Tasa de Disparo

Para cada neurona, calculamos una función de tasa de disparo en función del tiempo para cada ensayo utilizando ventanas de 200 ms traslapadas con pasos de 10 ms. Para producir las curvas de tasa de disparo por clase, tomamos el promedio ventana por ventana de las tasas de disparo obtenidas de ensayos correctos para cada intensidad de estímulo (**Figura 3.1**).

2.4.2. AUROC

La métrica AUROC (“Area Under the Receiver-Operator Characteristic curve”) sirve para comparar 2 distribuciones. Para calcular esta métrica, empleamos solo los ensayos correctos en cada neurona y los agrupamos basándonos en la categoría asociada. Para estímulos umbrales, los ensayos correspondientes de cada respuesta conductual fueron ordenados dependiendo de la categoría. En cada ventana temporal establecimos dos distribuciones de valores de tasa, una para la categoría baja y otra para la categoría alta. Con estas distribuciones, calculamos una integral-corriente para producir la curva ROC (de Lafuente & Romo, 2006; Rossi-Pool et al., 2016). Cuando integramos esa misma curva ROC, nos regresa valores en el rango entre 0 y 1: un valor de 0.5 corresponde a un traslape perfecto entre las 2 distribuciones; un valor menor a 0.5 indica

respuestas mayores para clases de la categoría baja; mayor a 0.5 indica respuestas mayores a clases de la categoría alta (**Figura 3.2**).

2.4.3. Información Mutua

Para cada neurona, calculamos dos tipos distintos de información mutua en función del tiempo: información del estímulo (I_{STIM}) e información de la categoría (I_{CAT}). Para computar I_{CAT} , solamente consideramos ensayos correctos y los dividimos dependiendo de la categoría asociada. Cada categoría tuvo un mínimo de ~20-25 ensayos. En esta ocasión, ordenamos los estímulos umbrales con respecto a la categoría que corresponde a la respuesta conductual. Con esto, produjimos dos distribuciones de los valores de tasa de disparo en cada ventana: $P(r|\text{Bajo})$, asociada a la categoría bajo, $P(r|\text{Alto})$, asociada a la categoría alto. También computamos una tercera distribución, $P(r)$, la cual cuantifica la probabilidad no condicionada de cualquiera respuesta dada. En la ecuación siguiente, c puede tomar uno de dos valores: $\{\text{Bajo}\}$ y $\{\text{Alto}\}$.

$$I_{\text{CAT}} = \sum_{r,c} P(c)P(r|c) \log_2 \left(\frac{P(r|c)}{P(r)} \right) \quad \boxed{\text{Ec. 1}}$$

Para computar I_{STIM} , combinamos ensayos para generar 5 grupos de acuerdo con la intensidad del estímulo correspondiente a cada ensayo. Este procedimiento se hizo para balancear el número de ensayos utilizados para calcular esta métrica con el número que tuvimos para I_{CAT} : esto nos permite tener una fuerza estadística similar en ambas métricas. Computamos una distribución de la tasa de disparo para cada grupo de ensayos por estímulo, además de una sexta distribución de todas las respuestas, $P(r)$. De esta manera, se puede tomar uno de 5 valores distintos en la ecuación siguiente; uno para cada agrupamiento de estímulos. Esto implica que la curva resultante tenga una cota superior $\log_2(5) \approx 2.3$ bits (**Figura 3.3**).

$$I_{STIM} = \sum_{r,s} P(s)P(r|s) \log_2 \left(\frac{P(r|s)}{P(r)} \right)$$

Ec. 2

2.4.4. Actividad Normalizada para Decodificar el Atributo Físico

Para comparar la actividad de neuronas registradas para dos sets de distintos atributos (frecuencia y amplitud) en rangos parecidos (corto o largo), primero normalizamos la actividad de cada neurona con respecto a la actividad total a lo largo de todos los ensayos registrados para un set. Después, nos aseguramos de que cada neurona registrada tuviera el mismo número de ensayos en consideración para cada estímulo de manera individual. Esto nos permitió estudiar si el atributo específico del set se pudiera decodificar de la población registrada.

2.4.5. Información del Atributo

Para calcular la información del atributo entre dos sets registrados para una misma neurona, ejecutamos el mismo cálculo de información mutua categórica, con la diferencia que en este caso comparamos las distribuciones de actividad para la categoría baja entre los dos sets utilizando la actividad normalizada; para las distribuciones de la categoría alta se procedió de igual manera. Empleamos la misma ecuación para la información categórica (Ec. 2), donde c ahora representa una de las dos distribuciones de la categoría baja o de las dos distribuciones de la categoría alta. Finalmente, consideramos la distribución proveniente de todos los ensayos, incluyendo aciertos y errores (**Figura 3.26**).

2.4.6. Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia

Para evaluar la significancia de los resultados de AUROC e información mutua ejecutamos una prueba de permutación con 1000 iteraciones. En cada iteración, mezclamos las etiquetas de intensidad de estímulo asociados a cada ensayo, y calculamos la misma métrica de nuevo. Después de eso, contamos el número de instancias donde el valor de la métrica mezcladas fuera mayor al

original, y finalmente dividimos por el número de iteraciones para obtener el valor de p. Para evaluar significancia con información mutua se utilizó un criterio de $p < 0.05$ mientras que para AUROC un $p < 0.01$. Para todos los valores de información mutua computados a lo largo del presente trabajo, hicimos una corrección de sesgos resultante del muestreo (Panzeri et al., 2007). Además, para la evaluación de la significancia, ejecutamos una corrección por comparaciones múltiples utilizando un método que busca clústeres (Maris & Oostenveld, 2007). La corrección identificó ventanas significativas que tuvieron cierta continuidad, es decir, cierta cantidad de ventanas significativas en serie. Esta continuidad fue explotada para cuantificar la población de las neuronas con codificación significativa con distintas métricas (i.e. **Figura 3.19**).

2.4.7. Análisis Poblacionales

Las respuestas observadas a lo largo de la población registrada en la DPC durante la tarea de categorización fueron altamente heterogéneas, y demostraron asociación con varios parámetros de la tarea (Rossi-Pool et al., 2017). Para elucidar estas dinámicas con más claridad, analizamos las señales neuronales poblacionales. Inicialmente, promediamos la tasa de disparo para todos los ensayos aciertos correspondientes a cada intensidad del estímulo para un set dado. Con estas curvas promediadas para cada clase, agrupamos todas las respuestas neuronales de manera pseudo-simultánea, de manera que la respuesta en cada punto de tiempo para cada intensidad del estímulo fue representada por un vector constituido en N dimensiones $\underline{r}(t, s)$, también conocido como el vector poblacional. Cada componente del vector N-dimensional representa la actividad de una neurona, siendo N el número de neuronas total en la población. Para estudiar las representaciones categóricas de la población, generamos vectores poblacionales $\underline{r}(t, Bajo)$ y $\underline{r}(t, Alto)$ del promedio de todos los ensayos correctos asociados a cada categoría. Finalmente, generamos un

vector población $\underline{r}(t)$ que promedia todos los ensayos aciertos en total. Todos los vectores poblacionales representan solamente un punto de tiempo, entonces los agrupamos de forma dependiente sobre el tiempo para obtener una matriz poblacional que resume la actividad neuronal asociada a cada intensidad de estímulo o categoría.

2.4.8. Análisis de Componentes Principales demixado (dPCA)

Los detalles con respecto al algoritmo subyacente y las pruebas matemáticas que les corresponde fueron detallados en el trabajo de Kobak et al, 2016. dPCA es un método de reducción de dimensiones que puede considerar diversas dependencias, permitiendo que estudiemos tanto la codificación poblacional de distintos parámetros de la tarea, como las señales temporales que son independientes de la condición. El método está compuesto de una parte supervisada y otra no-supervisada. En términos generales, la parte supervisada del algoritmo está relacionada con la selección de parámetros de la tarea relevantes y de interés para nuestras preguntas. Utilizamos estos parámetros para calcular matrices de covarianza marginalizada, asociadas a los parámetros individuales y a la interacción entre pares de estos mismos. Una vez obtenidas las matrices de covarianza marginalizadas, el siguiente paso del algoritmo es hacer un cálculo parecido al Análisis de Componentes Principales (PCA), en el que se identifican las dimensiones que explican la mayor cantidad de varianza asociada a cada uno de los parámetros elegidos. Esta es la parte no-supervisada del algoritmo. Debido a la dependencia de la categoría sobre las intensidades del estímulo, no fue posible separar la actividad asociada al estímulo de la actividad asociada a las categorías. Por esta razón, ejecutamos dos variantes distintas del método de dPCA: estímulo-dPCA y categoría-dPCA. En el primer escenario, marginalizamos la actividad poblacional total ($\underline{X}$) con respecto al tiempo ($\underline{X}_t$) y a la identidad del estímulo ($\underline{X}_{t,s}$). En el segundo, marginalizamos la

actividad poblacional con respecto al tiempo ($\underline{X_t}$) y luego con respecto a la identidad de la categoría ($\underline{X_{t,c}}$). Calculamos los promedios marginalizados de la manera siguiente:

$$\underline{X_t} = \underline{r}(t) - \underline{r};$$

$$\underline{X_{t,s}} = \underline{r}(t, s) - \underline{r}(t); \quad \text{Ec. 3}$$

$$\underline{X_{t,c}} = \underline{r}(t, c) - \underline{r}(t)$$

La matriz resultante, $\underline{X_\phi}$, denota las matrices de datos marginalizados asociados a uno de los dos tipos de dPCA ejecutados, de tal manera que $\phi \in \{t, \{t, c\}\}$ en el caso de categoría-dPCA, y $\phi \in \{t, \{t, s\}\}$ en el caso de estímulo-dPCA. En las ecuaciones mencionadas (Ec. 3), $\underline{r}$ es un vector poblacional con el promedio de valores de tasa de disparo tomados sobre el periodo entre (-1 y 3.2s); $\underline{r}(t)$ es el vector poblacional con el promedio de tasa de disparo para todos los ensayos aciertos en una ventana temporal dada; $\underline{r}(t, c)$ es el vector poblacional con los promedios asociados a la categoría en una ventana temporal dada, y $\underline{r}(t, s)$ es el vector poblacional con promedios de las tasas de disparos asociadas a la identidad del estímulo en una ventana temporal dada. Cada vector poblacional tiene una dimensionalidad de N, donde N es tan largo como el número de neuronas totales. Además, $r^i(t)$ representa el promedio de tasa de disparo a través de todos los ensayos en el punto de tiempo t para la neurona i. Una vez que obtuvimos la matriz marginalizada, el algoritmo calculó una matriz codificada (reducción de dimensionalidad) y una matriz decodificada (recuperación de la transformación) para cada $\underline{X_\phi}$, utilizando regresión de rango-reducido para minimizar el siguiente término:

$$L_\phi = \|\underline{X_\phi} - F_\phi D_\phi \underline{X}\|^2 \quad \text{Ec. 4}$$

En la ecuación de arriba (Ec. 4), $\underline{X}$ es la matriz de datos poblacionales centrada, de tal manera que el promedio de la actividad de cada neurona es 0. La solución analítica se puede obtener con una descomposición de valores singulares (Kobak et al., 2016). F_ϕ, D_ϕ representan el par de codificador y decodificador para una variable dada, ϕ . Con respecto a nuestra utilización del método, ϕ representa los parámetros individuales de la tarea. Los ejes decodificadores y codificadores constituyen el paso de reducción de dimensionalidad que reduce las dinámicas de los datos a la menor cantidad de componentes representativos y posibles asociados a cada uno de los parámetros. Sucesivamente, la actividad neuronal original se puede recuperar a través de combinaciones lineales de estos componentes, justo como el procedimiento de PCA. Los componentes de D_ϕ pueden ser ordenados en términos de la cantidad de varianza explicada. El primer componente, que explica la mayor cantidad de varianza, se conoce como el componente principal demixed-1° (1°-dPC). Dado que hay cierto riesgo de sobreajustar cuando uno emplea dPCA, se introdujo un término de regularización, y uno más también fue ejecutado para hacer validación cruzada, lo cual sirve para elegir el parámetro de regularización más apropiado para los datos experimentales.

Para obtener las figuras con proyecciones de actividad sobre los ejes obtenidos con dPCA, proyectamos los datos de actividad N-dimensional para una clase dada ($\underline{r}(t, s)$) sobre el eje decodificador predominante de una variable dada por ϕ , utilizando el estímulo-dPCA (**Figura 4.1**). Estas proyecciones fueron computadas de la siguiente manera:

$$dPC_k^\phi(t, s) = \sum_{i=1}^N D_{k,\phi}^i (r^i(t, c) - r^i(t)) \quad \text{Ec. 5}$$

También produjimos distribuciones de los pesos individuales de las neuronas que compusieron cada uno de los ejes decodificadores del parámetro del estímulo (**Figura 4.3**). Estas mismas distribuciones fueron combinadas para generar los planos en la gráfica **Figura 4.33**, demostrando que no existe una manera de agrupar las neuronas utilizando los pesos neuronales. Esto nos revela que dPCA no es capaz de separar clústeres funcionales desde los datos que tenemos.

Las figuras de proyecciones en cruz fueron generadas a partir de calcular los ejes decodificadores para la misma población de neuronas registradas en ambos atributos. Mantuvimos las comparaciones entre poblaciones de rangos parecidos, y fijamos un número constante de ensayos utilizados en el promedio. Los resultados fueron “proyecciones cruzadas”, donde los ejes obtenidos para las neuronas registradas para el atributo de amplitud fueron utilizados para proyectar la actividad de las neuronas registradas para el atributo de frecuencia (**Figura 4.18**), y viceversa (**Figura 4.21**). Este mismo procedimiento fue usado para obtener los resultados correspondientes a los sets de rango largo.

2.4.9. Demixed Análisis de Componentes Principales (dPCA) con el Parámetro de Atributo

Los cálculos que utilizan estímulo-dPCA fueron repetidos, pero en esta ocasión se consideró un parámetro adicional que fue el atributo, el cual fue combinado con la actividad normalizada de ambos sets en un arreglo de 4 dimensiones. Una implementación adecuada de esta métrica debería revelar pocas distinciones en las dinámicas temporales y categóricas, sin importar cómo salen las representaciones del atributo (**Figura 4.29**, **Figura 4.30**).

2.4.10. Aproximación y Proyección de Variedades Uniformes (UMAP)

Este algoritmo es una métrica de reducción de dimensiones no-lineal, basado en: (1) aproximar la variedad desde donde suponemos que se muestrearon nuestros datos, y (2) proyectar la misma

variedad a un espacio de baja dimensionalidad donde se mantiene las propiedades topológicas locales y globales (McInnes et al., 2018). Para esto, concatenamos todos los vectores ($\underline{x}(t, s)$) de las 12 intensidades de estimulación correspondientes al set experimental SFR de manera horizontal para cada neurona individual. Se calculó la tasa de disparo con una ventana de 200ms y pasos de 100ms, lo cual produjo un vector con 51 bins-temporales por estímulo (clase), con un total de 612 dimensiones (todos los estímulos combinados) conformando un vector por neurona. Luego, juntamos los vectores para todas las neuronas individuales en una matriz de 275x612 dimensiones para el set SFR, donde las 275 neuronas fueron tratadas como observaciones, y los 612 puntos de tiempo fueron reducidos a dos dimensiones representativas. Después de esto, proyectamos la variedad inferida de los datos en el nuevo espacio de dos dimensiones para averiguar si un método de reducción de dimensiones no-lineal pudiera aislar subgrupos de respuestas neuronales que corresponden a las dinámicas dominantes extraídas de los resultados utilizando dPCA. En la **Figura 4.37**, incluimos una gráfica de densidad calculada con un kernel gaussiano ($\sigma = 0.5$). Para cada X marcada sobre la misma figura, calculamos una doble-gaussiana ($\sigma = 0.5$) que funciona como un promedio ponderado centrada en cada punto marcado con una X coloreada, para visualizar cómo las dinámicas varían sistemáticamente cuando barremos todo el espacio. Para destacar, las neuronas fueron pesadas con respecto a la distribución probabilística de la gaussiana, que luego fueron divididas por la suma total de pesos.

2.4.11. Índice de Clústeres

Para identificar grupos de neuronas con codificación o propiedades dinámicas parecidas, ejecutamos un análisis de densidad de clústeres (Rodríguez & Laio, 2014). Brevemente, el procedimiento consiste en determinar la densidad local de cada punto individualmente, en nuestro caso con un kernel gaussiano ($\sigma = 0.5$), y la distancia de ese mismo punto a uno de mayor densidad.

El índice de la cumbre es el producto entre la densidad y la distancia de cada punto. Los puntos luego se ordenan con respecto al valor de la cumbre de clústeres en orden descendiente. Los centros de los clústeres, caracterizados por alta densidad local y la distancia a otras cumbres deberían aparecer como outliers (**Figura 4.36**).

Capítulo 3. Análisis de Neuronas Individuales

Estudios previos en DPC han demostrado que la actividad neuronal es altamente heterogénea, variando entre dinámicas puramente categóricas y temporales (Elsayed et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017, 2019). Para estudiar esta diversidad, caracterizamos la codificación y las propiedades de las respuestas de cada neurona a lo largo de la VCT. Si consideramos la población registrada para un set experimental, algunas neuronas tienen dinámicas claramente temporales, otras tienen dinámicas puramente categóricas, pero la mayoría presenta una cierta mezcla de ambas. Más aún, neuronas registradas para más de un set experimental presentaron dinámicas parecidas, si no idénticas, a lo largo de la tarea. Esto sirve como un indicador de la preservación de funcionamiento para las unidades individuales registradas en la DPC.

3.1. Respuestas de Neuronas Individuales Durante la Tarea de Categorización Vibrotáctil

Nuestra primera neurona ejemplar se muestra en la **Figura 3.1** (unidad #025). Cuando consideramos los potenciales de acción emitidos por la neurona (**Figura 3.1**, arriba), podemos ver que la neurona comienza con una alta tasa basal antes de la llegada del estímulo, lo cual se mantiene a lo largo de todas las clases, tanto aciertos como errores. Aproximadamente, 200ms después de la llegada del estímulo, tiempo conocido como la latencia de respuesta, la actividad de esta neurona comienza a divergir de manera categórica. Esta respuesta mantiene un patrón de actividad persistente, parecido a la actividad basal, para las clases de la categoría “bajo”. En contraste, silencia totalmente su actividad para las clases de la categoría “alto”. Es importante observar que la diferencia entre clases de la misma categoría es despreciable, lo cual sugiere que las dinámicas sensoriales se han perdido antes de que la señal llegue a esta área cerebral. También cabe

mencionar que el sujeto tuvo una alta tasa de desempeño durante el registro de esta neurona en el set SFR. En el caso de ensayos erróneos, la neurona mantuvo una respuesta parecida, pero para la categoría opuesta del estímulo presentado. Dicho de otra manera, cuando el mono se equivocó, la actividad de esta neurona representó la categoría de la respuesta del mono, no la categoría adecuada para el estímulo presentado. Por esta razón, en los análisis cuantitativos, solemos considerar solamente los aciertos; aunque los análisis de errores son valiosos, el diseño de nuestros sets experimentales no produce un número constante de errores para todas las clases en turno impidiendo cálculos sobre ensayos erróneos. La diferencia con la cantidad de errores es que hay muchas clases que no presentan ningún error, mientras que para todas las clases siempre tenemos más de 1 ensayo acierto.

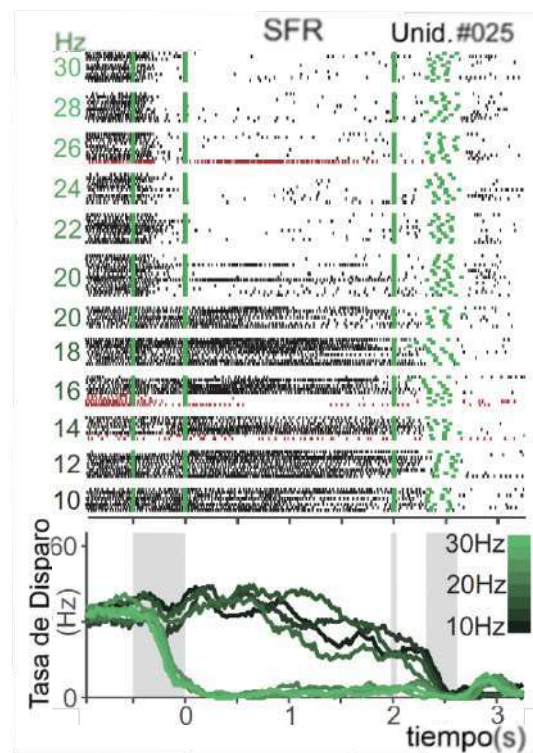


Figura 3.1. Neurona ejemplar registrada para el set SFR. La gráfica superior se conoce como “raster plot”, y representa los potenciales de acción de una neurona a lo largo de todos los ensayos registrados. Los bloques de ensayos están separados por la intensidad del estímulo presentado. Del lado izquierdo se puede observar la intensidad de cada clase asociada al bloque de ensayos a un lado. Líneas negras indican potenciales de acción que ocurren durante ensayos correctos, mientras que las tachas rojas indican potenciales de acción durante ensayos erróneos. Del lado izquierdo

hacia la derecha en cada ensayo, la primera tacha verde representa el inicio del periodo de estimulación, la segunda tacha verde representa el final del periodo de estimulación, la tercera tacha verde representa el final del periodo de retraso, y sirve como el go-cue para el mono. Las dos tachas que siguen pueden variar dependiendo de cuanto tarda el mono en responder al go-cue. La primera representa el evento donde el mono suelta la palanca inamovible, y la segunda representa el momento en que el mono oprime el botón de su respuesta. La gráfica inferior representa el cálculo de tasa de disparo, promediando ensayos correctos, para 8 de las 12 clases. Los colores para los estímulos van del gris oscuro para la categoría “bajo,” hasta el verde claro para la categoría “alta”. Los rectángulos grises, del lado izquierdo al derecho, representan lo siguiente: el periodo de estimulación, el go-cue (y final del retraso), y el periodo de movimiento que ocurre para que el mono oprima el botón de su respuesta.

Para cuantificar la actividad en función del tiempo, contamos la cantidad de espigas que ocurrieron en una ventana, luego dividimos por el ancho de la ventana en unidades de segundos. Esto nos devolvió valores de tasa con unidades de Hz (1/s). Para cubrir todo el periodo de la tarea, utilizamos pasos que permitieron que la mayoría de la ventana previa quede traslapada sobre la ventana nueva. En la mayoría de los cálculos de tasa utilizados en este trabajo, se empleó una ventana de 200ms con pasos de 10ms. Esto significa que dos ventanas seguidas comparten 190ms de las mismas espigas (95% de la ventana). Las tasas de disparo promedio para los ensayos correctos de cada clase (**Figura 3.1**, abajo) permite visualizar el comportamiento general de una neurona para los estímulos de la tarea, capturando de esta forma las dinámicas en los potenciales de acción (Tasa de Disparo, ventana de 200ms, pasos de 10ms). De las tasas visualizadas, podemos ver que las clases de categoría “bajo” mantienen una actividad persistente, en contraste con la actividad silenciada de las clases de categoría “alto”; en otras palabras, el “raster plot” y las tasas de disparo llegan a las mismas conclusiones, donde el “raster plot” permite un entendimiento más cualitativo de la actividad neuronal, y las tasas permiten estudios cuantitativos. Las mismas tasas de disparo se calcularon para cada ventana de cada ensayo, y podemos utilizar la teoría de detección de señales (Green & Swets, 1966) para estudiar similitudes o diferencias entre dos grupos, las dos categorías en el caso del VCT. En nuestro caso, utilizamos la teoría de información diseñada por Claude Shannon para comparar la diferencia entre dos grupos y una cantidad mayor, ampliando la información que podemos extraer de cada neurona individual.

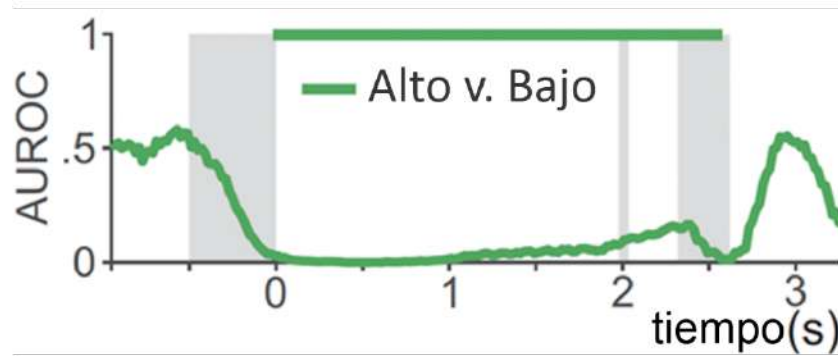


Figura 3.2. Análisis de AUROC basado sobre la tasa de disparo de la neurona #25 registrada para el set SFR. En esta figura, tenemos los resultados de AUROC calculados ventana por ventana, lo cual compara la distribución de tasas de disparo de los ensayos aciertos correspondientes a cada categoría. En las ventanas donde el valor de AUROC fue significativamente distinto a 0.5 (*Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*, $p < 0.05$, 1000 iteraciones) se marcó la ventana con una barra encima. La continuidad significativa fue corroborada por comparaciones múltiples. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, abajo).

El primer análisis que se ejecutó sobre las tasas de disparo de cada una de las neuronas individuales, ventana por ventana en tiempo, fue un análisis del área debajo de la curva ROC (AUROC). El AUROC consiste en juntar todos los ensayos correctos asociados a una de las dos categorías para generar dos distribuciones probabilísticas en función del tiempo (de Lafuente & Romo, 2006). La integral de las dos distribuciones regresa un valor que puede variar entre 0 y 1, donde un valor de 0.5 indica que no existe una diferencia medible por esta métrica entre las dos distribuciones. Un valor de 0 nos indica una preferencia de actividad elevada para la categoría “bajo”, mientras que un valor de 1 indica preferencia para la categoría “alto”. Sin embargo, esta métrica no tiene la habilidad de detectar dinámicas provenientes de información sensorial. En teoría, si la diferencia entre estímulos de una categoría fuera ligeramente gradual, mientras que la diferencia entre categorías fuera severa, el AUROC daría el mismo resultado. Esto nos denota el límite de las conclusiones que podemos extraer del AUROC, y es la razón por la cual en el resto

del trabajo empleamos métricas más sensibles que pueden detectar diferencias entre los grupos a analizar.

En el ejemplo de nuestra neurona #025 registrada para el set SFR (**Figura 3.2**), el AUROC permite observar cómo una dinámica categórica comienza a emerger con la misma latencia de respuesta observada en el “raster plot” de la **Figura 3.1**. Aunque la dinámica categórica emerge durante el periodo de estimulación, no se vuelve significativa hasta el final del periodo de estimulación (Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia, $p < 0.05$, 1000 iteraciones). Esta dinámica significativa se mantiene durante todo el periodo de retraso, y continua hasta el periodo de movimiento. En todos los momentos donde la métrica fue significativamente distinta a 0.5, el valor del AUROC fue mucho menor a 0.5, lo cual nos indica que la neurona mantiene una respuesta de alta actividad para las clases de la categoría “bajo”. Si nos fijamos en los resultados del AUROC después del periodo de movimiento, podemos observar que la representación categórica, con preferencia para la categoría “bajo”, vuelve a emerger. Esto podría estar indicando algún rol categórico en el periodo inter-ensayo, aunque los cálculos no salen significativos en esas ventanas. Después de haber considerado esta métrica que permite detectar diferencias categóricas, pasamos a averiguar si las dinámicas categóricas predominan en la actividad de esta neurona, o si lo

categorico emerge como un correlato de la diferencia entre la respuesta para los estímulos individuales.

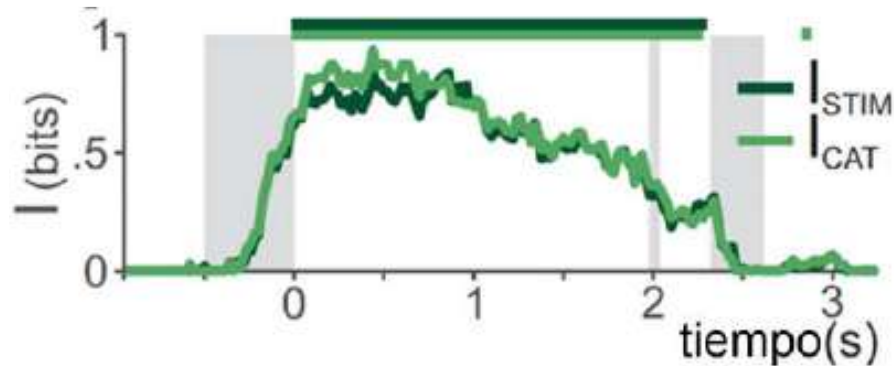


Figura 3.3. Análisis de información mutua basado en la tasa de disparo de la neurona #25 registrada para el set SFR. La información mutua se calculó de dos maneras distintas: la información de la categoría (I_{CAT} , verde claro) y la información sensorial (información del estímulo, I_{STIM} , verde oscuro). Encima de la gráfica se marcan las ventanas significativas para cada una de las dos métricas de información mutua ($p < 0.01$, 1000 iteraciones, *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*). Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (*Figura 3.1*, abajo).

Sabemos que un código categorico, relacionado con la decisión del mono ensayo por ensayo, requiere cierta transformación sobre la representación fiel del estímulo observado en S1 (Alvarez et al., 2015). Para evaluar la diferencia entre las dinámicas categoricas y las dinámicas que pudieran ser relacionadas con la entrada sensorial, computamos dos tipos de información mutua: información categorica (I_{CAT} , Información Mutua) e información del estímulo (I_{STIM} , Información Mutua). La información categorica considera los ensayos aciertos divididos en las 2 categorías asociadas a cada estímulo, midiendo la magnitud de diferencia entre las distribuciones de cada categoría. En este sentido, el cálculo de información de categoría es muy parecido al cálculo de AUROC. La información del estímulo mide la diferencia entre las distribuciones de ensayos aciertos correspondientes a cada una de las categorías. En el caso de la información mutua, hicimos una corrección donde se juntaron los estímulos en 5 grupos. Este procedimiento se realizó para balancear el número de ensayos considerados para los grupos de estímulos, comparado con el número de ensayos que tuvieron cada una de las categorías. Sin balancear ensayos entre grupos,

la información mutua acaba sobreestimada. Esta corrección permitió una comparación directa entre los resultados de cada tipo de información mutua, porque el valor máximo de la información categórica es $\log_2(2) = 1$, mientras que el valor máximo de la información sensorial es $\log_2(5) \approx 2.3$ bits. Así, cuando consideramos las curvas de información mutua, si la curva de información sensorial no sobrepasa de la curva de información categórica, sugiere que la información sensorial está detectando las mismas diferencias categóricas. Observando las dinámicas de la neurona #025 registrada en el set SFR, vemos que ambos tipos de información (**Figura 3.3**) comienzan a incrementar con una latencia de respuesta parecida a la observada previamente (**Figura 3.1**). Además, las métricas se vuelven significativas en el mismo momento que la métrica de AUROC (**Figura 3.2**). Esta dinámica significativa se mantiene para ambos tipos de información durante todo el periodo de retraso, hasta después del go-cue. La parte más importante es que la curva de información categórica funciona como un límite general para la curva de información sensorial y, más aún, las dinámicas detectadas por varios de los grupos utilizados para la información sensorial devuelven resultados extremadamente similares a las diferencias detectadas entre dos grupos (categórico). Estos dos puntos sirven como evidencia inicial de que las dinámicas categóricas son las únicas dinámicas relevantes a lo largo de la población registrada en la DPC. Habiendo estudiado la respuesta de una neurona para el set SFR, ahora pasamos a considerar la respuesta de esa misma neurona, pero para los otros 3 sets experimentales.

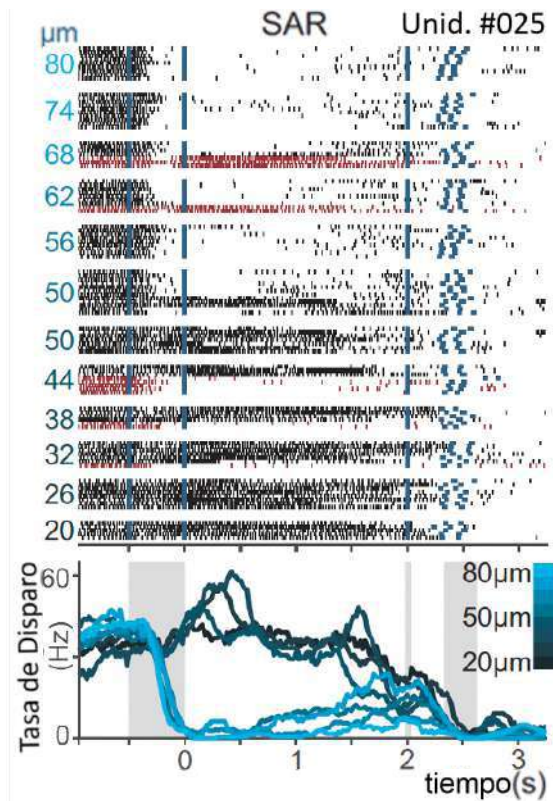


Figura 3.4. Neurona ejemplar registrada para el set SAR. La gráfica superior se conoce como un “raster plot”, y representa los potenciales de acción de cada neurona a lo largo de todos los ensayos registrados. La gráfica inferior representa el cálculo de tasa de disparo, promediando ensayos aciertos, para 8 de las 12 clases. Los colores para los estímulos van del gris oscuro para la categoría “bajo,” hasta el azul claro para la categoría “alto”. La figura lleva los mismos detalles que la *Figura 3.1*.

Si observamos bien el “raster plot” de la neurona #025 registrada en el set SAR, podemos notar unas ligeras diferencias en el desempeño del mono cuando ejecutó este set. En total, el mono se equivocó más en el set SAR comparado con el set SFR. Esto lo vimos en primer lugar en los resultados generales del desempeño a través de todos los registros; más aún, esto sirve como un ejemplo del sesgo que se puede introducir cuando incluimos errores en los análisis cuantitativos. Mas allá del desempeño, podemos observar dinámicas familiares con el set SFR en el patrón de respuesta. La neurona tiene una alta tasa de actividad basal y mantiene la misma latencia de respuesta al mostrar las dinámicas categóricas. Como se observó para el set SFR, esta neurona mantiene una respuesta fuerte y persistente para las clases de la categoría “bajo”, y silencia su

actividad para las clases de la categoría “alto” (**Figura 3.4**, arriba). Podemos afirmar que esta neurona tiene una preferencia para la categoría “bajo” aun cambiando el atributo físico del estímulo. Las tasas de disparo (**Figura 3.4**, abajo) visualizan esta relación categórica con la separación de las clases grises y azules. Una diferencia pequeña que se puede notar es que las tasas de las clases de la categoría “bajo” son ligeramente más ruidosas que las observadas para el set SFR. Esto es debido a la poca cantidad de ensayos correctos, lo cual disminuye el poder estadístico del promedio, resultando así en representaciones menos suaves. Dada la similitud entre los raster plots de la misma neurona registrada para los sets SFR y SAR, consideramos las mismas métricas que usamos para caracterizar la actividad de la neurona #025 para el set SFR. Cabe mencionar que el mono se equivocó mayor cantidad de veces para el set SAR, sin embargo, los resultados de la evaluación de la actividad no demuestran ninguna diferencia notable respecto del set SFR.

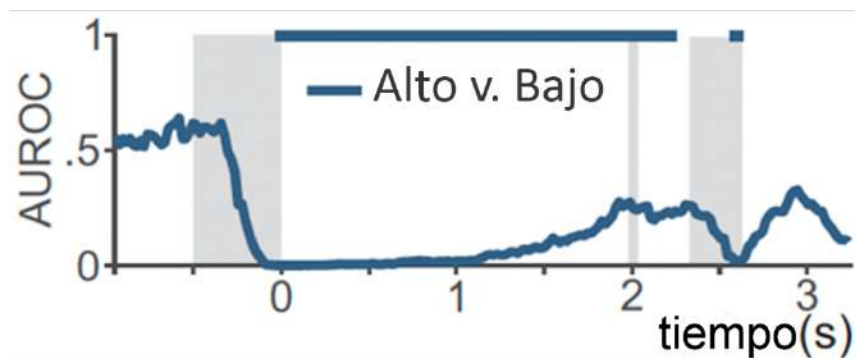


Figura 3.5. *Análisis de AUROC basado sobre la tasa de disparo de la neurona #025 registrada para el set SAR.* En esta figura, tenemos los resultados de AUROC calculados ventana por ventana. Los detalles de la figura siguen las indicaciones de la figura 8.

El análisis de AUROC revela las mismas características que pudimos observar para esta neurona registrada durante el set SFR (**Figura 3.5**). Una representación categórica comienza a emerger con la misma latencia observada en el raster plot (**Figura 3.4**, arriba), y no se vuelve significativa hasta el final del periodo de estimulación. Más aún, la representación significativa dura todo el periodo de retraso hasta después del go-cue. Finalmente, en todas las ventanas significativas, los valores

de AUROC son notablemente menos de 0.5, y más cercanos a 0. Esta neurona tiene una preferencia de mantener actividad elevada para la categoría “bajo”, sin necesidad de diferenciar entre atributos (**Figura 3.2, Figura 3.5**). De este resultado, inferimos que la neurona juega un papel casi idéntico en codificar diferentes atributos, formando representaciones categóricas de distintas fuentes sensoriales. Este fenómeno se ha observado también en áreas frontales, con comportamientos más complejos, de otras modalidades sensoriales (Wang et al., 2019), entonces si la participación de la DPC fuera más abstracto (o complejo), esto podría comenzar a explicar este fenómeno de unión.

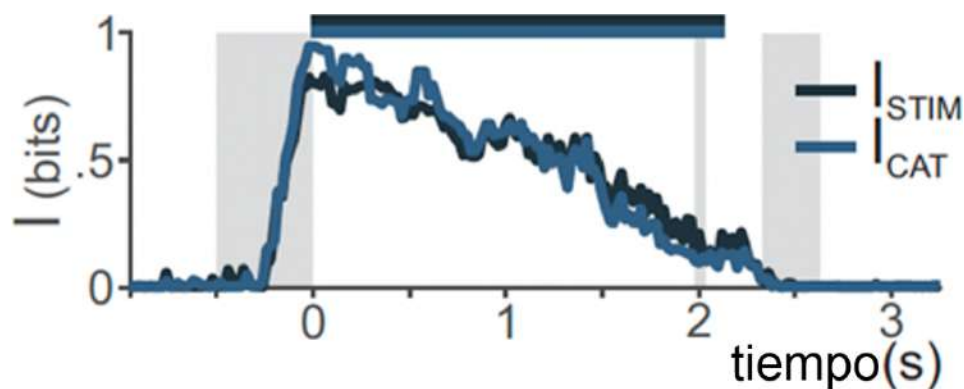


Figura 3.6. Análisis de información mutua basado sobre la tasa de disparo de la neurona #25 registrada para el set SAR. La información mutua se calculó de dos maneras distintas, en función del tiempo: la información de la categoría (I_{CAT} , azul claro) y la información sensorial (información del estímulo, I_{STIM} , azul oscuro). Encima de la gráfica se marcan las ventanas significativas para cada una de las dos métricas de información mutua ($p < 0.01$, 1000 iteraciones, *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*). Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, abajo).

La información mutua demuestra cómo la representación categórica en esta neurona tiene la misma relación entre I_{CAT} e I_{STIM} (**Figura 3.6**). El valor máximo de la información categórica, 1 bit, nunca se encuentra superada por la I_{STIM} . Además, la significancia de ambas métricas coincide perfectamente entre ellas y con la métrica de AUROC. La similitud entre los resultados obtenidos para una misma neurona registrada para dos atributos distintos nos muestra una alta preservación de su patrón de respuesta y, de este modo, la preservación del papel que la neurona juega en la toma de decisiones categóricas. Nuestras conclusiones aplican directamente a los sets

correspondientes de rango largo (LFR: **Figura 3.7**, **Figura 3.8**, & **Figura 3.9**; LAR: **Figura 3.10**, **Figura 3.11**, & **Figura 3.12**).

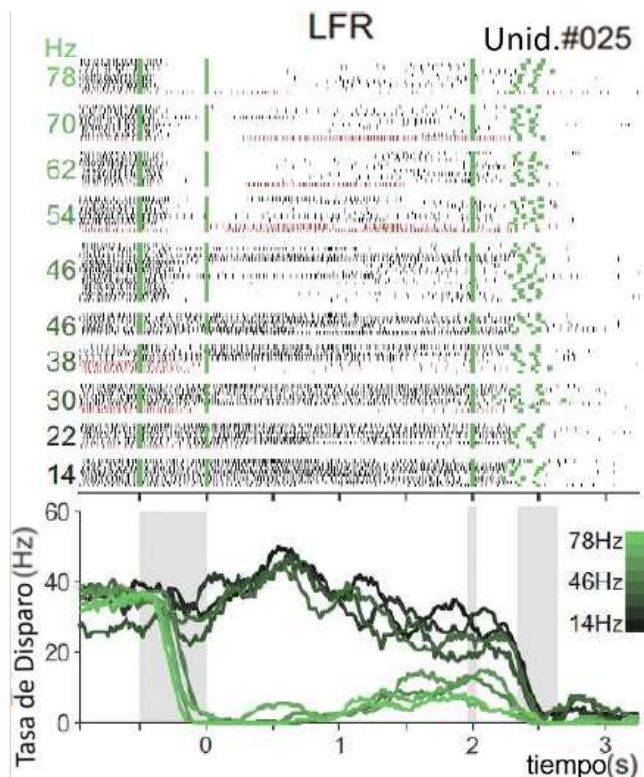


Figura 3.7. *Neurona ejemplar registrada para el set LFR.* La gráfica superior representa los potenciales de acción. La gráfica inferior representa el cálculo de tasa de disparo, promediando ensayos correctos, para 8 de las 12 clases. Los colores para los estímulos van desde el gris oscuro para la categoría “bajo,” hasta verde claro para la categoría “alto”. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1**.

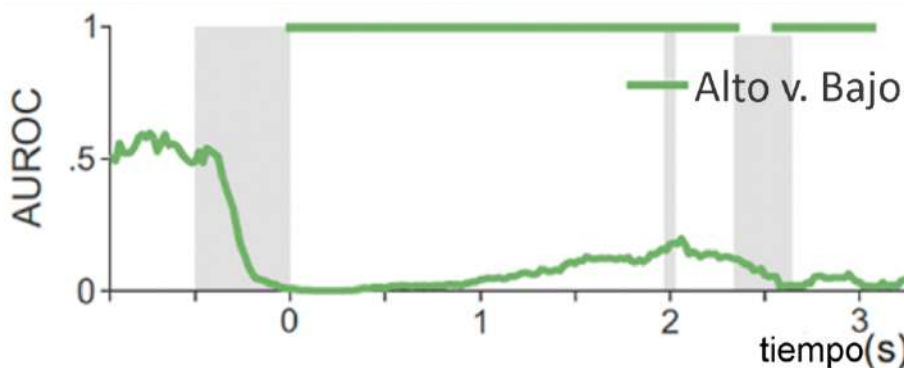


Figura 3.8. *Análisis de AUROC basado sobre la tasa de disparo de la neurona #025 registrada para el set LFR.* En esta figura, tenemos los resultados de AUROC calculados ventana con ventana, lo cual compara la distribución de tasas de disparo de los ensayos aciertos correspondientes a cada categoría. En las ventanas donde el valor de AUROC fue significativamente distinto a 0.5 ($p < 0.05$, 1000 iteraciones; *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*) se marcó la ventana con una barra encima. La continuidad significativa fue corroborada por comparaciones múltiples. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, abajo).

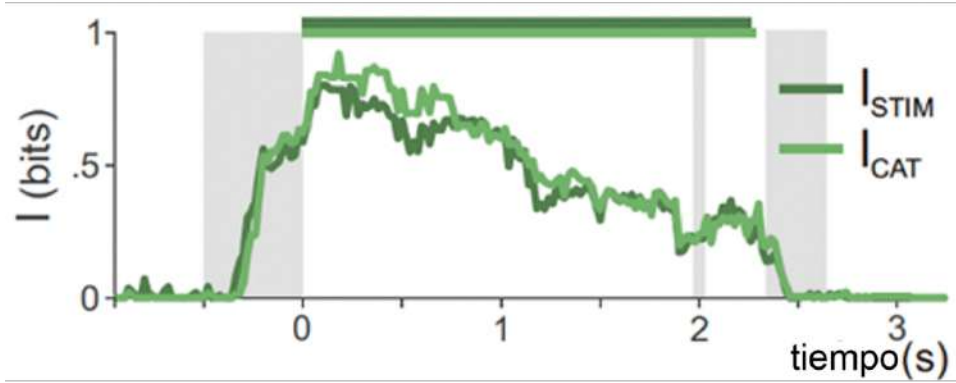


Figura 3.9. Análisis de información mutua basado sobre la tasa de disparo de la neurona #025 registrada para el set LFR. La información mutua se calculó de dos maneras distintas: la información de la categoría (I_{CAT} , verde claro) y la información sensorial (información del estímulo, I_{STIM} , verde oscuro). Encima de la gráfica se marcan las ventanas significativas para cada una de las dos métricas de información mutua ($p < 0.01$, 1000 iteraciones, *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*). Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, abajo).

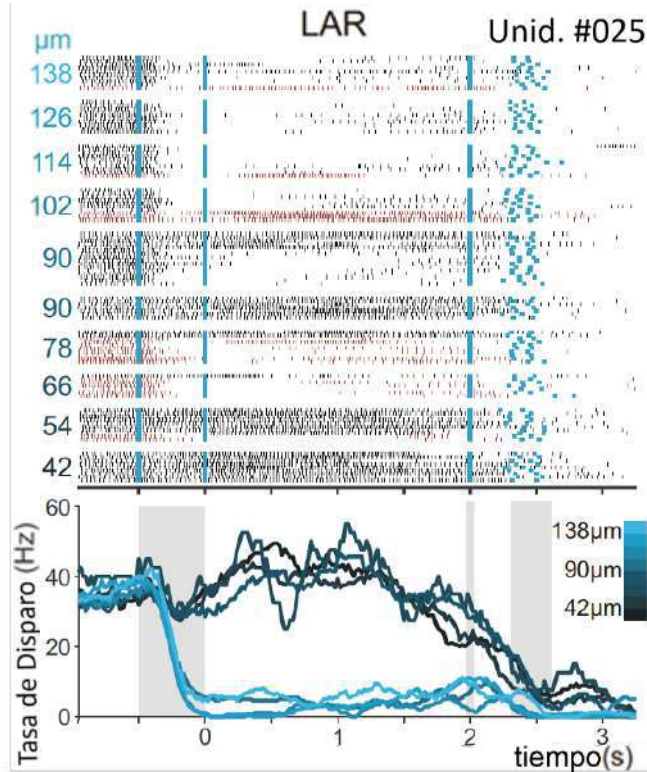


Figura 3.10. Neurona ejemplar registrada para el set LAR. La gráfica superior se conoce como un raster plot, y representa los potenciales de acción que cada neurona a lo largo de todos los ensayos registrados. La gráfica inferior representa el cálculo de tasa de disparo, promediando ensayos aciertos, para 8 de las 12 clases. Los colores para los estímulos van desde el gris oscuro para la categoría “bajo,” hasta azul claro para la categoría “alta”. Los rectángulos grises, del lado izquierdo al derecho, representan lo siguiente: el periodo de estimulación, el go-cue (y final del retraso), y el periodo de movimiento que ocurre para que el mono oprima el botón de su respuesta. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1**.

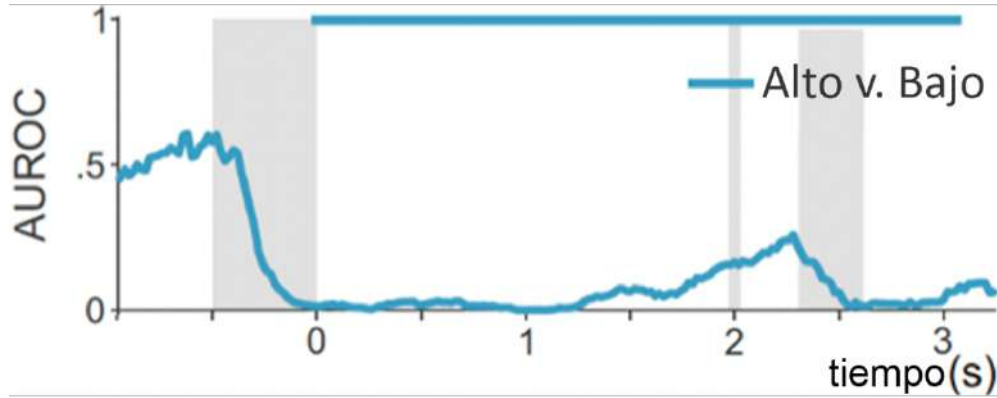


Figura 3.11. Análisis de AUROC basado sobre la tasa de disparo de la neurona #025 registrada para el set LAR. En esta figura, tenemos los resultados de AUROC calculados ventana con ventana, lo cual compara la distribución de tasas de disparo de los ensayos aciertos correspondientes a cada categoría. En las ventanas donde el valor de AUROC fue significativamente distinto a 0.5 ($p < 0.05$, 1000 iteraciones; *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*) se marcó la ventana con una barra encima. La continuidad significativa fue corregida por comparaciones múltiples. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, inferior).

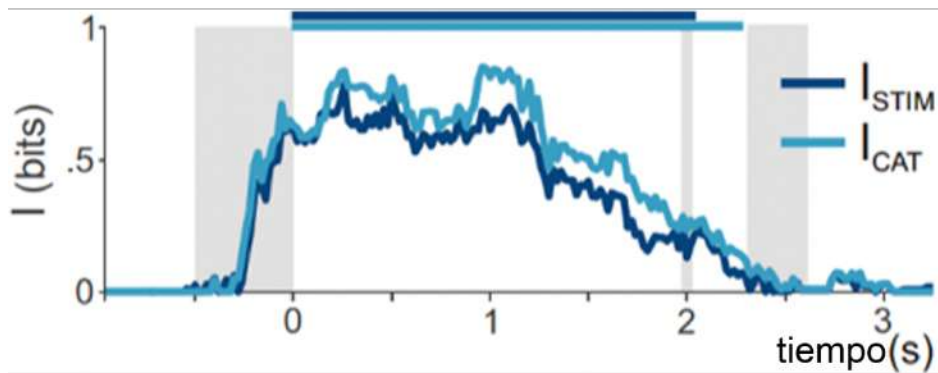


Figura 3.12. Análisis de información mutua basado sobre la tasa de disparo de la neurona #25 registrada para el set SAR. La información mutua se calculó de dos maneras distintas: la información de la categoría (I_{CAT} , azul claro) y la información sensorial (información del estímulo, I_{STIM} , azul oscuro). Encima de la gráfica se marca las ventanas significativas para cada una de las dos métricas de información mutua ($p < 0.01$, 1000 iteraciones, *Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia*). Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la tarea que se observó en la gráfica de tasas de disparo (**Figura 3.1**, abajo).

Antes de profundizar este resultado con un estudio de la población entera, quisimos caracterizar la heterogeneidad de la población con algunos ejemplos adicionales de neuronas registradas durante el set SFR.

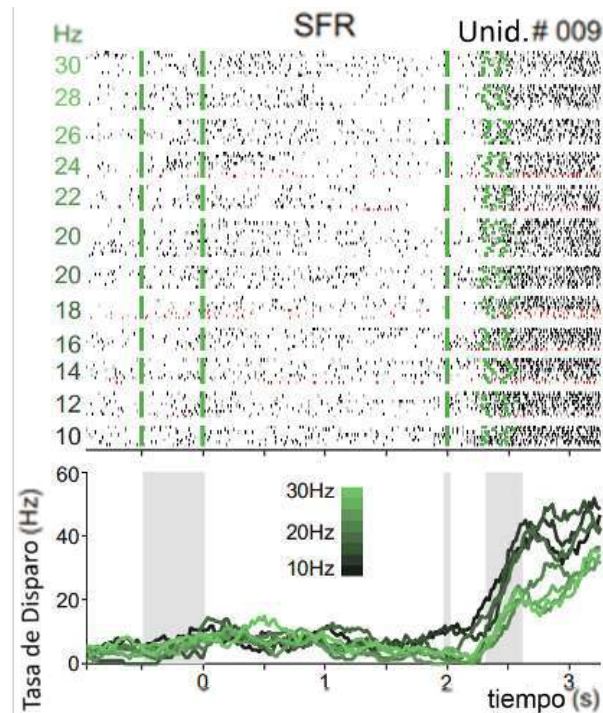


Figura 3.13. Neurona ejemplar #009 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1**.

Para el segundo ejemplo de neurona registrada en la DPC durante el set SFR, se presenta la unidad #009 visualizada en la **Figura 3.13**. Esta neurona comienza la tarea con un nivel de actividad basal pequeño que incrementa levemente cerca del final del periodo de estimulación. La neurona luego regresa a su nivel de actividad basal por el resto del periodo de retraso. La respuesta más clara y notable de esta neurona emerge después del go-cue, justo antes del periodo de movimiento, volviéndose categórica durante el movimiento. Esta unidad emite una respuesta de actividad más elevada para las clases de categoría “bajo” que las clases de categoría “alto”, y esta representación sigue durante el periodo inter-ensayo. Dado esto, podemos inferir que esta neurona no está jugando un papel en la toma de decisión, pero su actividad podría servir como parte de un mecanismo de retroalimentación dentro de la misma red registrada en la DPC.

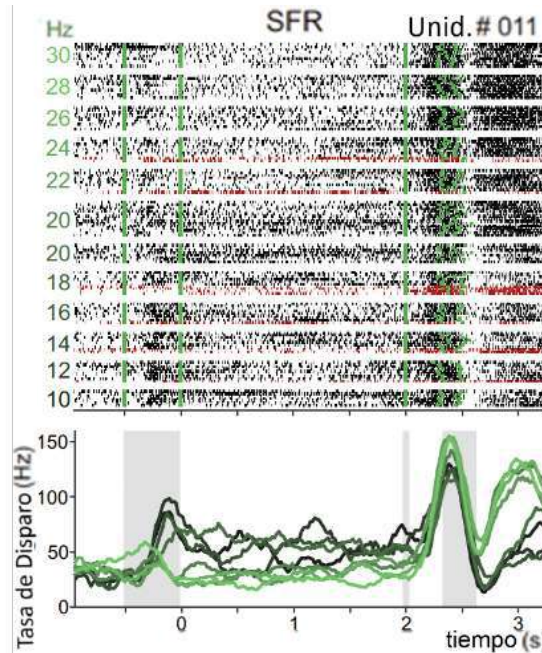


Figura 3.14. Neurona ejemplar #011 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la Figura 3.1.

La tercera neurona ejemplar registrada en la DPC durante el set SFR tiene dinámicas más ruidosas, en comparación con los ejemplos previos (**Figura 3.14**). El nivel de actividad basal aumenta marcadamente para las clases de la categoría “bajo” durante el periodo de estimulación, pero esta representación categórica no se mantiene durante el periodo de retraso, si no que la mayoría de la actividad oscila alrededor del nivel basal. Esta oscilación persiste hasta después del go-cue cuando las dinámicas para todas las clases exhiben un aumento en actividad durante el periodo de movimiento. Después de la respuesta física del mono, esta neurona emite una respuesta muy categórica, con una preferencia de actividad elevada para la categoría “alto”. Dado que la neurona comienza con una respuesta categórica ligera y termina con la respuesta categórica opuesta, es difícil asignarle un rol particular a esta neurona, pero existe una alta probabilidad que la neurona tenga algún papel en mediar la retroalimentación de la tarea.

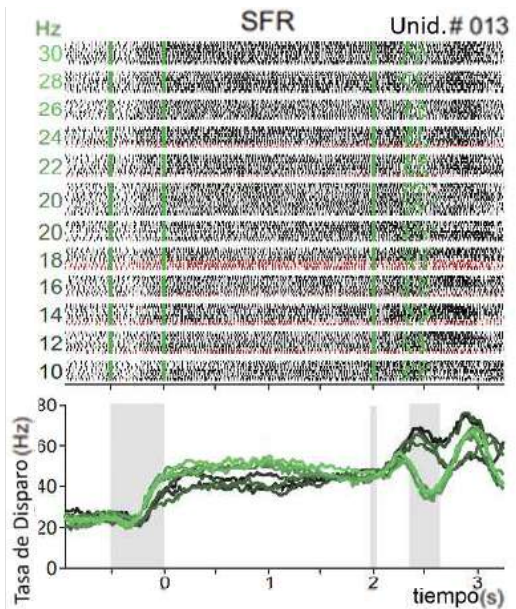


Figura 3.15. Neurona ejemplar #013 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la Figura 3.1.

La cuarta neurona ejemplar registrada en la DPC durante el set SFR es el primer ejemplo donde podemos observar dinámicas temporales en la actividad de una neurona individual (**Figura 3.15**). Estas dinámicas temporales serán esenciales cuando consideremos a la población como una unidad indivisible, pero por el momento nos enfocaremos en las características cualitativas de esta unidad. La neurona #013 demuestra un nivel de actividad basal relativamente bajo, y con una latencia parecida a la observada para la neurona #025, donde todas las clases aumentan su actividad de manera casi idéntica. Se observa una diferencia ligera entre las categorías desde el final del periodo de estimulación hasta la mitad del periodo de retraso, pero esta diferencia no es significativa. Después de terminar el periodo de retraso con el go-cue, la neurona comienza a demostrar una representación claramente categórica durante el movimiento, pero las trayectorias de las diferentes clases se vuelven a unir justo antes del periodo inter-ensayo. El papel de esta neurona puede estar relacionado con marcar los eventos relevantes e importante para poder resolver la tarea, pero también podría estar con el movimiento, conocida como una neurona temporal.

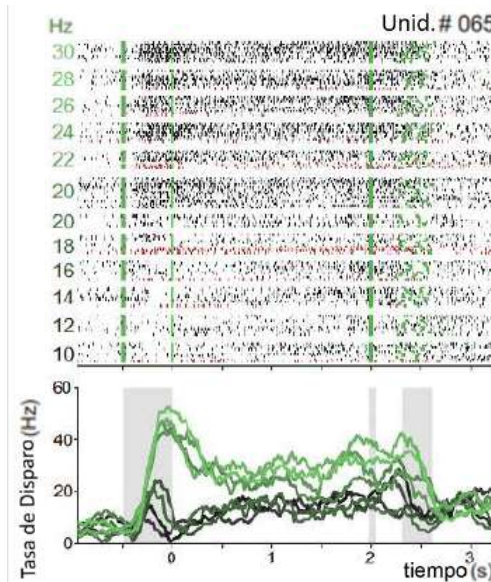


Figura 3.16. Neurona ejemplar #065 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1**.

La quinta neurona ejemplar registrada en la DPC durante el set SFR se asemeja mucho (**Figura 3.16**) a las neuronas #025 (**Figura 3.1**) y #009 (**Figura 3.13**). La excepción más notable entre las tres neuronas es que esta unidad (#065, **Figura 3.16**) tiende a mantener un nivel de actividad elevada para las clases de la categoría “alto”. Surge una representación muy categórica durante el periodo de estimulación que se mantiene durante todo el periodo de retraso, persistiendo hasta el final del periodo de movimiento. También es importante notar que la actividad regresa a un nivel cercano al basal en el periodo inter-ensayo, después del movimiento. En general, la población registrada en la DPC balancea las representaciones de las dos categorías, presentando con una gama de respuestas mezcladas entre dinámicas categóricas y temporales.

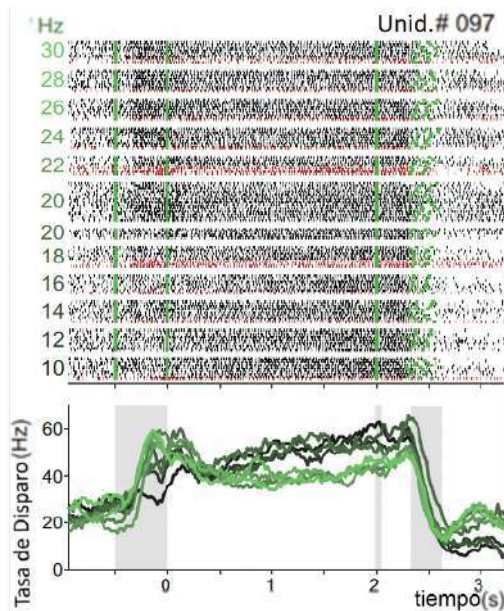


Figura 3.17. Neurona ejemplar #097 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1**.

La sexta neurona ejemplar #097 registrada en la DPC durante el set SFR tiene dinámicas temporales y ligeramente categóricas a lo largo de la tarea (**Figura 3.17**). Comienza la tarea con un nivel basal de actividad relativamente bajo, y comienza a aumentar llegando a un valor máximo durante el periodo de estimulación. Al comienzo del retraso, la actividad disminuye levemente antes de pasar a un régimen de aumento positivo y lineal para ambas categorías (“ramping”). Aquí vemos la formación de una representación categórica para las clases de la categoría “bajo”. Esta separación categórica, se pierde durante el periodo de movimiento. Parecido a lo observado en las neuronas #009 y #011, aparece una representación categórica, aunque el nivel de actividad de todas las clases es similar al nivel de actividad basal. Más aún, esta neurona presenta con una inversión de la representación categórica durante el periodo inter-ensayo. Las neuronas que suplen esta característica durante este periodo nos permiten hipotetizar que esta actividad es independiente de la representación potencial de la decisión.

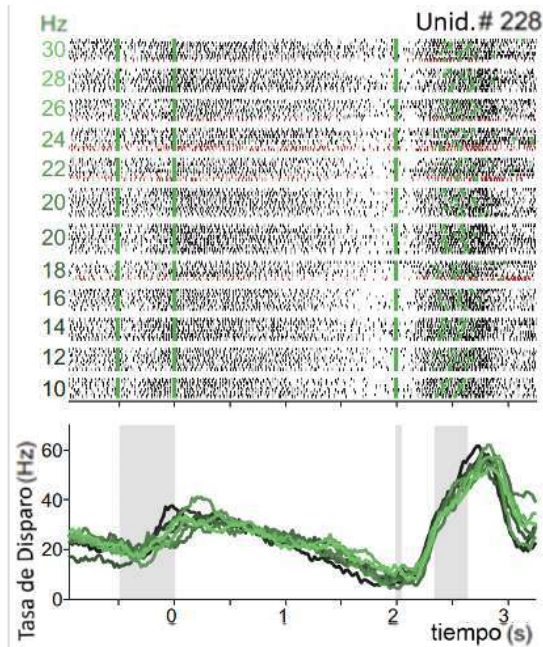


Figura 3.18. Neurona ejemplar #228 registrada para el set SFR. La figura lleva los mismos detalles que la **Figura 3.1.**

La séptima neurona ejemplar #228 registrada en la DPC durante el set de SFR demuestra un patrón de respuesta que se puede describir como una representación temporal pura, lo cual significa que la actividad de esta neurona se encuentra restringida a solamente relacionarse con marcar la serie de eventos relevantes para resolver la tarea (**Figura 3.18**). Detalladamente, la neurona comienza a modular su tasa basal de actividad con respecto a los eventos de la tarea con una latencia de respuesta parecida a todas las neuronas observadas previamente y para todos los eventos de la tarea, lo cual se podría utilizar para rastrear la evolución de la tarea, en cada ensayo independiente. Al final del periodo de estimulación, la actividad de la neurona cambia a otro tipo de respuesta, asumiendo un estilo de ramping parecido a lo observado para la neurona #097, pero en esta ocasión el cambio lineal tiene una pendiente negativa, representando un decremento en actividad, pero sin ninguna separación clara entre las clases de las dos categorías. Después del go-cue, la neurona cambia a una respuesta de ramping positiva a lo largo del periodo de movimiento hasta llegar al periodo inter-ensayo donde se observa otro decremento de la actividad. No es posible aislar la

cantidad de neuronas de cada tipo de respuesta no es posible aislar, porque la mayoría de las neuronas pueden comunicar distintos tipos de respuestas en distintos periodos de la tarea.

3.2. Dinámicas de Codificación en Neuronas Individuales

Ahora que tenemos una idea de cómo se presentan las respuestas de neuronas individuales registradas en la DPC, podemos pasar a analizar la población entera en función del tiempo. Las características compartidas entre todas las neuronas ejemplares tienen una latencia de respuesta a la tarea cerca de $\sim 200\text{ms}$, y algún tipo de incremento de actividad durante el periodo de estimulación y después del nivel de actividad basal.

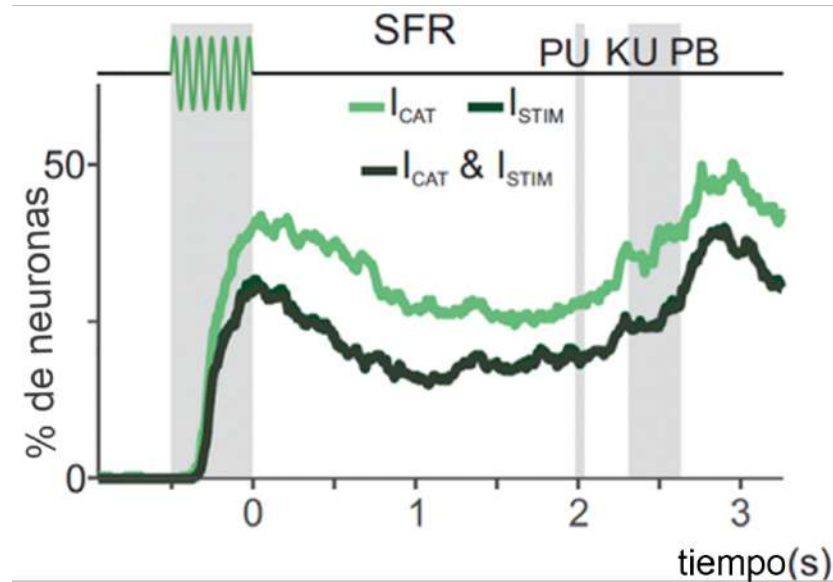


Figura 3.19. Información mutua de la actividad de la población registrada en la DPC para el set SFR. El esquema superior de la gráfica denota la secuencia de eventos relevantes para nuestras preguntas acerca de la tarea VCT. La sinusoide representa el estímulo, marcado junto con el rectángulo gris más ancho. El segundo rectángulo gris marca el final del retraso (go-cue), mientras que el tercer rectángulo gris marca el periodo de movimiento aproximado. La curva verde clara representa la porción de la población registrada durante el set SFR con información categórica significativa, en función del tiempo. La curva verde oscura representa la información sensorial significativa en porción de la población, aunque la curva se encuentra casi completamente traslapada con la curva negra. La curva negra representa la proporción de la población con ambos tipos de información significativa.

La información significativa a través de toda la población registrada en la DPC durante el set SFR mantiene la misma latencia de respuesta observada en las neuronas individuales, reforzando la idea que esto es una característica intrínseca de las neuronas de la DPC (**Figura 3.19**). Utilizamos la

información mutua para identificar las proporciones de la población con resultados significativos en función de tiempo, para la información categórica y sensorial combinados, o por separado. Es imprescindible mencionar que las curvas poblacionales de información sensorial e información categórica y sensorial se encuentran casi perfectamente traslapadas a lo largo de toda la tarea completa. Esto fortalece la conclusión de que la población no lleva información sensorial.

Lo que observamos a lo largo de cada población significativa es un patrón de respuesta común, comenzando con un aumento durante el periodo de estimulación, que se satura en su valor máximo local casi exactamente al final del periodo de estimulación. Podemos pensar en este máximo local como la emergencia de la decisión categórica final. La proporción de las tres poblaciones comienzan a disminuirse al comienzo del periodo de retraso (“Delay”), hasta terminar la primera mitad. Además, el nivel mínimo de proporción a lo largo de toda la tarea ocurre alrededor del mismo punto en tiempo. Este nivel mínimo apoya la idea de que ciertas neuronas individuales en la DPC mantienen la categoría, y posiblemente la decisión final, de manera persistente, parecido a la memoria de trabajo. Después, hay un incremento ligero, pero las curvas se están manteniendo a un nivel constante, de manera persistente hasta después del go-cue. Más aún, podemos inferir que el rasgo persistente se encuentra reforzado durante los periodos de movimiento e inter-ensayo. Así mismo, previamente se observó dinámicas parecidas en la DPC durante otra tarea como la de patrones temporales (Rossi-Pool et al., 2016, 2017), lo cual nos indica que este tipo de respuestas pueden ser relacionados con el aprendizaje y retroalimentación, permitiendo que el mono mejore sus decisiones futuras (Akrami et al., 2018; Pardo-Vazquez et al., 2019). Esta conclusión se encuentra apoyada por el máximo global que emerge durante el periodo de movimiento. Al final de los ensayos, las proporciones regresan al nivel máximo observado al final del periodo de estimulación, lo cual podría ser una representación de la decisión adicional, asistiendo el proceso

de retroalimentación. Analizando la actividad que ocurre en el periodo inter-ensayo completo podría servir para contestar muchas preguntas acerca del aprendizaje y la retroalimentación, aunque para nuestros estudios no pudimos extender el rango de análisis más allá de los límites temporales evidentes. Los resultados observados en la actividad neuronal para el et SFR son idénticos para el set SAR (**Figura 3.20**), LFR (**Figura 3.21**), y LAR (**Figura 3.22**).

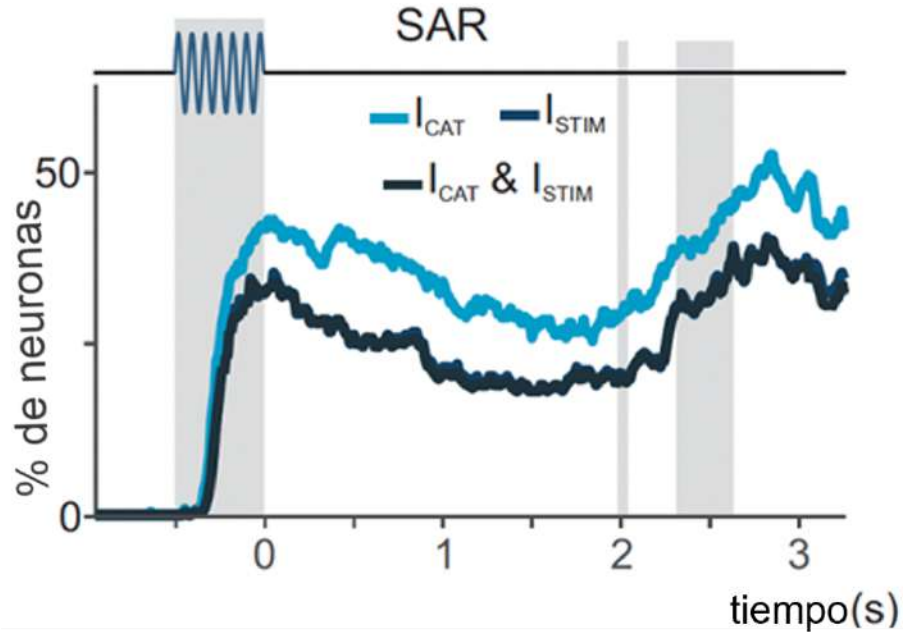


Figura 3.20. Información mutua de la actividad de la población registrada en la DPC para el set SAR. Los detalles de la figura siguen las indicaciones mencionadas para la **Figura 3.19**. La sinusoide azul oscuro demuestra el estímulo aplicado para este set. La curva azul clara representa la proporción de la población con información categórica significativa, la curva azul oscura representa la proporción con información sensorial significativa, y la curva negra representa la proporción con ambas informaciones significativas. Es importante notar que la curva de información sensorial se encuentra casi completamente traslapado con y debajo de la curva negra de población comunicando ambos tipos de información.

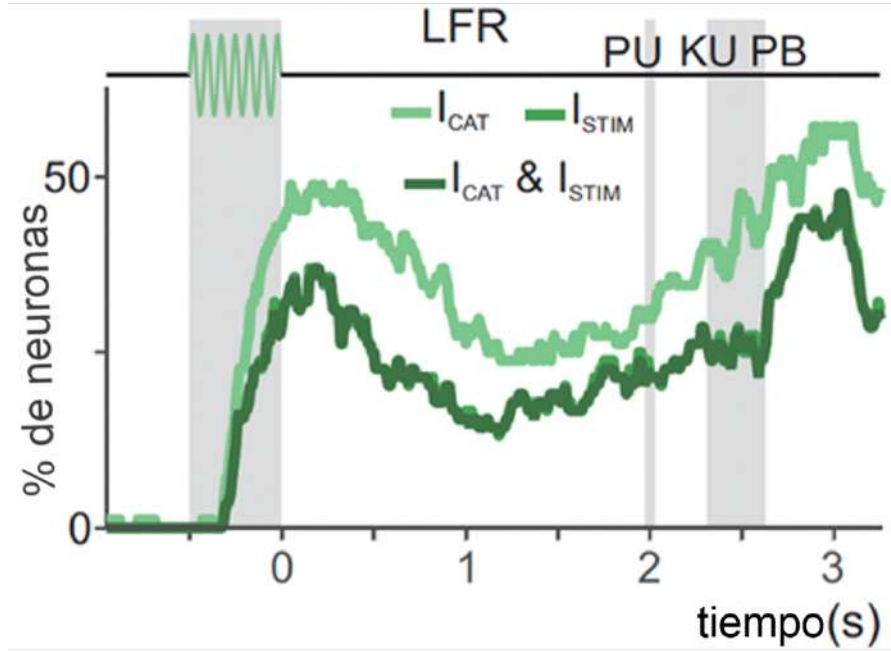


Figura 3.21. Información mutua de la actividad de la población registrada en la DPC para el set LFR. Los detalles de la figura siguen las indicaciones mencionadas para la **Figura 3.19**. La curva verde clara representa la proporción de la población con información categórica significativa, la curva verde representa la proporción con información sensorial significativa, y la curva verde oscura representa la proporción con ambas informaciones significativas. Es importante notar que la curva de información sensorial se encuentra casi completamente traslapado con y debajo de la curva de verde oscura de población comunicando ambos tipos de información.

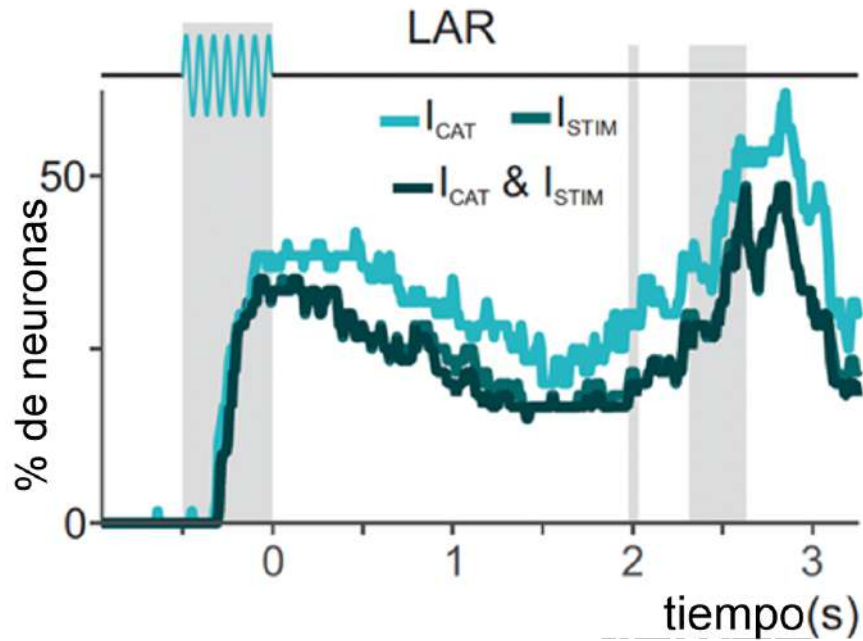


Figura 3.22. Información mutua de la actividad de la población registrada en la DPC para el set LAR. Los detalles de la figura siguen las indicaciones mencionadas para la **Figura 3.19**. La curva azul clara representa la proporción de la población con información categórica significativa, la verde azulado representa la proporción con información sensorial significativa, y la curva azul oscura representa la proporción con ambas informaciones significativas. Es

importante notar que la curva de información sensorial se encuentra casi completamente traslapado con y debajo de la curva de azul oscura de población comunicando ambos tipos de información.

Considerando los 4 sets experimentales, las proporciones de la población los sets de rango largo son las representaciones más ruidosas, lo cual explica con las poblaciones reducidas. Mas allá de las diferencias observadas entre los sets de distintos rangos, la mayoría de las dinámicas se encuentran altamente preservadas entre rangos tanto como atributos: las formas de las curvas, las latencias intrínsecas, y las proporciones en los valores máximos. Esta representación observada con las métricas de información puede corresponder a la emergencia de la decisión o el reporte motor, lo cual se mantiene de manera persistente durante todo el periodo de retraso. La información de las poblaciones registradas en los sets experimentales sirve para apoyar nuestra hipótesis que las representaciones categóricas de distintos rangos y atributos demuestran convergencia en sus dinámicas.

3.3. Separando la Decisión del Reporte Físico

Después de haber considerado toda la actividad registrada para cada uno de los sets experimentales utilizando las métricas de información mutua, nos hicimos la siguiente pregunta: ¿cómo sabemos si una representación se encuentra relacionada con la decisión o con el movimiento físico? Para resolver esta pregunta, comparamos las representaciones que emergen para el set SFR contra las observadas para el set de control, LCT. Por ende, empleamos 3 métricas de varianza y la métrica de AUROC, donde calculamos la proporción de la población con representaciones significativas en función del tiempo para cada uno. Caracterizamos la varianza de la categoría (Var_{CAT}), la varianza del estímulo (Var_{STIM}), y el F-Test del estímulo ($\text{F-Test}_{\text{STIM}}$) para el set SFR. Mientras que las métricas de varianza se pueden entender intuitivamente, el $\text{F-Test}_{\text{STIM}}$ nos cuantifica si la varianza dentro de los grupos tiene un efecto más dominante comparado con la varianza entre los

grupos (medido con la media entre grupos). En contraste, utilizamos las métricas de I_{CAT} , Var_{STIM} , $F-Test_{STIM}$ y AUROC para el set de control. Cabe mencionar que la definición del set de control de luces (LCT) solamente utilizó 2 estímulos por cuestiones de eficiencia durante el registro, entonces en este caso la Var_{STIM} y la Var_{CAT} representan cálculos idénticos, tanto como la I_{CAT} y la I_{STIM} . Por esto, cuando estudiamos el set LCT, podemos utilizar las 4 métricas únicas para averiguar si las mismas señales están presentes para el set de control que para el set experimental. Si el caso es afirmativo, significa que la dinámica en la DPC está altamente relacionada con el reporte motor; por otro lado, si las señales son muy distintas, sugiere que la DPC juega un papel en el mantenimiento de la decisión final.

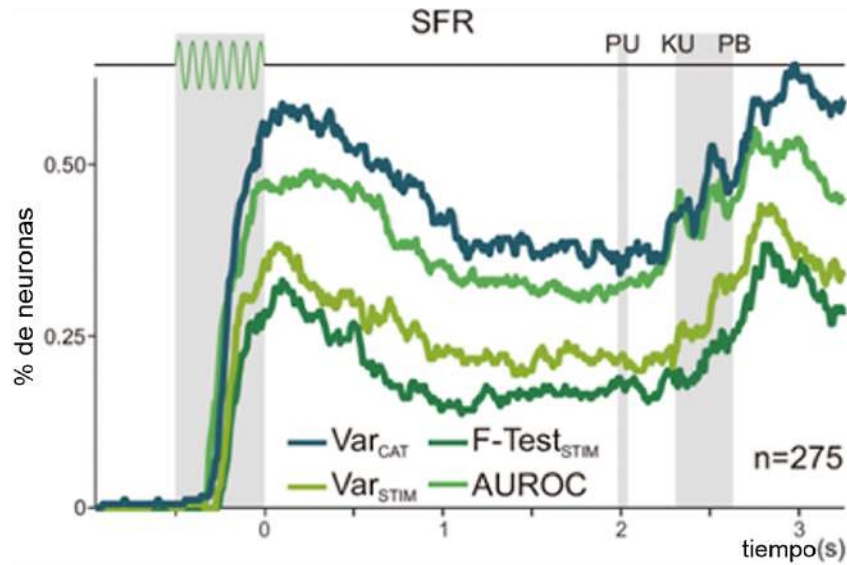


Figura 3.23. Análisis extendido de la población registrada para el set SFR. Esta gráfica demuestra las proporciones de la población ($n=275$) con varianza categórica (Var_{CAT} , azul), varianza del estímulo (Var_{STIM} , verde amarillo), F-Test ($F-Test_{STIM}$, verde oscuro) y AUROC (verde claro) significativa en función del tiempo ($p<0.05$, Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia). Los otros detalles de la figura siguen las indicaciones en la **Figura 3.19**.

Ahora que empleamos 4 métricas adicionales para el set SFR, se revelan dinámicas idénticas a las que pudimos captar con la información mutua (**Figura 3.23**). La misma latencia intrínseca, las formas de las curvas, y los puntos en tiempo donde emergen los valores máximos se encontraron preservadas (**Figura 3.19**). Las diferencias en proporciones entre las 4 métricas nuevas tienen que

ver con cuan rigurosa es la métrica. La métrica más permisiva es Var_{CAT} , seguido por AUROC, luego Var_{STIM} , terminando con el más restrictivo, el $\text{F-Test}_{\text{STIM}}$. A pesar de esas diferencias en fuerza estadística, todas las métricas indican que la población suele comportarse de la manera que fui discutida previamente.

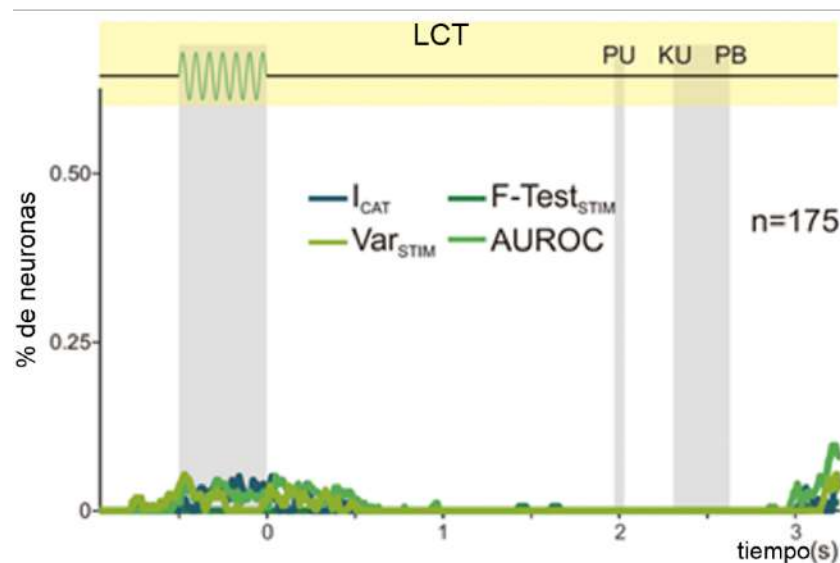


Figura 3.24. Análisis extendido de la población registrada para el set LCT. La barra amarilla encima de la figura marca el set LCT. Esta grafica demuestra las proporciones de la población ($n=175$) con información categórica (I_{CAT} , azul), varianza categórica (Var_{CAT} , verde amarillo), F-Test ($\text{F-Test}_{\text{STIM}}$, verde oscuro) y AUROC (verde claro) significativa en función del tiempo ($p<0.05$, Prueba de Permutación para Evaluar la Significancia). Los otros detalles de la figura siguen las indicaciones en la **Figura 3.19**.

En el set de control LCT, la respuesta fue indicada con una luz prendida en el botón correcto; por ende, el sujeto no necesita evaluar los estímulos y llegar a una evaluación categórica para resolver la tarea. Parecido a los sets experimentales, ninguna diferencia se pudo aislar de las poblaciones de distintos hemisferios, entonces las dos poblaciones se juntaron y fueron tratadas como una población común. Cuando estudiamos la proporción de la población con I_{CAT} , Var_{CAT} , $\text{F-Test}_{\text{STIM}}$, y AUROC significativo, podemos observar un fenómeno único (**Figura 3.24**). Durante el periodo de estimulación e inter-ensayo, una población pequeña de neuronas tiene actividad relevante a la tarea, pero la misma se pierde afuera de esos periodos. Si nos acordamos de la forma vista para la

información de la población registrada para el set SFR, estos dos periodos coinciden con los momentos en tiempo donde la proporción llega a sus valores máximos durante la tarea, indicando que la población de neuronas mantiene un rastreo de los periodos de la tarea que requieren la mayor cantidad de representación. Este resultado se podría explicar como un intento de ejecutar o un recuerdo de las funciones más esenciales: la emergencia y posible generación de la decisión, y mantener la decisión sabiendo el resultado. De esta manera, nuestras observaciones sugieren que la DPC puede estar íntimamente relacionada con la decisión en sí.

Los resultados de la comparación entre el set SFR y el set de control LCT nos permite llegar a la conclusión tentativa que todas las dinámicas importantes observadas a través de los 4 sets experimentales se encuentran relacionadas con la decisión, sin importar el reporte físico. Esto se puede entender intuitivamente cuando comparamos 4 periodos: el periodo de estimulación, el periodo de retraso, el periodo de movimiento, y el periodo inter-ensayo. Durante el periodo de estimulación, el set SFR demuestra un aumento drástico en las representaciones categóricas (**Figura 3.19** y **Figura 3.23**), mientras que el set LCT demuestra una cantidad casi negligible de la población intentando armar la misma representación. Para mantener una eficiencia óptima dentro de la DPC, este esfuerzo se pierde rápidamente después del periodo de estimulación, pero se encuentra mantenido para el set SFR, apoyando que la decisión es lo más importante de la actividad en la DPC. Durante el periodo de retraso, el mantenimiento persistente de la decisión observado para el set SFR no se ve de ninguna manera para el set LCT, lo cual puede ser un mecanismo para ahorrar recursos energéticos. La pérdida de la dinámica persistente, sin importar la razón, significa que la DPC no está preparando un reporte motor. Si no vemos actividad relacionada con el plan motor, la única opción que queda es un código relacionado con la decisión. En el periodo de movimiento, deberíamos por lo menos observar una representación categórica

para el set LCT si es el caso que la actividad en la DPC se relaciona con el plan motor, pero esto no fue así. Terminamos nuestra comparación con el periodo inter-ensayo, uno de los 2 únicos puntos en el tiempo donde la modulación para el set LCT se puede observar. Nuestra suposición, que la actividad en la DPC está más relacionada con la decisión y la retroalimentación de la red que con el reporte motor, se encuentra reforzada porque la red en la DPC intenta ejecutar su papel esencial, retroalimentar la red para optimizar el desempeño futuro. Este último esfuerzo se hace sin necesidad, pero si el comportamiento más esencial de la DPC incluye la retroalimentación, se puede entender porque la DPC intenta mantener esta misma dinámica. Ahora que sabemos que la actividad en la DPC tiene poco que ver con el reporte de la decisión final, regresamos a considerar si las neuronas individuales mantienen el mismo comportamiento sin importar el atributo aplicado.

3.4. Codificación de Atributos por Rango

Comprobamos que el comportamiento de la red en la DPC comparte características esenciales para los cuatro sets experimentales y obtuvimos evidencia que sugiere un rol dominante en la decisión, y/o la retroalimentación, utilizando información mutua además de varias métricas de varianza. A continuación, nos preguntamos si cada neurona individual mantuvo el mismo comportamiento en función de tiempo para los dos atributos. Primero identificamos las neuronas registradas para los dos sets de rango corto y comparamos la información significativa en función de tiempo. Con la métrica categórica, queremos averiguar si una neurona codifica uno de los atributos independientemente, o si codifica ambos atributos en los mismos puntos en el tiempo.

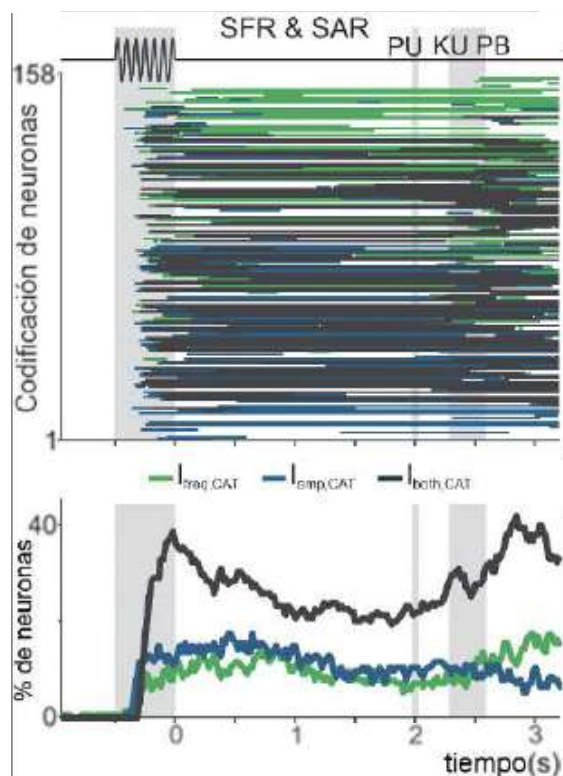


Figura 3.25. Codificación de los atributos independientemente y juntos para los sets de rango corto. Todas las neuronas registradas en los sets SFR/SAR fueron consideradas en esta figura. La gráfica superior marca todos los puntos en tiempo donde hay codificación significativa de frecuencia ($I_{freq,CAT}$, verde), amplitud ($I_{amp,CAT}$, azul), o ambos ($I_{both,CAT}$, gris oscuro). El eje vertical cuenta el número de cada neurona individual. El esquema encima de la gráfica demuestra los momentos donde ocurren los eventos relevantes a la tarea. Las neuronas se encuentran ordenadas por la cantidad de codificación $I_{freq,CAT}$, luego por la cantidad de codificación $I_{both,CAT}$, y finalmente por la cantidad de codificación $I_{amp,CAT}$ invertida. En la gráfica inferior, se puede ver la proporción de la población de neuronas registradas en la DPC con codificación de los atributos independientes, o de codificación de ambos atributos en los mismos puntos en tiempo.

La actividad de las neuronas individuales registradas en ambos sets de rango corto (SFR/SAR) demuestran que los mecanismos de cada neurona se encuentran fielmente preservados. La figura se encuentra ordenada por la cantidad de tiempo codificando frecuencia, luego ambos atributos, terminando con amplitud (**Figura 3.25**, arriba). Esta manera de ordenar las neuronas nos permite observar un agrupamiento de neuronas con los 3 tipos de codificación, y como resultado, podemos observar que existe cierta población de neuronas que se comprometen a codificar solamente uno de los 2 atributos de manera aislada, aunque la mayoría codifican ambos atributos en al menos un punto en tiempo de la tarea. Más aún, existe una contingencia de neuronas que tienen codificación

pura de la categoría durante la mayoría de la tarea, pero codifican ambos atributos en algún momento aislado. Aunque viendo las neuronas individuales nos puede dar una idea general del comportamiento de la población, podemos simplificar nuestras conclusiones con un resumen de la población con información significativa en función del tiempo. Calculamos los porcentajes de la población con codificación de cada atributo independientemente, o de la codificación de ambos atributos (**Figura 3.25**, abajo), y vimos patrones de respuestas nuevas para las poblaciones con codificación pura. La latencia de las 3 proporciones mantiene el valor intrínseco que hemos observado previamente, pero más que eso, solamente la curva $I_{\text{both,CAT}}$ mantiene la forma marcada de lo observado para los sets experimentales: valores máximos al final del periodo de estimulación y dentro del periodo inter-ensayo, con una representación persistente. En resumen, las dinámicas observadas para la población con codificación de ambos atributos se asemejan a lo observado para los sets experimentales cercanamente, mientras que las representaciones de los atributos individuales pierden este patrón de respuesta marcada. Las proporciones de las poblaciones con $I_{\text{freq,CAT}}$ u $I_{\text{amp,CAT}}$ significativa se mantienen muy similares a lo largo de la tarea. Aunque la tarea comienza con una población mayor que codifica $I_{\text{amp,CAT}}$, la tarea termina con una población mayor codificando $I_{\text{freq,CAT}}$. Principalmente, dado que estas representaciones no se parecen tanto a lo observado para los sets experimentales, podemos inferir que la representación de ambos atributos constituye la proporción más esencial de la población registrada en la DPC.

Dado que sabemos los puntos en tiempo donde las neuronas codifican los atributos independientes o combinados, ahora nos interesa averiguar si podemos extraer alguna información sobre la identidad del atributo de las neuronas individuales. Para contestar esta pregunta, empleamos un nuevo cálculo de información para cada neurona individual, donde comparamos la actividad normalizada entre ensayos de cada atributo en función de tiempo. La normalización de actividad

es necesaria para igualar el rango de actividad de la misma neurona en los dos sets experimentales. Dependiendo de cómo muestreamos los ensayos en la comparación, algún sesgo podría emerger, entonces ejecutamos la comparación de 3 maneras distintas: comparando todos los ensayos correctos de la categoría “bajo” ($I_{\text{Attrib-Low Cat. Trials}}$), comparando todos los ensayos correctos de la categoría “alto” ($I_{\text{Attrib-High Cat. Trials}}$), y comparando todos los ensayos ($I_{\text{Attrib-All Trials}}$). Estas 3 comparaciones nos dirán si el atributo se puede descifrar de la actividad de cada neurona individual, y también nos podrán indicar si la decodificación del atributo depende sobre la categoría dada o la re

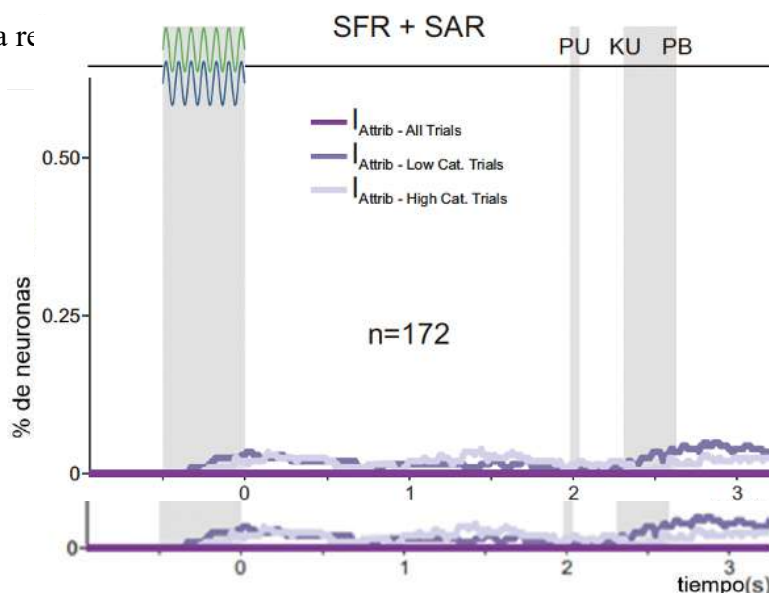


Figura 3.26. Codificación del atributo en sets de rango corto. Las neuronas registradas en ambos sets de rango corto (SFR/SAR, $n=172$) fueron utilizadas para averiguar si la información del atributo se pudo decodificar de la actividad de ambos sets considerados juntos. Los estímulos color verde y azul indican que estamos comparando ambos sets al mismo tiempo. Comparamos los ensayos aciertos de la categoría “bajo” ($I_{\text{Attrib-Low Cat. Trials}}$, morado), los ensayos aciertos de la categoría “alto” ($I_{\text{Attrib-High Cat. Trials}}$, morado claro), y todos los ensayos aciertos y errores ($I_{\text{Attrib-All Trials}}$, morado oscuro). Todos los detalles adicionales siguen lo indicado para la **Figura 3.19**.

La información de atributo, calculado de 3 maneras distintas, revela que la población de neuronas individuales no permite decodificar el atributo (**Figura 3.26**). Aunque sí existe una población inferior que podría distinguir entre los atributos, este resultado no es fijo a lo largo de la tarea, y varía de manera arbitraria entre las 3 distintas comparaciones. Las comparaciones categóricas ($I_{\text{Attrib-Low Cat. Trials}}$, $I_{\text{Attrib-High Cat. Trials}}$) regresan alguna población que se puede usar para decodificar

el atributo de la población registrada, aunque este resultado podría ocurrir de puro azar. Cuando tenemos mayor fuerza estadística (por ejemplo, en el caso de $I_{\text{Attrib-All Trials}}$), que se debe a una n mucho mayor, vemos que estas poblaciones inferiores y espurias desaparecen. Dicho de otra manera, la comparación categórica que detecta información del atributo es un correlato negligible, dado que todos los ensayos no revelan la misma relación. Después de haber considerado si las neuronas individuales comparten codificación de atributos para los sets de rango corto (SFR/SAR), podemos observar en las siguientes figuras que las dinámicas resultan idénticas cuando consideramos los sets de rango largo (LFR/LAR: **Figura 3.27**, **Figura 3.28**).

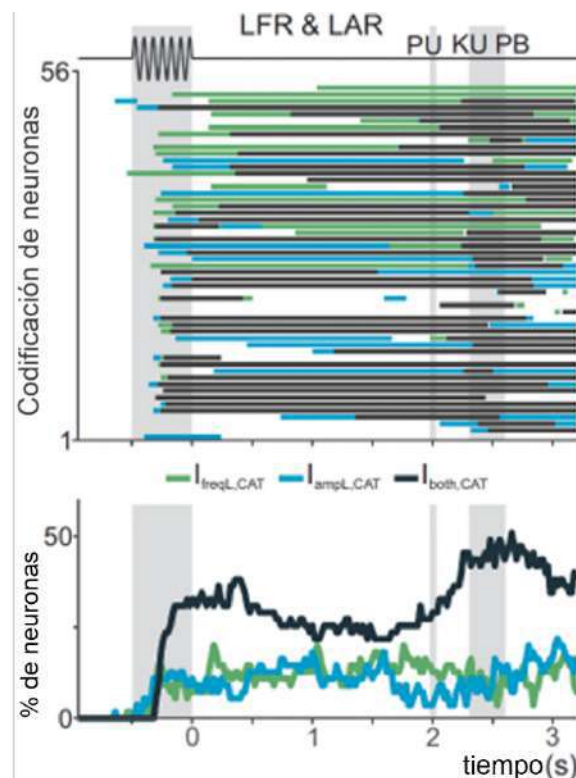


Figura 3.27. Codificación de los atributos independientemente y juntos para los sets de rango largo. Todas las neuronas registradas en los sets LFR/LAR fueron consideradas en esta figura. La gráfica superior marca todos los puntos en tiempo donde hay codificación significativa de frecuencia ($I_{\text{freq,CAT}}$, verde), amplitud ($I_{\text{amp,CAT}}$, azul), o ambos ($I_{\text{both,CAT}}$, gris oscuro). El eje vertical cuenta el número de cada neurona individual. El esquema encima de la gráfica demuestra los momentos donde ocurren los eventos relevantes a la tarea. Las neuronas se encuentran ordenadas por la cantidad de codificación $I_{\text{freq,CAT}}$, luego por la cantidad de codificación $I_{\text{both,CAT}}$, y finalmente por la cantidad de codificación $I_{\text{amp,CAT}}$ invertida. En la gráfica inferior, se puede ver la proporción de la población de neuronas registradas en la DPC con codificación de los atributos independientes, o de codificación de ambos atributos en los mismos puntos en tiempo.

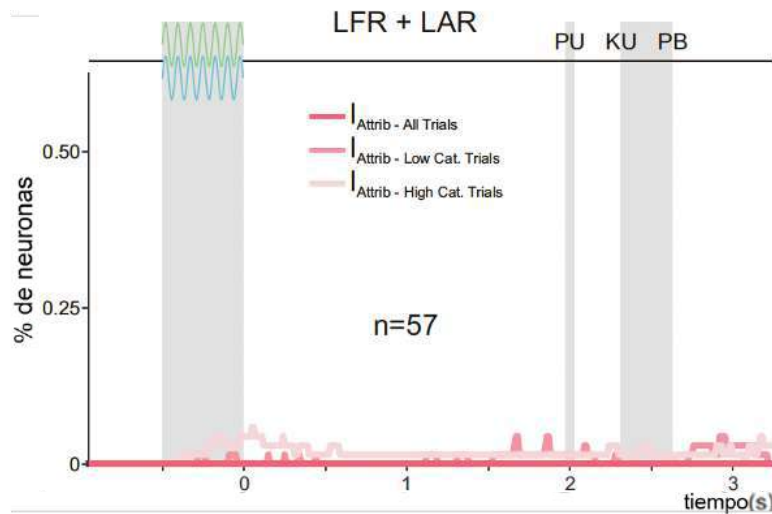


Figura 3.28. Codificación del atributo en sets de rango largo. Las neuronas registradas en ambos sets de rango largo (LFR/LAR, $n=57$) fueron utilizadas para averiguar si la información del atributo se pudo decodificar de la actividad de ambos sets considerados juntos. Los estímulos color verde y azul indican que estamos comparando ambos sets al mismo tiempo. Comparamos los ensayos aciertos de la categoría “bajo” ($I_{\text{Attrib-Low Cat. Trials}}$, rosa), los ensayos aciertos de la categoría “alto” ($I_{\text{Attrib-High Cat. Trials}}$, rosa claro), y todos los ensayos aciertos y errores ($I_{\text{Attrib-All Trials}}$, rojo). Todos los detalles adicionales siguen lo indicado para la **Figura 3.19**.

En esta sección, utilizamos las poblaciones registradas juntas en sets de atributos distintos, pero rangos comparables para averiguar si las mismas neuronas se comportan de manera parecida o distinta para atributos distintos. Observamos que las neuronas en la DPC suelen preservar sus dinámicas a través de distintos atributos y rangos. Los resultados sirven como una indicación inicial del comportamiento de la red dentro de la DPC: la red puede estar preservando funcionamiento para ahorrar eficiencia computacional, utilizando cierto grado de generalización que parece ocurrir antes de que la señal llegue a la DPC. Todos los análisis ejecutados hasta este punto fueron calculados para las neuronas individuales, y luego los resultados de toda la población fueron resumidos en la proporción de la población con codificación significativa. Es importante recalcar la fuente de datos para los análisis previos, porque de ahora en adelante pasaremos a utilizar algoritmos que permiten estudiar la población entera como una unidad indivisible.

Capítulo 4. Dinámicas Poblacionales

Los estudios de dinámicas poblacionales representan un avance relativamente reciente en el campo de la neurociencia cognitiva, como en el de la neurociencia computacional. Históricamente, el cerebro fue considerado como un agrupamiento de todas las unidades individuales, las neuronas, donde cada una de estas unidades sirve como un integrador de información propia. Este marco de investigación se originó con la propuesta de la doctrina de la neurona por Santiago Ramón y Cajal, quien recibió el premio Nobel en el año 1906. Muchos años después, este marco fue discutido en términos de los avances contemporáneos (Yuste, 2015), demostrando con evidencia contemporánea que se han encontrado ciertas estructuras funcionales formadas por varias neuronas. Aunque esta perspectiva ayudó a elucidar varios mecanismos esenciales para el funcionamiento del cerebro entero, evidencia reciente contradice la doctrina de las neuronas. La idea fundamental es que aunque sabemos las rutas de varios medios de transporte, no es posible saber cuál sería la combinación de rutas que un individuo va a elegir para llegar a su destino final. Dada esta ambigüedad entre la perspectiva reciente y la doctrina propuesta hace más de 100 años, en los últimos 2 años una nueva doctrina se ha establecido, basada en la integración de muchos estudios previos: la doctrina de la población (Ebitz & Hayden, 2021). Para suplementar el contexto histórico, el resumen de Yuste (2015) sirve como buena referencia. Resumiendo, la unidad mínima y principal es todo el cerebro entero; dicho de otra manera, si consideramos a las neuronas como las unidades básicas del cerebro, no podremos extraer conclusiones de toda la población entera. La doctrina de la población sirve como fundamento esencial para el tipo de análisis que ha comenzado a surgir en el campo de neurociencia computacional; la doctrina poblacional sirve como un marco para estudiar toda la población de neuronas registradas al mismo tiempo. En vez

de caracterizarlas independientemente y luego resumir la significancia que ocurre en la población, tomamos todas las neuronas como observaciones, generando un vector N-dimensional, donde N es igual al número de neuronas. El vector generado existe en un espacio de N dimensiones. Después de generar un vector N-dimensional para cada condición y punto en tiempo, aplicamos métodos de reducción de dimensiones para captar las dinámicas más representativas de toda la población de neuronas. Inicialmente se utilizó un método de reducción de dimensiones lineal, conocido como análisis de componentes principales (PCA; Machens et al., 2005) para estimar cómo la actividad de todas las neuronas se podría resumir con ejes representativos extraídos de la población. Encontraron que la varianza explicada por cada componente disminuía cuando se consideraban más y más componentes (ejes representativos). Dado que se utilizó las neuronas como observaciones, el algoritmo preservó las dinámicas en función del tiempo, permitiendo la proyección sobre los mismos ejes de la actividad de todas las neuronas, condición por condición. Este procedimiento permite entender qué tipo de representaciones existen a lo largo de toda la población. Aunque este método sirve para contestar varios tipos de preguntas, no es lo más útil para nuestros fines; en vez, consideramos métodos desarrollados recientemente que permiten estudiar variables de la tarea mientras que se resume la actividad poblacional.

Un método relacionado con el PCA, conocido como análisis de componentes principales demixado (dPCA; Kobak et al., 2016), fue establecido para relacionar la actividad resumida con las variables particulares de interés. Para entender las señales que se pudieron haber perdido en la heterogeneidad diversa de respuestas, en la población de neuronas distintas registradas en la DPC, se han aplicado métodos de reducción de dimensiones para computar las dinámicas poblacionales relevantes a la tarea (Carnevale et al., 2015; Ebitz & Hayden, 2021; Elsayed et al., 2016; J. Wang et al., 2018). Para aclarar estas dudas, empleamos dPCA para encontrar ejes que maximicen la

cantidad de varianza de la población que se puede explicar, con respecto a parámetros particulares de interés en el estudio de la tarea (Kobak et al., 2016; Rossi-Pool et al., 2017). Para computar los ejes representativos (dPCs), calculamos las matrices de covarianza marginalizada que resumieran la actividad compartida con respecto a cada uno de los parámetros. Estos ejes de decodificación generan dimensiones que encapsulan las dinámicas que ocurren a nivel poblacional, permitiendo un entendimiento del uso de parámetros asociados a la tarea en la red de la DPC. Más que eso, esta metodología facilita la separación de las dinámicas poblacionales de codificación y las señales puramente temporales, donde estas últimas predominan en la cantidad de varianza explicada. Señales puramente temporales se parecen a la dinámica observada para la **Figura 3.18**. Se pueden calcular los dPCs con respecto a diferentes variables o parámetros, y a nosotros nos interesa la categoría o el estímulo principalmente.

De todos los parámetros asociados a la tarea, nos interesan 3 en particular: la categoría, la identidad del estímulo, y la condición independiente, lo cual se puede entender como las dinámicas temporales. Dado que la categoría y los estímulos dependen linealmente uno del otro, estudiar ambos parámetros al mismo tiempo sería redundante, y el no contar con suficientes ensayos erróneos para cada clase, no tuvimos la oportunidad de estudiar la decisión. Aunque nos interesaría estudiar el reporte motor y la decisión de manera divorciada, nuestro diseño experimental no permitió este análisis. Lo que esperamos observar es que las dinámicas categóricas y del estímulo se parezcan mucho entre ellas, si no es que son exactamente iguales, aunque fueron calculadas con respecto a los estímulos o a la categoría de manera independiente.

Para contrastar con los parámetros previos, el parámetro de dinámicas temporales es totalmente independiente de los demás (Kobak et al., 2016). En vez de representar variables relacionadas con la toma de la decisión final, las dinámicas temporales pueden servir para que el sujeto pueda seguir

el orden de los eventos de la tarea. Por ejemplo, después de que el evento “KD” ocurra y el mono se encuentra sujetando la llave inmóvil, si el mono suelta la llave antes del go-cue (“PU”), el ensayo se cancela. Esto sirve como una indicación de parte del mono a los experimentadores que está listo para recibir el estímulo, atendiendo a la tarea. Una vez que el mono sature un nivel de desempeño común, ya no comete el error en el que se tiene que cancelar el ensayo; esto nos puede estar sugiriendo que cierta dinámica que rastrea la estructura temporal de la tarea existe dentro de la DPC, aunque no significa que la señal solamente ocurra en esta área. Para resumir, las dinámicas temporales son igual de necesarias para resolver la tarea, aunque no se encuentran relacionadas con los otros parámetros de interés.

Una vez que extrajimos los ejes representativos relacionados con los parámetros particulares de la tarea, éstos se utilizaron para proyectar la actividad de todas las neuronas, condición por condición. Las proyecciones sirven para visualizar las dinámicas que emergen de cada condición, que informan cómo la red en la DPC procesa la actividad de toda la población para llegar a la toma de decisión. En términos de la VCT, las condiciones se refieren a cada uno de los estímulos, aunque para asegurarnos de que la actividad categórica fuera preservada, también se incluyó cada categoría como condición. Habiendo explicado el procedimiento de la métrica, así como la base de por qué las visualizaciones de la actividad poblacional se puedan interpretar en función del tiempo relacionado con cada parámetro, ahora podemos continuar con el estudio de las dinámicas poblacionales para la población registrada en la DPC para el set SFR. Después, continuaremos la discusión del set SAR, pero ahora con respecto a las dinámicas poblacionales, seguido por los sets LFR y LAR, en ese orden.

4.1. Dinámicas Poblacionales de los Sets Experimentales

Las proyecciones sobre el primer dPC del estímulo (**Figura 4.1**, arriba) para el set SFR nos demuestran una separación marcada y categórica, con actividad relativa balanceada entre las trayectorias de las clases de la categoría “bajo” comparada con las clases de la categoría “alto”, dado los valores parecidos, a pesar de los signos opuestos. La actividad poblacional representa la categoría “alto” con actividad positiva, lo cual significa un aumento en actividad a lo largo de la población, mientras que se representa la categoría “bajo” con actividad negativa y disminución de la actividad poblacional. Después de la latencia intrínseca que se estableció con análisis previos, la representación categórica emerge rápidamente, y se satura en los valores más extremos cerca del final del periodo de estimulación. Lo esencial de estas trayectorias es señalar que la separación categórica se mantiene de manera persistente más allá del periodo de movimiento. Esta observación nos indica que la representación de la decisión es una dinámica de la población que persiste en el periodo inter-ensayo. Más aún, se puede inferir que el mantenimiento de la señal categórica significa que la DPC juega un papel esencial relacionado con la misma señal abstraída y, también, que la información de la decisión sigue existiendo en la red hasta el punto en el tiempo donde se podría usar esta información para retroalimentar la red dentro de la DPC. También es interesante observar cómo las trayectorias tienen un aumento notable durante el periodo de movimiento, pero este incremento se pierde completamente después del periodo de movimiento; el aumento que ocurre puede estar relacionado con la respuesta categórica necesaria para ejecutar el movimiento del reporte físico, aunque esto no se puede asegurar con los datos que tenemos. Cuando proyectamos las dos condiciones de las categorías sobre todas las proyecciones de los estímulos, se asemejan perfectamente, se observa lo sobrepuesto que se encuentran las diferentes proyecciones. Esto es exactamente lo que esperábamos observar, porque las dinámicas sensoriales

relacionadas con el estímulo no comunican información de la identidad de éste, sino que comunican una representación idealmente categórica.

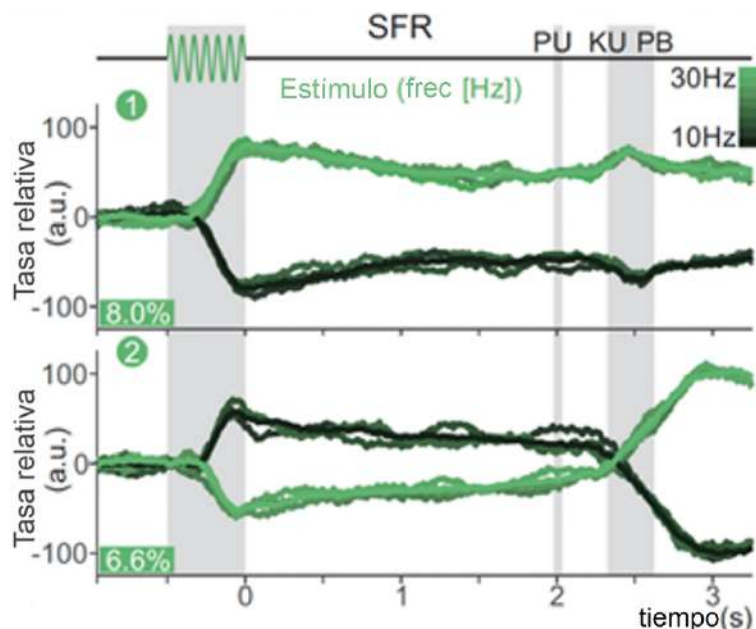


Figura 4.1. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set SFR sobre los primeros 2 dPCs del estímulo. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos verdes marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros verdes indican la cantidad de varianza explicada para cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, variando entre gris oscuro (categoría “bajo”) y verde claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la *Figura 3.19*.

En contraste con lo observado para el primer dPC-estímulo, la representación demostrada por el segundo dPC-estímulo tiene algunas diferencias (**Figura 4.1**, abajo). Aunque la actividad categórica emerge con la misma latencia, no llega a los valores más extremos observados para el primer dPC-estímulo. Además, la representación categórica se invirtió, con la categoría “bajo” representada con actividad positiva y la categoría “alto” representada con actividad negativa. Los valores de las categorías se saturan en el mismo punto de tiempo que lo observado para el primer dPC-estímulo, y la representación categórica se mantiene persistentemente hasta después del go-cue. Al comienzo del periodo de movimiento, cuando se observan incrementos pequeños en el

primer dPC-estímulo, la dinámica en el segundo dPC-estímulo se pierde completamente en la unión de todas las clases, seguido por una inversión de la representación categórica. Esta inversión es un evento importante en las proyecciones sobre dPC-estímulo-2, porque los valores más extremos ocurren después del periodo de movimiento, durante el periodo inter-ensayo. La emergencia de esta representación opuesta a la observada durante el periodo de retraso sirve como buena evidencia de que la red tiene cierto comportamiento relacionado con la retroalimentación del sistema, y el aprendizaje continuo que permite que el mono mantenga su nivel de desempeño mientras que intenta mejorarlo. Más aún, estos 2 periodos distintos podrían ser espacios ortogonales que permiten el aislamiento de funciones de manera temporal (Elsayed et al., 2016; Kaufman et al., 2014; Trautmann et al., 2019). De nuevo en este caso, las proyecciones de las condiciones categóricas se pueden ver sobrepuestas con las trayectorias de los estímulos independientes. Cuando observamos estos 2 componentes de manera separada, las conclusiones que podemos extraer se limitan a las características demostradas por cada componente de manera individual. Si queremos elaborar cómo es que la red de la DPC mantiene una decisión, tenemos la oportunidad de generar un diagrama de fase que nos puede demostrar la evolución de la decisión a lo largo de la tarea. Este diagrama de fase nos permite entender cómo la red representa los estímulos individuales, y cómo esta representación se relaciona con el código categórico de la decisión.

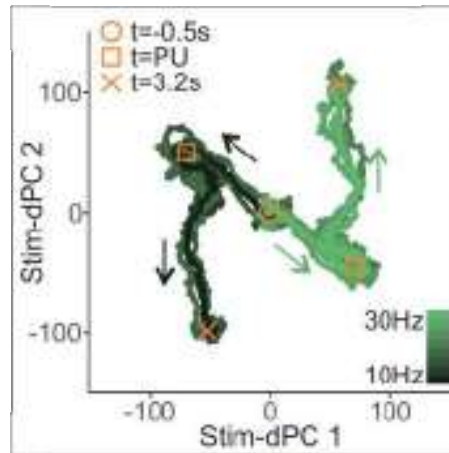


Figura 4.2. Diagrama de fase compuesta de los primeros 2 componentes relacionados con el estímulo para el set SFR. Los valores de ambos ejes marcan la cantidad de tasa relativa. El círculo anaranjado marca el comienzo del periodo de estimulación. El cuadro anaranjado marca el go-cue (“PU”), lo cual ocurre al final del periodo de retraso. Las x anaranjadas representan el final del periodo de la tarea que fue analizada. Se graficaron 8 de las 12 clases para mejorar la visualización. Los colores de las clases varían entre gris oscuro para las clases de la categoría “bajo” y verde claro para las clases de la categoría “alto”, lo cual se encuentra indicado por la leyenda.

El diagrama de fase, compuesto de los primeros 2 componentes principales, nos revela una dinámica que subyace al establecimiento y mantenimiento de la decisión final (**Figura 4.2**). Inicialmente, antes de la llegada del estímulo, no hay manera de distinguir los trazos de las clases independientes. Este fenómeno continúa hasta la llegada del estímulo ($t=-0.5s$) y forma lo que parece ser un nudo. Justo después de la llegada del estímulo, las trayectorias de las clases que corresponden a cada categoría comienzan a separarse. Dado que la separación categórica emerge en el mismo punto en tiempo para los dos componentes, podemos ver cómo las categorías divergen en direcciones perfectamente opuestas una de otra, siguiendo el mismo patrón de separación hasta llegar al próximo evento de interés, el go-cue (indicado por los cuadros naranjados). Después del go-cue, las trayectorias dejan de separarse y comienzan a regresar ligeramente antes de desviar las trayectorias de cada categoría en una nueva dirección con un ángulo de cambio cerca de 90° . La evolución de la dinámica continúa en las nuevas direcciones hasta el final de la tarea; el periodo de interés concluye en las x anaranjadas, y a su vez se establecen rutas características relacionadas con las dos decisiones posibles. Estas dos rutas unen las clases individuales asociadas a cada una

de las categorías, y demuestran como la red puede mantener dos dinámicas de manera intrínsecamente separadas, de tal manera que la ruta de una decisión no permite saltar a la ruta de la decisión opuesta. Este mecanismo sirve como una posible explicación de cómo la decisión se mantuvo dentro de las dinámicas de la red registrada en la DPC, y concuerda con resultados relacionados con el mantenimiento de la decisión o plan motor en otras modalidades sensoriales y tareas cognitivas (Churchland et al., 2012; Rossi-Pool et al., 2017; Wang et al., 2019). Dado que estos ejes representativos se definen sobre pesos de lo relevante que es la actividad de cada neurona para contribuir a cada eje, podemos observar la distribución de todos los pesos para cada componente para extraer algunas conclusiones útiles.

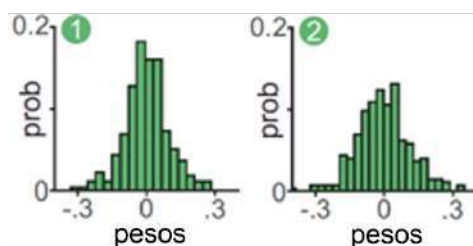


Figura 4.3. Distribuciones de los pesos neuronales para los primeros 2 componentes principales del set SFR. Tomamos los valores de los ejes utilizados en la visualización de la **Figura 4.1** y generamos distribuciones para resumir todos los pesos neuronales. Las distribuciones representan la frecuencia relativa, o probabilidad, de cada valor. La distribución del lado izquierdo corresponde al componente dPC-estímulo-1, mientras que la distribución del lado derecho corresponde al componente dPC-estímulo-2.

Cada eje, o dPC, es un vector de n elementos de pesos para cada neurona, donde n es igual al número de neuronas. En vez de usar los ejes para proyección, generamos distribuciones de los pesos neuronales para darnos una idea de cómo la reducción de dimensiones está tratando a cada neurona individual (**Figura 4.3**). De las distribuciones para ambos de los primeros 2 componentes se puede llegar a una conclusión parecida: ambas distribuciones son unimodal, se parecen a distribuciones gaussianas, y están centradas en 0. Más aún, la cantidad de pesos positivos y negativos esta balanceada. Dado estas distribuciones cuasi-normales, podemos ver que las dinámicas observadas en la **Figura 4.1** y **Figura 4.2** provienen de un balanceo entre

representaciones positivas y negativas, lo cual nos puede indicar que la red dentro de la DPC balancea la representación de las 2 categorías también. Si éste no fuera el caso, se supondría que las distribuciones no deberían ser unimodales, pero eso es solamente bajo la asunción que la métrica de dPCA puede detectar y aislar las representaciones desequilibradas. En el caso de que dPCA no tiene la habilidad de detectar estas diferencias, utilizaremos una métrica de reducción de dimensiones no-lineal para averiguar si esa trata de una característica intrínseca de la red dentro de la DPC, o si es un sesgo relacionado con la métrica que elegimos en primer lugar.

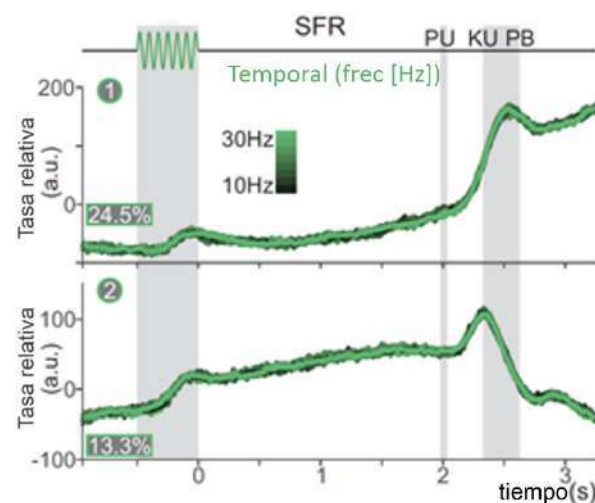


Figura 4.4. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set SFR sobre los primeros 2 dPCs temporales. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos grises con orillas verdes marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros grises con orillas verdes indican la cantidad de varianza explicada por cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, variando entre gris oscuro (categoría “bajo”) y verde claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior de abajo demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la **Figura 3.19**.

Para las neuronas individuales en la **Figura 3.17** y **Figura 3.18**, observamos dinámicas temporales, puras o mezcladas, y discutimos cómo estas dinámicas podían subyacer al mantenimiento de la estructura de la tarea en la red dentro de la DPC. Estas propiedades temporales se pueden observar desde las unidades individuales, pero lo interesante es que cuando combinamos toda la población

junta para ejecutar el análisis de reducción de dimensiones, aislamos dinámicas similares, que pueden servir el mismo propósito para la red completa dentro de la DPC, o más aún, para toda la jerarquía de procesamiento somatosensorial y/o toda la corteza. Las dinámicas temporales, también conocidas como las dinámicas condición-independiente, representan la varianza que ocurre en toda la población que ocurre sin relacionarse a ningún parámetro de interés, y representa la cantidad mayor de la varianza, posiblemente al servir como un mecanismo esencial para resolver la tarea (Rossi-Pool et al., 2019). Aunque hay varios parámetros de interés que se pueden considerar (los parámetros sensoriales, categóricos, decisionales o motores), estos no se puede separar claramente con el diseño particular que elegimos. La decisión, la categoría, el plan motor y los estímulos son variables que dependen uno del otro de manera lineal, entonces las dinámicas que son independientes de las condiciones relacionadas a la tarea deberían de aislar cualquier mecanismo necesario para rastrear el transcurso de cada ensayo, individualmente. Además, si las dinámicas temporales se pueden limitar al reconocimiento de ciertos eventos mientras que se ignora por lo menos uno, esto nos podría indicar si la dinámica temporal solo sirve para el propósito dentro en la DPC, o si también se puede usar de manera más general a lo largo de toda la corteza, dependiendo del evento que no fue reconocido.

Las dinámicas temporales capturadas dentro de los primeros dos componentes principales (dPC-temporal-1 y dPC-temporal-2) siguen la evolución de la tarea cercanamente (**Figura 4.4**). Aunque las dinámicas de los dos componentes parezcan ligeramente distintas en términos cualitativos, comunican el mismo significado y se modulan de la misma manera para cada evento. La diferencia más importante, lo cual proviene de la métrica de dPCA, es el decremento en varianza explicada por el segundo componente comparado con el primero. Sin embargo, las trayectorias de todas las clases para ambas categorías se mantienen unidas a lo largo de toda la tarea, para ambos

componentes. Al comienzo del ensayo, la representación inicia con un nivel de actividad basal bajo, comparado con lo restante de la tarea, para ambos componentes. Esta actividad basal comienza a aumentar ligeramente durante el periodo de estimulación, con la misma latencia intrínseca establecida previamente para la DPC (~200ms). El cambio sigue aumentando hasta el final del periodo de estimulación, donde luego se observa un decremento ligero, seguido por el comienzo de un aumento lineal (“ramping”) que dura durante todo el periodo de retraso. Esta dinámica de “ramping” dura hasta después del go-cue, lo cual podría dar la impresión equivocada que la red en la DPC esté ignorando este evento. Representando una de las únicas diferencias significativas entre los 2 componentes, los trazos de las clases individuales aumentan su tasa de incrementación cerca del go-cue para el dPC-temporal-1 (**Figura 4.4**, arriba), mientras que los trazos para el dPC-temporal-2 forman una meseta (**Figura 4.4**, abajo). Después del go-cue, las trayectorias para ambos componentes comienzan a aumentar de nuevo, revelando la segunda diferencia, lo cual también sirve como la diferencia más importante en términos cuantitativos y cualitativos.

El aumento en actividad para el primer componente (dPC-temporal-1, **Figura 4.4**, arriba) sigue hasta llegar al punto de mayor saturación cerca del final del periodo de movimiento, seguido por un decremento ligero, y terminando el periodo de la tarea con regresar al nivel de mayor saturación observado al final del periodo de movimiento. En contraste, la actividad del segundo componente aumenta hasta saturarse en el valor de actividad máximo al comienzo del periodo de movimiento (dPC-temporal-2, **Figura 4.4**, abajo). Esta saturación disminuye a lo largo del periodo de movimiento, y sigue decayendo hasta el final del periodo de toda la tarea. La diferencia más importante entre los 2 componentes es la distinción en como responden al periodo de movimiento: el primer componente marca el final del periodo de movimiento con su actividad máxima, mientras

que el segundo componente marca el comienzo del periodo de movimiento con su actividad máxima. Esta divergencia entre los 2 componentes puede estar indicando un mecanismo central a la DPC que aísla el momento de movimiento de manera dedicada, aunque no se puede saber si esto es el caso por cuestión del reporte motor o por cuestión de la decisión en sí. Ahora que sabemos cómo las dinámicas poblacionales se comportan para el set SFR, pasamos a considerar como se comporta la red para el set SAR.

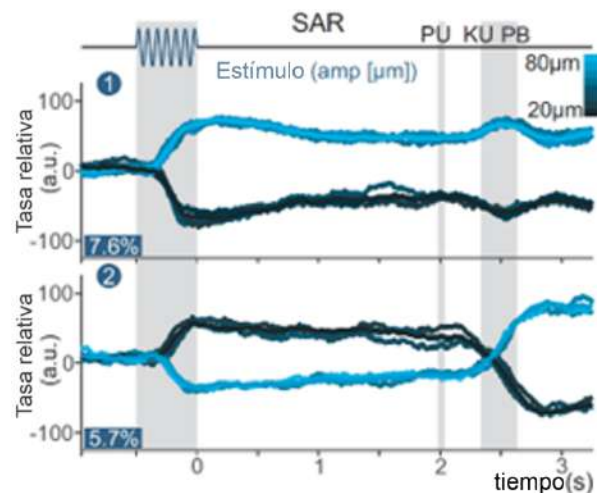


Figura 4.5. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set SAR sobre los primeros 2 dPCs del estímulo. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos azules marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros azules indican la cantidad de varianza explicada para cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, variando entre gris oscuro (categoría “bajo”) y azul claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la **Figura 3.19**.

Al observar las dinámicas relacionadas con el estímulo para el set SAR, podemos identificar muchas similitudes con lo observado para el set SFR. Para el primer componente principal derivado de los datos registrados durante el set SAR, dPC-estímulo-1, las características esenciales del dPC- estímulo-1 derivado del set SFR se mantuvieron casi perfectamente (**Figura 4.5**). Con la misma latencia constante, la categoría “alto” se representa con actividad positiva, mientras que la

categoría “bajo” se representa con actividad negativa, y ambas representaciones emergen durante el periodo de estimulación. Finalmente, cabe mencionar que el componente dPC-estímulo-1 de SFR captura una varianza de 8.0% (**Figura 4.2**), lo cual es muy cercano a 7.6% de varianza capturada por el dPC-estímulo-1 de SAR. Estos resultados sugieren que la dinámica principal asociada a la identidad del estímulo es igual para ambos atributos comparando el rango corto.

Considerando la comparación del dPC-estímulo-2 entre los sets SFR y SAR, encontramos que la mayoría de las dinámicas observables se han preservado. Las dinámicas categóricas emergen durante el periodo de estimulación, pero ahora la categoría “bajo” se representa positivamente, mientras que la categoría “alto” se representa negativamente (**Figura 4.5**). La representación persistente dura hasta después del go-cue, pero durante el periodo de movimiento, la representación categórica se invierte, ahora representando la categoría “alto” con actividad positiva. Todas las características mencionadas se mantienen en el dPC-estímulo-2 para los rangos cortos de ambos atributos (SFR/SAR), sugiriendo de nuevo que las dinámicas se preservan para atributos distintos. Esta representación inversa puede relacionarse con la retroalimentación de la red. De esta manera, podemos inferir que la DPC juega un papel importante en la decisión, porque se requiere información de la decisión y de la llegada de recompensa para poder retroalimentar de manera eficiente y beneficioso el comportamiento general del sujeto. Con estas conclusiones, podemos pasar a estudiar el diagrama de fase y de esta manera entender si las trayectorias que definen avenidas aisladas decisionales se mantienen de forma parecida o distinta.

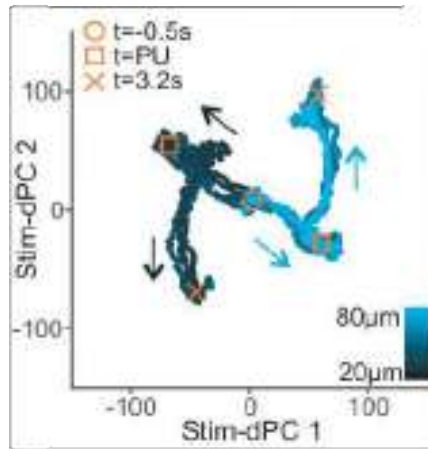


Figura 4.6. Diagrama de fase compuesta de los primeros 2 componentes relacionados con el estímulo para el set SAR. Los valores de ambos ejes marcan la cantidad de tasa relativa. El círculo anaranjado marca el comienzo del periodo de estimulación. El cuadro anaranjado marca el go-cue (“PU”), lo cual ocurre al final del periodo de retraso. Las x anaranjadas representan el final del periodo de la tarea que fue analizada. Se graficaron 8 de las 12 clases para mejorar la visualización. Los colores de las clases varían entre gris oscuro para las clases de la categoría “bajo” y azul claro para las clases de la categoría “alto”, lo cual se encuentra indicado por la leyenda.

En el diagrama de fase, generado a través de la combinación de dPC-estímulo-1 y dPC-estímulo-2 extraídos de la población registrada para el set SAR (**Figura 4.6**), es muy similar al diagrama de fase observado para el set SFR (**Figura 4.2**). Las trayectorias de todas las clases comienzan unidas e inseparables antes de la llegada del estímulo; después de 200ms las clases divergen según la categoría. Las clases se separan con un ángulo muy cercano de 180° y producen las avenidas de decisión iniciales, seguido por un cambio en dirección de 90°. Este mismo cambio preserva el ángulo entre las avenidas decisionales en 180°. Para recalcar el significado de estos resultados, las avenidas decisionales sugieren un mecanismo para mantener decisiones opuestas, lo cual evita la posibilidad de inversión de la decisión por variedad espuria. Una vez que identificamos dinámicas cualitativamente similares, continuamos investigando si se pueden aislar estas representaciones categóricas con el método de reducción de dimensiones lineal, dPCA.

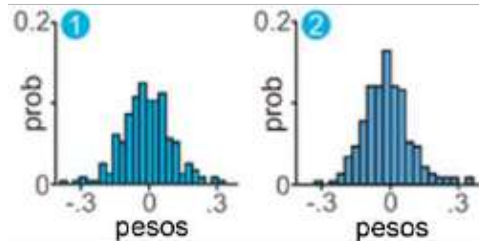


Figura 4.7. *Distribuciones de los pesos neuronales para los primeros 2 componentes principales del set SAR.* Tomamos los valores de los ejes utilizados en la visualización de la **Figura 4.1** y generamos distribuciones para resumir todos los pesos neuronales. Las distribuciones representan la frecuencia relativa, o probabilidad, de cada valor. La distribución del lado izquierdo corresponde al componente dPC-estímulo-1, mientras que la distribución del lado derecho corresponde al componente dPC-estímulo-2.

En la **Figura 4.7**, podemos observar las distribuciones para los pesos neuronales del dPC-estímulo-1 (izquierda) y del dPC-estímulo-2 (derecha). De nuevo, mostramos distribuciones cuasi-normales, centradas en 0 y balanceadas en términos de los pesos negativos y positivos. De este resultado podemos reforzar la conclusión de que, el método de dPCA no puede separar subpoblaciones funcionales de la actividad marginalizada. Si todas las representaciones relevantes observadas en la DPC se encuentran distribuidas en toda la población registrada para cada set, esto nos sugiere que no hay subgrupos con comportamientos distintos y discretos, sino que la población combina regímenes de actividad distintas en un continuo de mezcla de grados variados. Se sabe, con base en los resultados presentados previamente, que uno de los regímenes principales de actividad es categórico, y se puede relacionar cercanamente con la decisión final del mono. El otro régimen principal, el cual discutimos para el set SFR, son las dinámicas temporales que permiten seguir la estructura temporal de la tarea. Ahora vamos a considerar cómo salieron las dinámicas temporales para el set SAR.

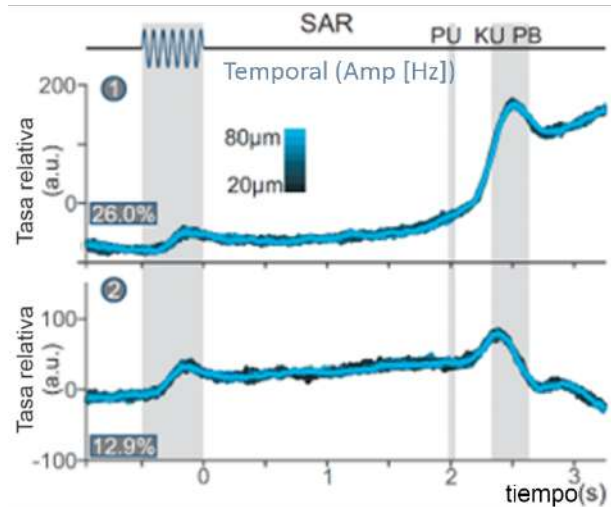


Figura 4.8. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set SAR sobre los primeros 2 dPCs temporales. El esquema de la tarea se encuentra encima de la figura, el cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos grises con orillas azules marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros grises con orillas azules indican la cantidad de varianza explicada para cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de la tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan la tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, que varían entre gris oscuro (categoría “bajo”) y azul claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la *Figura 3.19*.

Las dinámicas temporales registradas para el set SAR en la DPC se parecen mucho a las dinámicas temporales registradas para el set SFR, con modulación paralela entre las trayectorias de todas las clases. Para ambos ejes representativos (dPC-temporal-1 y dPC-temporal-2), las dinámicas comienzan con un nivel de actividad basal que aumenta inicialmente durante el periodo de estimulación, con la misma latencia característica de la DPC, indicando el punto en tiempo donde la decisión emerge inicialmente (**Figura 4.8**). Hay cierta divergencia ligera después del go-cue, justo como lo observado para el set SFR también. Los resultados de las dinámicas temporales observadas para el set SAR se asemejan cercanamente con los resultados para el set SFR. Esto significa que la estructura temporal de la tarea no varió, lo cual fue esperable, y que en el mismo mecanismo temporal subyace el desempeño del mono para la tarea VCT, sin importar el atributo físico.

Ahora que hemos encontrado rasgos esencialmente idénticos para los sets de rango corto (SFR/SAR), tenemos que considerar si estos mismos resultados siguen siendo el caso para la comparación entre las dinámicas poblacionales registradas para los sets de rango largo. La única distinción que vale la pena mencionar es la diferencia en los tamaños de poblaciones registradas para los sets de rango cortos, comparado con los sets de rango largo. En el artículo donde se presentó el método de dPCA inicialmente (Kobak et al., 2016), se menciona que la cantidad de neuronas mínimas para revelar dinámicas constantes es 100 neuronas. Dado que tenemos menos de 100 neuronas registradas para cada uno de los sets de rango largo, podemos esperar que los resultados sean más ruidosos en términos cualitativos. Sin embargo, veremos que las mismas conclusiones se mantienen relevantes sin importar el rango y, tampoco, que la población es mucho menor. Primero vamos a comparar los resultados obtenidos para los sets de frecuencia, incluyendo los dos regímenes de actividad principales (categórico y temporal), seguido por la comparación de los sets registrados para el atributo de amplitud.

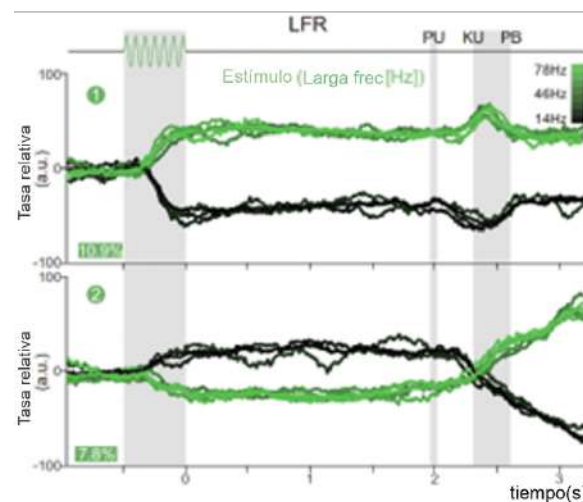


Figura 4.9. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set LFR sobre los primeros 2 dPCs del estímulo. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos verdes marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros verdes indican la cantidad de varianza explicada para cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de la tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados,

y que varían entre gris oscuro (categoría “bajo”) y verde claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la *Figura 3.19*.

Las dinámicas relacionadas a la identidad del estímulo se encuentran menos marcadas a lo largo de toda la tarea para el set LFR, comparado con las representaciones observadas para el set SFR, en ambos componentes principales (dPC-estímulo-1 y dPC-estímulo-2; **Figura 4.9**). Aunque los valores son ligeramente menores en todos los momentos de la tarea, las características cualitativas no han cambiado. Además, como se había mencionado antes, las neuronas registradas para el set LFR fueron mejor cuidadas en general que las neuronas registradas para el set SFR. Esto se puede inferir del aumento en varianza explicada por cada uno de los dos componentes principales cuando comparamos el eje dPC-estímulo-1 entre los sets LFR y SFR (LFR: 10.9%, SFR: 8.0%), tanto como la comparación de los ejes dPC-estímulo-2 (LFR: 7.8%, SFR: 6.6%). Como esperábamos, las representaciones son más ruidosas, donde las trayectorias de las clases individuales no se apegan perfectamente a la separación categórica. Sin embargo, se puede observar la separación categórica relacionado a la decisión todavía, sugiriendo mecanismos subyacentes comunes. Para el dPC-estímulo-1 derivado de la población registrada para el set LFR, la evolución es igual a lo observado para el set SFR. Lo mismo aplica para el segundo componente, dPC-estímulo-2. Las mismas observaciones que se obtuvieron para el set SFR, tanto como para el set SAR. Esto sirve como una evidencia inicial que el rango no afecta el comportamiento de toda la red dentro de la DPC. Seguimos con la caracterización de la actividad registrada durante el set LFR con observar el diagrama de fase que se generó con los primeros dos componentes principales asociados a la identidad del estímulo.

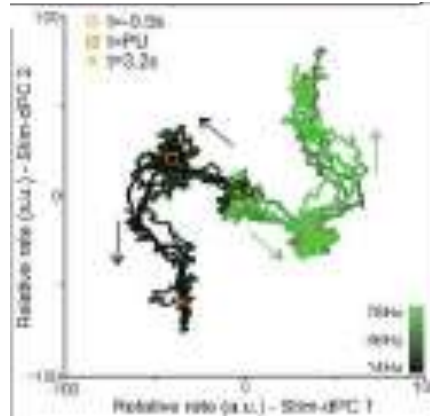


Figura 4.10. Diagrama de fase compuesta de los primeros 2 componentes relacionados con el estímulo para el set LFR. Los valores de ambos ejes marcan la cantidad de tasa relativa. El círculo anaranjado marca el comienzo del periodo de estimulación. El cuadro anaranjado marca el go-cue (“PU”), lo cual ocurre al final del periodo de retraso. Las x anaranjadas representan el final del periodo de la tarea que fue analizada. Se graficaron 8 de las 10 clases para mejorar la visualización. Los colores de las clases varían entre gris oscuro para las clases de la categoría “bajo” y verde claro para las clases de la categoría “alto”, lo cual se encuentra indicado por la leyenda.

El mismo patrón de respuesta se puede observar claramente: todas las trayectorias aparecen en un nudo inseparable al comienzo de la tarea, lo cual continua hasta poquito después de la llegada del estímulo (latencia de respuesta: $\sim 200\text{ms}$), seguido por una separación de las trayectorias dependiendo de la categoría asociada a cada clase (**Figura 4.10**). Este fenómeno puede servir como un mecanismo que aísla las dinámicas decisionales de las dinámicas motoras. Por otro lado, este mismo mecanismo podría servir para distinguir las señales relevantes a la decisión de las señales que participan en la retroalimentación de la red en la DPC. Dado los resultados que hemos observado previamente, nos permite concluir que esta ortogonalidad puede facilitar el aislamiento de representaciones que podrían estar en conflicto; se tendría que hacer estudios adicionales para poder resolver la duda de si la actividad es puramente motora, puramente decisional, o alguna combinación de las dos opciones.

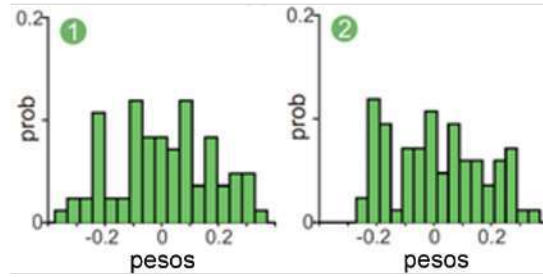


Figura 4.11. Distribuciones de los pesos neuronales para los primeros 2 componentes principales del set LFR. Tomamos los valores de los ejes utilizados en la visualización de la **Figura 4.1** y generamos distribuciones para resumir todos los pesos neuronales. Las distribuciones representan la frecuencia relativa, o probabilidad, de cada valor. La distribución del lado izquierdo corresponde al componente dPC-estímulo-1, mientras que la distribución del lado derecho corresponde al componente dPC-estímulo-2.

Observando las distribuciones de los pesos neuronales asociadas a los primeros dos componentes relacionados a la identidad del estímulo (**Figura 4.11**), podemos identificar ciertas diferencias marcadas comparado con las distribuciones de los componentes para el set SFR. En ambos casos (dPC-estímulo-1, izquierda; dPC-estímulo-2, derecha), las distribuciones se asemejan menos a distribuciones gaussianas. Este fenómeno se puede explicar por la diferencia en las neuronas que se pudieron registrar secuencialmente para más de 1 set experimental. Sin embargo, esta divergencia de la distribución normal no cambia el resultado más importante: la población de neuronas registradas durante el set LFR todavía balancean pesos positivos y negativos con poblaciones parecidas. Esto también se puede entender como un balanceo de representaciones categóricas a lo largo de la población, sugiriendo que no existen subpoblaciones funcionales y discretas. Para finalizar nuestro estudio de las dinámicas poblacionales para el set LFR, tenemos que considerar si las dinámicas temporales pueden estar cumpliendo con el mismo mecanismo que identificamos para los sets SFR y SAR.

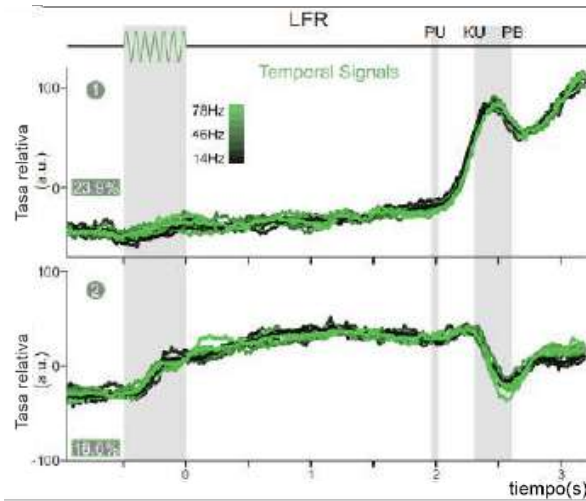


Figura 4.12. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set LFR sobre los primeros 2 dPCs temporales. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos grises con orillas verdes marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros grises con orillas verdes indican la cantidad de varianza explicada por cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, y que varían entre gris oscuro (categoría “bajo”) y verde claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la **Figura 3.19**.

Dado nuestra suposición de que la DPC preserva su funcionamiento sin importar el rango o atributo del set experimental, esperaríamos que las dinámicas temporales demostraran un mecanismo parecido o idéntico al observado para los sets SFR y SAR. La métrica de dPCA produjo dos componentes principales asociados a las dinámicas temporales esencialmente idénticas a las observadas para el set SFR (**Figura 4.12**). De esta manera, el comportamiento temporal de la red en la DPC registrada durante el set LFR se puede entender como una pieza que contribuye al mismo mecanismo porque, aunque parezcan distintas, las dinámicas temporales sirven para cumplir el mismo propósito: marcan los eventos relevantes de la tarea con modulaciones comparables, en términos de su magnitud. Este resultado confirma la suposición de que los mismos mecanismos para resolver la tarea se pueden generalizar más allá del set experimental, el atributo,

y el rango presentado. Ahora tendremos que finalizar nuestro estudio de las dinámicas poblacionales extraídas de los sets experimentales individuales con el set LAR.

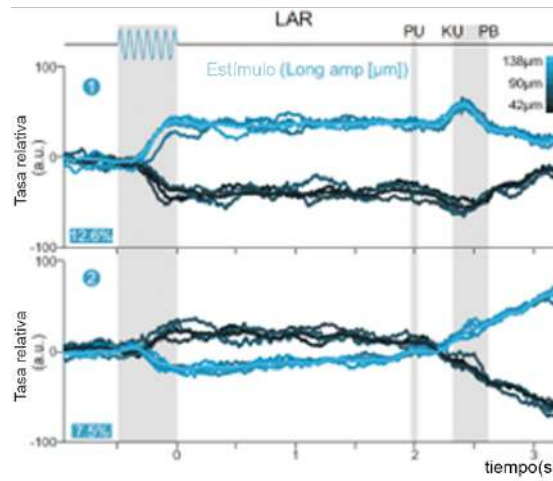


Figura 4.13. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set LAR sobre los primeros 2 dPCs del estímulo. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes. Los círculos azules marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros azules indican la cantidad de varianza explicada por cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, y que varían entre gris oscuro (categoría “bajo”) y azul claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la **Figura 3.19**.

En ambos ejes representativos del set LAR asociados a la identidad del estímulo (dPC-estímulo-1 y dPC-estímulo-2) podemos observar las mismas separaciones categóricas que emergen con la misma latencia intrínseca de la red en la DPC (**Figura 4.13**). Las propiedades que hemos descrito para los primeros dos componentes asociados a la identidad del estímulo son idénticas para los 4 sets experimentales. La diferencia en el tratamiento de las neuronas individuales no llega a afectar las dinámicas subyacentes, y tampoco sesga los resultados para los sets de rango largo. Dado esta lógica, podemos concluir que el sesgo en la atención aplicada a las neuronas individuales no afecta el comportamiento de la red, ni afecta las conclusiones que se pueden extraer al respecto.

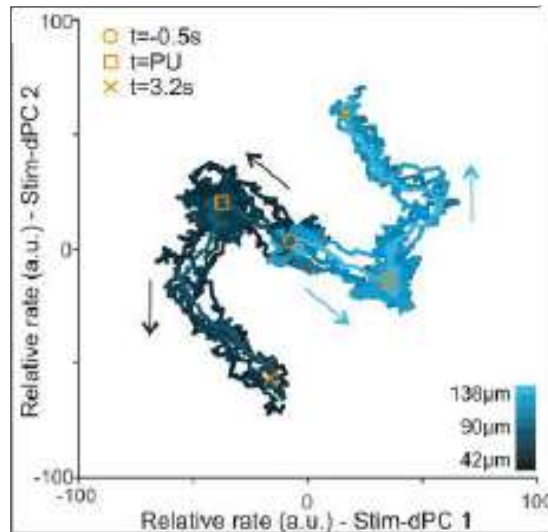


Figura 4.14. Diagrama de fase compuesta de los primeros 2 componentes relacionados con el estímulo para el set LAR. Los valores de ambos ejes marcan la cantidad de tasa relativa. El círculo anaranjado marca el comienzo del periodo de estimulación. El cuadro anaranjado marca el go-cue (“PU”), lo cual ocurre al final del periodo de retraso. Las x anaranjadas representan el final del periodo de la tarea que fue analizada. Se graficaron 8 de las 12 clases para mejorar la visualización. Los colores de las clases varían entre gris oscuro para las clases de la categoría “bajo” y azul claro para las clases de la categoría “alto”, lo cual se encuentra indicado por la leyenda.

La combinación de los primeros dos componentes principales asociados a la identidad del estímulo nos permite generar un diagrama de fase que demuestra la evolución de la decisión a lo largo del periodo de la tarea (**Figura 4.14**). Lo más importante de estos resultados es la manera en la cual siguen separándose las clases de cada categoría: aunque la respuesta física para reportar la decisión final requiere movimientos que son altamente similares (Diseño de Sets), las avenidas decisionales no demuestran ninguna convergencia que corresponda al periodo de movimiento. Esto nos está sugiriendo nuevamente que la actividad registrada en la DPC se encuentra relacionada exclusivamente con la decisión, y en realidad no comunica ninguna señal que se puede asociar al movimiento como tal.

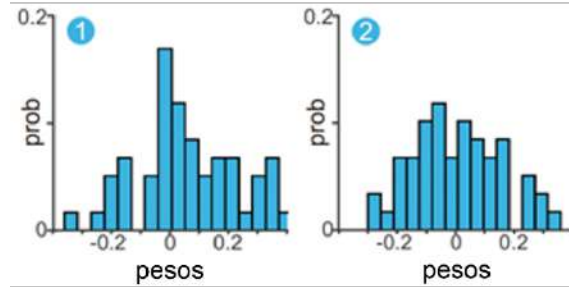


Figura 4.15. *Distribuciones de los pesos neuronales para los primeros 2 componentes principales del set LAR.* Tomamos los valores de los ejes utilizados en la visualización de la **Figura 4.1** y generamos distribuciones para resumir todos los pesos neuronales. Las distribuciones representan la frecuencia relativa, o probabilidad, de cada valor. La distribución del lado izquierdo corresponde al componente dPC-estímulo-1, mientras que la distribución del lado derecho corresponde al componente dPC-estímulo-2.

Como fue observado para el set LFR, las distribuciones de los pesos neuronales definidas por el dPC-estímulo-1 (**Figura 4.15**, izquierda) y el dPC-estímulo-2 (**Figura 4.15**, derecha) revelan cierta inconsistencia cuando se comparan con las distribuciones obtenidas para los sets SFR y SAR. La diferencia principal proviene de la discontinuidad que se observa en las distribuciones (**Figura 4.15**), lo cual entra en conflicto con la idea de que las distribuciones se deberían de asemejar a una distribución gaussiana. Sin embargo, las discontinuidades no impiden la conclusión más esencial: la actividad registrada durante el set LAR balancea las representaciones positivas y negativas, indicando que las mismas representaciones se encuentran distribuidas a lo largo de la población, solo que existen casos con representaciones más fuertes o débiles cuando se comparan entre sí.

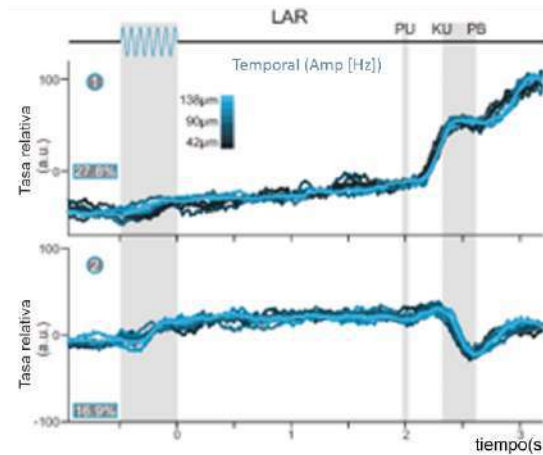


Figura 4.16. Proyección de la actividad poblacional registrada para el set LAR sobre los primeros 2 dPCs temporales. La esquemática de la tarea se encuentra encima de la figura, lo cual marca todos los eventos relevantes.

Los círculos grises con orillas azules marcan el número del dPC utilizado, y los cuadros grises con orillas azules indican la cantidad de varianza explicada por cada componente. Las proyecciones devuelven valores normalizados de tasa, por lo cual se indica como tasa relativa (“Relative Rate”). Esto contrasta con las figuras previas que utilizan tasa. La gráfica superior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el primer componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados, que varían entre gris oscuro (categoría “bajo”) y azul claro (categoría “alto”), de acuerdo con la leyenda en la esquina superior derecha. La gráfica inferior demuestra las proyecciones de la actividad poblacional sobre el segundo componente para cada uno de los 8 estímulos visualizados. Los rectángulos grises siguen el mismo esquema de la **Figura 3.19**.

Finalmente, podemos observar que las dinámicas temporales extraídas del set LAR preservan las propiedades principales de los 4 sets experimentales; también preservan la inconsistencia que se vio para el set LFR en turno, al indicar que esta inconsistencia proviene de las particularidades de las poblaciones registradas para los sets de rango largo. Una modulación pequeña y positiva ocurre después de la llegada del estímulo, más la latencia de respuesta, para ambos dPC-temporal-1 (**Figura 4.16**, arriba) y dPC-temporal-2 (**Figura 4.16**, abajo). Siguiendo la modulación durante el periodo de estimulación, la actividad aumenta ligeramente durante todo el periodo de retraso hasta después del go-cue, donde el primer componente llega a un valor máximo local al comienzo del periodo de movimiento, y el segundo componente llega a un valor máximo global. El primer componente temporal se parece perfectamente a la dinámica observada para los sets SFR y SAR, mientras que el segundo componente se parece a lo observado para el set LFR. Sin embargo, la

diferencia cualitativa no influye el mecanismo subyacente, porque ambas formas de respuesta se pueden usar por el mismo propósito. Con estos resultados, sabemos que el comportamiento general para el set LAR es parecido al comportamiento para los otros 3 sets experimentales.

Las dinámicas poblacionales registradas para los 4 sets experimentales se pueden resumir con las características comunes que suelen compartir. Los componentes generados por la métrica dPCA asociados a la identidad del estímulo siempre demuestran 2 representaciones categóricas, y durante el periodo de retraso, opuestas. Esto nos indica que existen representaciones independientes de cada categoría a lo largo de toda la población. Cuando combinamos esto con las distribuciones de

los pesos neuronales, podemos inferir que las representaciones de cada categoría se encuentran relativamente balanceadas, de tal manera que no se puede identificar una categoría dominante en la red dentro de la DPC. Más aún, la inversión categórica que ocurre para el dPC-estímulo-2 de cada set experimental puede servir como un mecanismo de aislamiento de la decisión necesaria, previo al periodo de movimiento de la señal, relacionado con la retroalimentación de la red. Cuando generamos espacios 2-dimensionales, utilizando dPC-estímulo-1 y dPC-estímulo-2, podemos observar una división categórica que emerge durante el periodo de estimulación, y se vuelve más marcada en cada momento, a su vez se mantiene durante toda la tarea. Las clases asociadas a cada categoría siempre evolucionan juntas, y cuanto más tiempo ha pasado en cada ensayo, más difícil se vuelve tratar de cambiar de decisión. Esencialmente, en todos los momentos de la tarea, las trayectorias asociadas a cada categoría siempre evolucionan en direcciones opuestas, definiendo la manera en la cual la DPC puede mantener cualquier decisión sin ambigüedad.

Para poder resolver la tarea con un desempeño satisfactorio, utilizando cada uno de los 4 sets experimentales, el mono necesita entender 2 partes de información: primero, cómo categorizar el estímulo con respecto al atributo y rango dado por el set experimental, y segundo, saber cuándo reportar su decisión. Los componentes principales asociados con la identidad del estímulo ilustran cómo la red dentro de la DPC mantiene la decisión, sin importar cual decisión en particular. Por otro lado, las dinámicas temporales pueden servir como la segunda parte de información necesaria: el mono tiene que esperar para la llegada del estímulo y todo el periodo de retraso que le sigue, antes de que pueda reportar su decisión final, porque cualquier intento antes del go-cue resulta en la cancelación del ensayo completo. De esta manera, las dinámicas que pueden indicar los eventos relevantes y esenciales para resolver la tarea son igual de importantes que las dinámicas que preservan la decisión. Aunque diferencias ligeras se pueden observar entre los sets

experimentales, todas las dinámicas pueden cumplir con el propósito de indicar cuando el sujeto puede reportar su decisión y recibir recompensa por una respuesta acierto. En resumen, la red dentro de la DPC tiene toda la información necesaria para resolver la tarea, una vez que se haya trabajado la señal sensorial inicial, y esta información sea consistente a través de los sets experimentales. En total, los resultados nos indican que la actividad dentro de la DPC comunica las mismas representaciones sin importar el atributo o rango. Para poder estudiar este fenómeno en más detalle, tomamos las poblaciones que fueron registradas en más de 1 atributo y usamos la métrica de dPCA para proyectar la actividad de un atributo sobre los ejes del otro. Este procedimiento nos permitirá observar si existen discrepancias entre el comportamiento de las neuronas para cada atributo, dado que son exactamente las mismas neuronas registradas para cada set. Esperamos observar una congruencia en el comportamiento de cada neurona individual, de tal

manera que las poblaciones suelen producir las mismas representaciones, aunque se utilicen ejes de una fuente distinta.

4.2. Dinámicas Poblacionales entre Atributos en Rangos Parecidos

Sabemos que la red dentro de la DPC representa categorías de distintos atributos y rangos con mecanismos similares, y que las representaciones que ocurren para cada set experimental se comparten entre sí. También hemos visto que las mismas neuronas suelen codificar ambos atributos en al menos un momento de la tarea, y la mayoría de las neuronas codifican ambos atributos en cualquier momento de la tarea. Lo que nos falta entender es si una neurona mantiene exactamente el mismo comportamiento para atributos distintos, y para poder abordar esta pregunta, primero tomamos la población de neuronas que fueron registradas en común para los sets SFR y SAR. Sobre esta población reducida, calculamos los ejes representativos temporales y asociados a la identidad del estímulo con la actividad registrada durante el set SFR, y luego proyectamos la actividad registrada durante el set SAR sobre esos mismos ejes. Esto nos permite entender si la actividad resumida de una población sirve para explicar el comportamiento de la otra población, y viceversa. Cuando ejecutamos las cruz-proyecciones para el mismo atributo en 2 rangos distintos, los resultados son tan parecidos a lo que se va a presentar que omitimos esas figuras para mantener cierta brevedad.

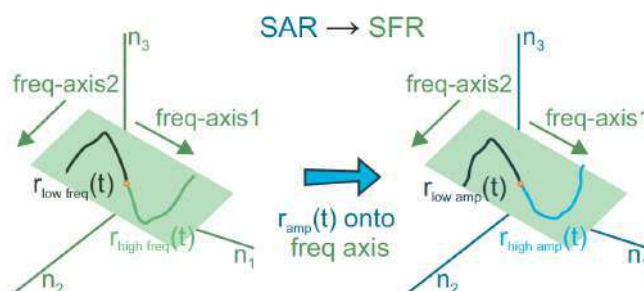


Figura 4.17. Esquemática de la cruz-proyección de SAR sobre ejes de SFR. La figura del lado izquierdo demuestra cómo un espacio N-dimensional, donde N es el número de neuronas, se reduce a un espacio de baja dimensionalidad (en el ejemplo, $N=3$ se redujo a un plano, lo cual tiene una dimensionalidad de 2), sirviendo como un ejemplo visual

del cómputo que ejecuta la métrica dPCA. Usamos los ejes representativos extraídos de la población registrada para el set SFR, y proyectamos la actividad registrada para el set SAR sobre esos mismos ejes, visualizado con la figura del lado derecho. El color de la flecha indica el atributo a proyectar, y se dirige a la gráfica que demuestra la proyección de un set sobre los ejes del otro.

Para explicar mejor el procedimiento de la cruz-proyección entre los sets SFR y SAR, tenemos un ejemplo visual del proceso (**Figura 4.17**). Iniciamos con identificar una población común, donde todas las neuronas fueron registradas en los sets SFR y SAR ($n=158$), para poder generar ejes representativos que se puedan usar para proyectar la actividad del set que no se utilizó para establecer los ejes. Seguimos con el cómputo de los ejes con dPCA del set SFR, lo cual reduce el espacio de alta dimensionalidad a la menor cantidad de ejes representativos que pueden resumir la mayoría de la actividad. Una vez que estos ejes se hayan obtenido para el set SFR, tomamos la actividad del set SAR y lo proyectamos sobre esos mismos ejes, para averiguar si los mecanismos se encuentran preservados cuando la fuente de los ejes es distinta de la actividad proyectada sobre el mismo. Tomaremos las dinámicas asociadas a la identidad del estímulo y las temporales en consideración, en ese orden respectivamente.

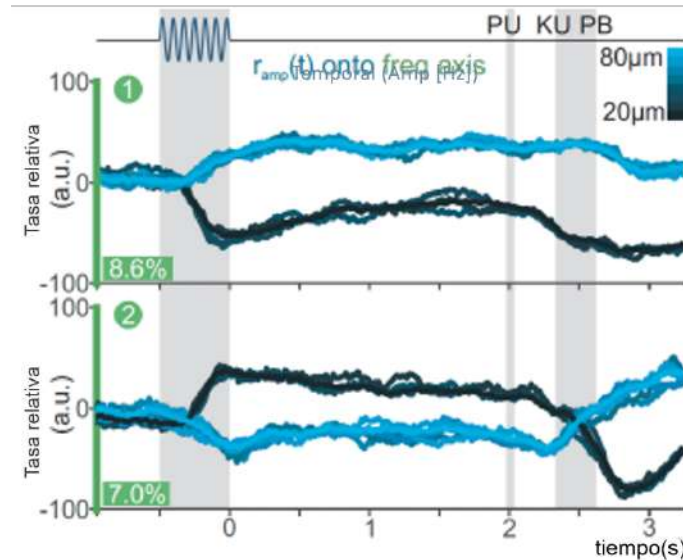


Figura 4.18. Proyección de SAR sobre ejes de SFR asociados a la identidad del estímulo. La proyección de la actividad registrada para el set SAR sobre los ejes proviniendo de la población registrada para el set SFR. Las líneas, círculos y rectángulos verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set SFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte de arriba

de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set SAR, mientras que lo de más demuestra los eventos relevantes. Los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la *Figura 3.19*.

Las características que se encuentran solamente preservadas entre las dinámicas poblacionales del set SFR, y la proyección de la actividad del set SAR sobre los ejes de SFR, nos indican que las poblacionales se comportan de la misma manera, sin importar el atributo presentado. Justo como se observó para el set SFR (**Figura 4.1**) y el set SAR (**Figura 4.5**), las dinámicas categóricas comienzan a emerger durante el periodo de estimulación, coincidiendo con la latencia de respuesta intrínseca de la DPC. El primer componente (dPC-estímulo-1, SFR; **Figura 4.18**, arriba) demuestra actividad positiva para la categoría “alto”, y mantiene este patrón para el periodo de toda la tarea. En contraste, el segundo componente (dPC-estímulo-2, SFR; **Figura 4.18**, abajo) representa la categoría “alto” con actividad negativa, pero este patrón se invierte durante el periodo de movimiento en casi exactamente el mismo momento que para los sets SFR y SAR independientes. Las trayectorias que corresponden a cada categoría se separan casi perfectamente, pero la forma mantenida es un poco más variable que para los sets individuales. Esto se puede entender como un correlato poco significativo de utilizar una fuente distinta para calcular los ejes y para la proyección, dado que las similitudes entre el resultado presente y los resultados previos es el factor dominante que determina la forma de respuesta. Más aún, la varianza explicada para la población menor registrada en SFR se mantuvo casi igual para el primer componente, dPC-estímulo-1 (SFR_{Total}: 8.0%; SFR_{Común}: 8.6%) como para el segundo componente, dPC-estímulo-2 (SFR_{Total}: 6.6%; SFR_{Común}: 7.0%). El incremento ligero en varianza explicada para la población en común se explica de la misma manera que para los sets de rango largo comparado con los de rango corto: las neuronas registradas en más de 1 set experimental se tuvieron que cuidar para asegurar

su identidad, entonces existe una alta probabilidad de que estas neuronas sean más claramente relevantes a la tarea.

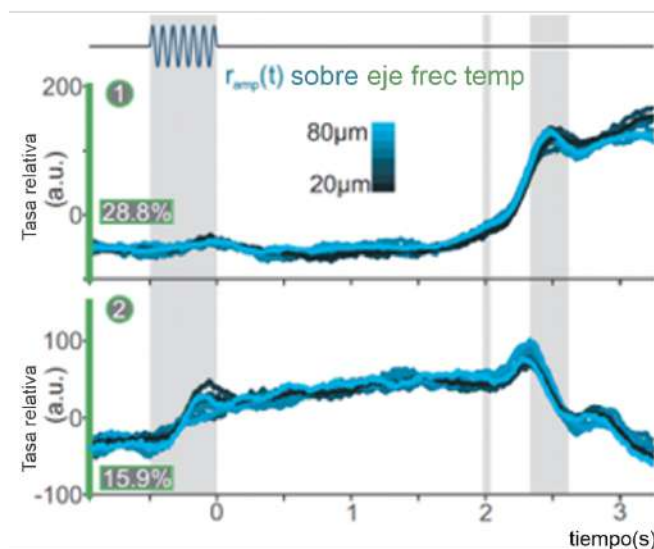


Figura 4.19. Proyección de SAR sobre ejes temporales de SFR. La proyección de la actividad registrada para el set SAR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set SFR. Las líneas, círculos y rectángulos grises con orillas verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set SFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set SAR, y los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la **Figura 3.19**.

Comparado con las dinámicas asociadas a la identidad del estímulo que tuvieron divergencias menores de los sets independientes, las dinámicas temporales del set SAR proyectado sobre los ejes del set SFR se encuentran casi perfectamente preservadas. Justo como lo observado para los sets independientes, una modulación pequeña y positiva ocurre después de la llegada del estímulo más la latencia de respuesta, lo cual continúa con un aumento ligero pero constante hasta llegar al go-cue. El primer componente (dPC-temporal-1; **Figura 4.19**, arriba) llega a saturarse en su valor máximo a la mitad del periodo de movimiento, pero continúa aumentando para llegar al valor máximo global en el final del periodo de la tarea, mientras que el segundo componente (dPC-temporal-2; **Figura 4.19**, abajo) se satura en su valor máximo al comienzo del periodo de movimiento, y termina en su valor mínimo al finalizar el periodo de la tarea. Estas dinámicas son

muy parecidas a las dinámicas para SFR y SAR independientemente, y la única diferencia es que las trayectorias de todas las clases se encuentran ligeramente distinguidas al final del periodo de estimulación, pero esta divergencia no significa nada en términos de la dinámica general. El hecho que las dinámicas temporales son las más preservadas tiene sentido porque el rastreo de eventos nunca cambia entre los sets experimentales, y mantener este rastreo es esencial para poder cumplir la tarea, ensayo por ensayo. Ahora tendremos que considerar si las mismas dinámicas ocurren cuando cruz-proyectamos la actividad del set SFR sobre los ejes generados del set SAR, lo cual se encuentra visualizado en la **Figura 4.20**.

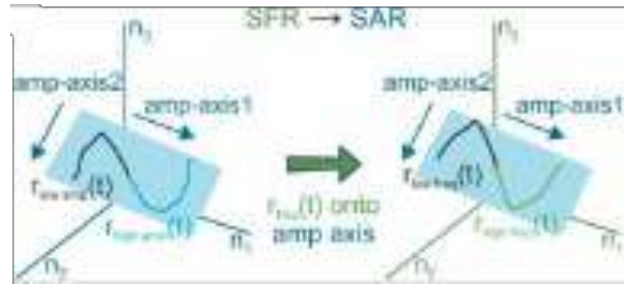


Figura 4.20. Esquemática de la cruz-proyección de SFR sobre ejes de SAR. La figura del lado izquierdo demuestra cómo un espacio N-dimensional, donde N es el número de neuronas, se reduce a un espacio de baja dimensionalidad (en el ejemplo, $N=3$ se redujo a un plano, lo cual tiene una dimensionalidad de 2), sirviendo como un ejemplo visual del cómputo que ejecuta la métrica dPCA. Usamos los ejes representativos extraídos de la población registrada para el set SAR, y proyectamos la actividad registrada para el set SFR sobre esos mismos ejes, visualizado con la figura del lado derecho. El color de la flecha indica el atributo a proyectar, y se dirige a la gráfica que demuestra la proyección de un set sobre los ejes del otro.

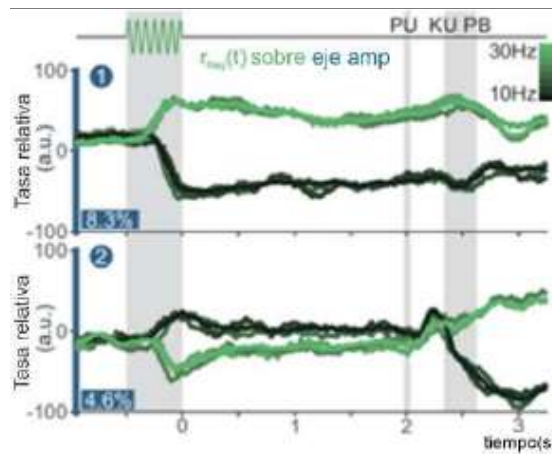


Figura 4.21. Proyección de SFR sobre ejes de SAR asociados a la identidad del estímulo. La proyección de la actividad registrada para el set SFR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set SAR. Las líneas, círculos y rectángulos azules indican que los ejes se computaron de la actividad del set SFR. Las 8 clases visualizadas

varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo verde encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set SFR, mientras que lo demás demuestra los eventos relevantes. Los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la *Figura 3.19*.

Igual a lo observado de la cruz-proyección de la actividad del set SAR sobre ejes del set SFR, las dinámicas categóricas del set SFR se preservan cuando se proyectan sobre los ejes del set SAR. La latencia de respuesta y la representación de la categoría “alto” con actividad positiva que dura todo el periodo de la tarea, siguen la misma definición del primer componente asociado a la identidad del estímulo (dPC-estímulo-1; **Figura 4.21**, arriba). Más aún, el segundo componente (dPC-estímulo-2; **Figura 4.21**, abajo) tiene menos resolución en la representación categórica, pero todavía representa la categoría “bajo” de manera positiva hasta llegar al periodo de movimiento. Durante el periodo de movimiento, la representación categórica se invierte a representar la categoría “alto” de manera positiva. Recalcando de nuevo, estos resultados sugieren un mecanismo común para representar y mantener la decisión hasta el momento en la tarea donde se puede reportar esa misma decisión. Esperamos observar que las dinámicas temporales se preservan altamente, justo como se vio para la cruz-proyección de la actividad del set SFR sobre los ejes del set SAR.

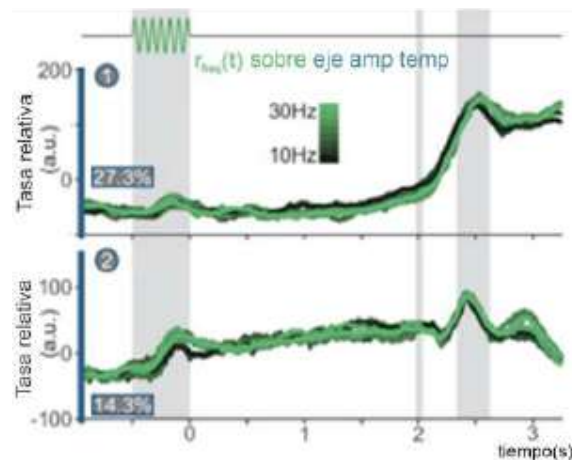


Figura 4.22. Proyección de SFR sobre ejes temporales de SAR. La proyección de la actividad registrada para el set SFR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set SAR. Las líneas, círculos y rectángulos grises con orillas verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set SAR. Las 8 clases visualizadas varían

entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo verde encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set SFR, y los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la *Figura 3.19*.

Con la visualización de las dinámicas temporales generadas por la cruz-proyección de la actividad del set SFR sobre los ejes del set SAR, vemos que los mismos mecanismos fueron preservados con alta fidelidad. Las trayectorias de todas las clases permanecen juntas a lo largo de la tarea, indicando que la identidad del estímulo no influye en las dinámicas temporales, igual que en los resultados previos y lo que esperábamos de este análisis. Al observar la evolución de las dinámicas temporales, primero ocurre la modulación positiva, seguido por una tasa de aumento pequeña pero constante, para ambos componentes temporales. El primer componente temporal (dPC-temporal-1; **Figura 4.22**, arriba) se satura en su valor máximo durante el periodo de movimiento, y termina con valores parecidos al mismo máximo, igual que lo observado para los sets independientes. El segundo componente temporal (dPC-temporal-2; **Figura 4.22**, abajo) se satura en su valor máximo cerca del comienzo del periodo de movimiento, y termina el periodo de toda la tarea con un valor mínimo muy cercano al nivel de actividad basal. La preservación de los mecanismos temporales refuerza nuestra conclusión de que son esenciales para resolver cualquier variante de la VCT. Ahora que hemos visto que la actividad de una población puede capturar los mismos detalles que para otro atributo, para los sets de rango corto, veremos si la comparación entre sets de rango largo, con sus poblaciones inferiores, cumple el mismo propósito.

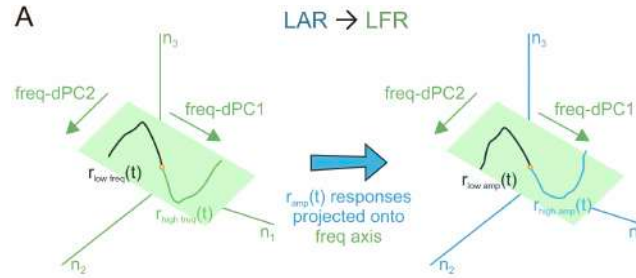


Figura 4.23. Esquemática de la cruz-proyección de LAR sobre ejes de LFR. La figura del lado izquierdo demuestra cómo un espacio N -dimensional, donde N es el número de neuronas, se reduce a un espacio de baja dimensionalidad (en el ejemplo, $N=3$ se redujo a un plano, lo cual tiene una dimensionalidad de 2), sirviendo como un ejemplo visual del cómputo que ejecuta la métrica dPCA. Usamos los ejes representativos extraídos de la población registrada para el set LFR, y proyectamos la actividad registrada para el set LAR sobre esos mismos ejes, visualizado con la figura del lado derecho.

La cruz-proyección entre la población registrada para ambos sets de rango largo (LFR/LAR) se ejecutó de la misma manera que lo discutido para la **Figura 4.17**. Luego, calculamos los ejes representativos para la población de un set (**Figura 4.23**; LFR), y proyectamos la actividad del otro set sobre los mismos ejes (**Figura 4.23**; LAR). Este procedimiento solo es posible cuando se utiliza poblaciones del mismo tamaño, y la idea es comparar si los espacios de baja dimensionalidad pueden servir para explicar las dinámicas que ocurren para otro atributo físico. Cabe mencionar que la varianza explicada para cada componente no debería divergir por mucho de lo que se explicaba con los componentes de cada set individual, porque las subpoblaciones registradas en común deberían contener la misma distribución de dinámicas si es que nuestra hipótesis de generalización es el caso. Si hay cambios significativos en la varianza explicada, esto podría estar sugiriendo que, si existen cierto tipo de subgrupos funcionales, entonces puede ser un detalle informativo para nuestras preguntas de interés. Sin embargo, los cambios ligeros en varianza explicada son esperables, porque poblaciones registradas en común requieren más atención que neuronas individuales para cada set.

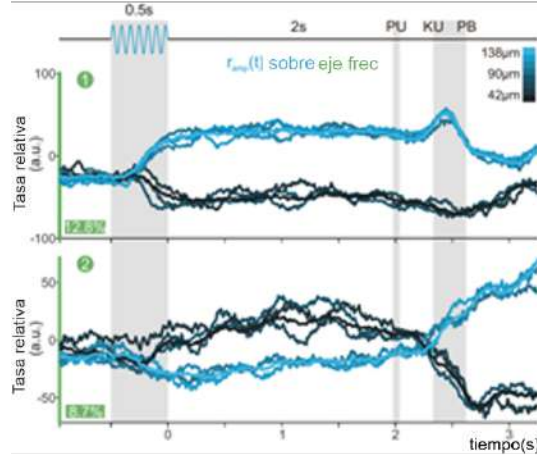


Figura 4.24. Proyección de LAR sobre ejes de LFR asociados a la identidad del estímulo. La proyección de la actividad registrada para el set LAR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set LFR. Las líneas, círculos y rectángulos verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set LFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set LAR, mientras lo demás demuestra los eventos relevantes. Los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la **Figura 3.19**.

La dinámica observable de la actividad del set LAR proyectado sobre el primer componente del set LFR, dPC-estímulo-1 (**Figura 4.24**, arriba), se asemeja cercanamente a la dinámica del set SAR proyectado sobre los ejes del set SFR (**Figura 4.18**, arriba). La representación categórica emerge durante el periodo de estimulación más la latencia de respuesta, y mantiene esta representación a lo largo del periodo de la tarea, con la misma forma observada para la proyección del set SAR sobre los ejes del set SFR. Esta representación es invariante a lo largo de la tarea, representando la categoría “alto” con actividad positiva, y la categoría “bajo” con actividad negativa. Hasta se puede ver cierta modulación incremental durante el periodo de movimiento, lo cual es una característica común entre los resultados de los 4 sets experimentales, y se podría relacionar con la necesidad de reforzar la decisión justo cuando se ejecuta el reporte físico final. Sin embargo, la modulación positiva es mucho más marcada para la categoría “alto” que para la categoría “bajo”, lo cual podría ser un sesgo de preferencia que se presenta a lo largo de la población restringida que fue registrada para el set LFR o, por otro lado, podría provenir de la

actividad proyectada del set LAR. La diferencia entre estas 2 opciones no influye en los resultados generales. Aunque las trayectorias de las clases individuales se despegan de la forma claramente categórica, no hay ningún momento donde las clases que corresponden a las categorías se cruzan, lo cual nos indica que la avenida decisional que hemos observado antes todavía está preservada cuando ejecutamos la cruz-proyección entre sets de rango largo. Por más que esto sea el caso para el primer componente principal, el segundo componente tiene más distinciones que el primero.

En contraste con las similitudes mencionadas, las proyecciones del set LAR sobre el segundo componente (dPC-estímulo-2) del set LFR difieren bastante comparado con lo observado para el set LFR independientemente. En primer lugar, las representaciones son muy ruidosas a lo largo de toda la tarea, lo cual se podría explicar por la suma del ruido que ocurría para los sets LFR y LAR independientemente. Mas que eso, la latencia de respuesta es difícil de discernir, y parece ocurrir más tarde que lo observado en todos los resultados previos, mientras que las trayectorias de las clases relacionadas con cada categoría varían bastante en función del tiempo, en vez de apegarse a la misma avenida decisional como se había comentado antes. Habiendo mencionado estas diferencias, las características principales se mantuvieron de manera similar: la categoría “alto” se representa de manera negativa hasta después del go-cue, donde una inversión categórica ocurre, y la categoría “alto” se comienza a representar de manera positiva. La forma de esta inversión se asemeja a lo observado en los sets LFR y LAR, que continúan aumentando hasta llegar al final de la tarea, en vez de parecerse a los sets SFR y SAR que producen una meseta antes de terminar el periodo de la tarea. Como se observó para el dPC-estímulo-1, previo al fin del periodo de la tarea, la representación de la categoría continúa aumentado sin parar, con una tasa de incremento mayor al final. En contraste, la representación de la categoría decremента, saturándose en una meseta con actividad menor que en la categoría “alto”. Mientras que las características principales de la

decisión y/o el movimiento se preservaron con alta fidelidad, las dinámicas temporales difieren mucho más de lo observado para los sets individuales.

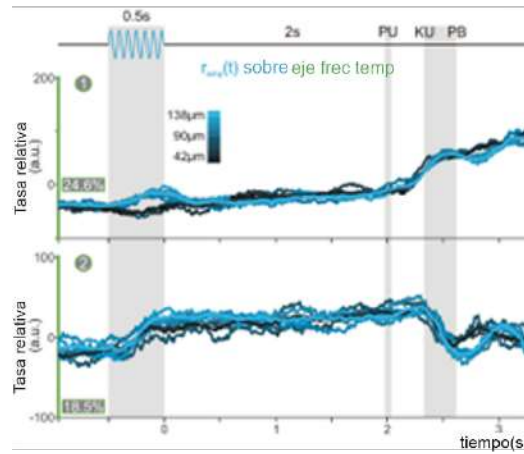


Figura 4.25. Proyección de LAR sobre ejes temporales de LFR. La proyección de la actividad registrada para el set LAR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set LFR. Las líneas, círculos y rectángulos grises con orillas verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set LFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set LAR, y los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la **Figura 3.19**.

Una vez que comenzamos a observar las dinámicas temporales, podemos encontrar una cantidad decente de diferencias con los resultados de los sets individuales. Ambos componentes temporales (dPC-temporal-1 y dPC-temporal-2) tienen la modulación positiva durante el periodo de estimulación que ocurre después de la latencia de respuesta, y presentan con una tasa incremental y relativamente constante en la actividad que dura hasta después del go-cue. Los puntos en tiempo donde las curvas se saturan en valores mínimos y máximos se preservaron en general para ambos componentes, pero las diferencias producen cierta obstrucción en las conclusiones que hemos derivado previamente. Para el dPC-temporal-1 (**Figura 4.25**, arriba), las dinámicas aisladas no son puramente temporales, dado que existe una divergencia de las clases asociadas a cada categoría durante el periodo de estimulación. Sin embargo, la forma general de la representación se asemeja a lo discutido previamente en las últimas dos secciones. Similar al primer componente principal, para el dPC-temporal-2 (**Figura 4.25**, abajo) podemos observar una forma familiar, hasta que el

periodo de movimiento termine. Después, podemos ver que las clases de cada categoría se despegan ligeramente, y terminan juntas al final del periodo de la tarea. En el caso de ambos componentes, las representaciones son claramente más ruidosas que las representaciones de cruz-proyección utilizando los sets de rango corto. Aunque existan diferencias notables, indican inconsistencias que emergen del tamaño de la población y el cuidado de las mismas, y en realidad no afectan nuestras conclusiones, porque las formas pueden servir para el mismo funcionamiento general, o dicho de otra manera, comparten un mecanismo común y abstraído que tolera diferencias en la fuente de entrada de la información sensorial.

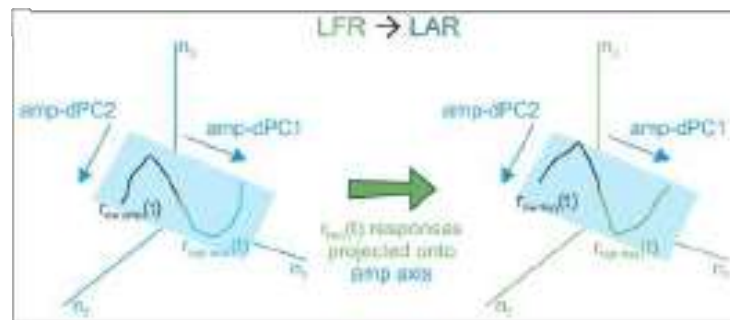


Figura 4.26. Esquemática de la cruz-proyección de LFR sobre ejes de LAR. La figura del lado izquierdo demuestra cómo un espacio N-dimensional, donde N es el número de neuronas, se reduce a un espacio de baja dimensionalidad (en el ejemplo, $N=3$ se redujo a un plano, lo cual tiene una dimensionalidad de 2), sirviendo como un ejemplo visual del cómputo que ejecuta la métrica dPCA. Usamos los ejes representativos extraídos de la población registrada para el set LAR, y proyectamos la actividad registrada para el set LFR sobre esos mismos ejes, visualizado con la figura del lado derecho.

Para completar el estudio de las dinámicas poblacionales en común de los sets de rango largo, primero recalcamos el procedimiento que permite la cruz-proyección entre estos 2 sets experimentales. Utilizamos la población registrada en el set LAR para extraer ejes representativos asociados a la identidad del estímulo y las condición-independiente dinámicas temporales. Dado la población en común que estudiamos, tenemos la oportunidad de proyectar la actividad del set LFR sobre los ejes que resumen la actividad asociada a la amplitud (**Figura 4.26**). Si observamos suficientes características en común, podemos llegar a la conclusión que no hay manera de resumir

la actividad de un atributo de manera totalmente distinta al resumen de las dinámicas para los otros sets experimentales.

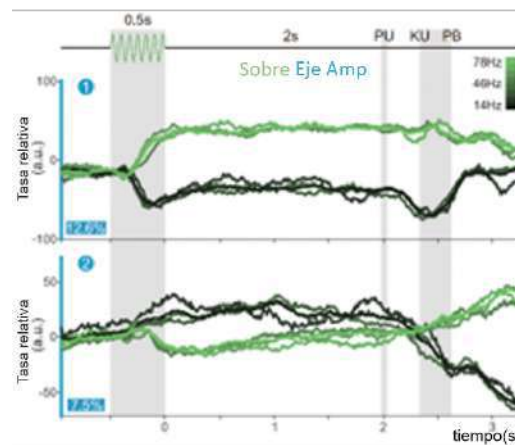


Figura 4.27. Proyección de LFR sobre ejes de LAR asociados a la identidad del estímulo. La proyección de la actividad registrada para el set LFR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set LAR. Las líneas, círculos y rectángulos verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set LFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set LAR, mientras que lo demás demuestra los eventos relevantes. Los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la **Figura 3.19**.

Las dinámicas categóricas, que podrían estar representando la decisión con un código generalizado, demuestran la conservación del mismo mecanismo observado para los otros sets experimentales (**Figura 4.27**). La categoría “alto” se representa positivamente para el componente dPC-estímulo-1, emergiendo después de la llegada del estímulo y la latencia de la respuesta. La misma representación se mantiene de manera persistente durante todo el periodo de la tarea, y la modulación positiva durante el periodo de movimiento se puede observar de nuevo claramente, similar a lo observado en la comparación entre la fuente de SFR y la fuente de SAR, y un hallazgo que opone la cruz-proyección con el set LFR de fuente: una modulación positiva marcada se observa para la categoría “bajo” en ambos componentes, y la actividad para la categoría “alto” se satura en una meseta antes de que termine el periodo de la tarea. Una vez más, no es posible

determinar si esta preferencia tiene origen en los datos de fuente o los datos proyectados, pero no restringe las similitudes de ninguna manera.

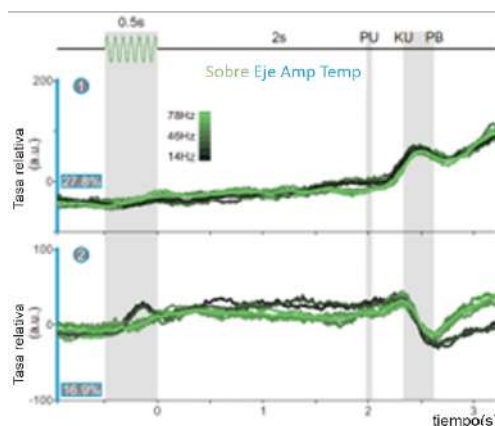


Figura 4.28. Proyección de LAR sobre ejes temporales de LFR. La proyección de la actividad registrada para el set LFR sobre los ejes que provienen de la población registrada para el set LAR. Las líneas, círculos y rectángulos grises con orillas verdes indican que los ejes se computaron de la actividad del set LFR. Las 8 clases visualizadas varían entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul claro para la categoría “alto”. Las palabras en la parte superior de la gráfica indican la fuente de actividad a proyectar. El estímulo azul encima de la figura indica que la actividad proyectada proviene del set LAR, y los rectángulos grises marcan los mismos periodos que en la **Figura 3.19**.

Nuevamente observamos mecanismos temporales cuasi- idénticos para la actividad del set LFR proyectado sobre los ejes del set SAR (**Figura 4.28**). El primer componente, dPC-temporal-1 (**Figura 4.28**, arriba), no difiere mucho de lo observado para los sets de rango corto, entonces las modulaciones, aunque sean pequeñas, subyacen al rastreo de los eventos relevantes asociados a la tarea. Lo mismo se puede decir del segundo componente, dPC-temporal- 2 (**Figura 4.28**, abajo), con cambios más marcados, pero cierta desviación de las clases de cada categoría durante el periodo de estimulación y después del periodo de movimiento. Se puede pensar que estos artefactos vienen de la inhabilidad de la métrica, dado que se requiere un umbral de ~ 100 neuronas para optimizar la resolución de los resultados para cada eje representativo.

En resumen, la actividad que se registró para un atributo y set experimental se puede generalizar a otros atributos y rangos. Los ejes obtenidos por la métrica de reducción de dimensiones lineal pueden aislar las dinámicas más representativas de toda la población registrada para un set,

entonces ¿qué significa que podamos usar la actividad de un set experimental y atributo dado para explicar la actividad registrada para otro set y atributo? Sabemos que la actividad de un set experimental está dominada por un régimen de dinámicas categóricas y un régimen de dinámicas temporales. Al haber observado neuronas individuales, obtuvimos la intuición de que estos regímenes principales de actividad se pueden encontrar mezclados en diferentes grados en la actividad de una neurona individual. También sabemos que las representaciones de las neuronas individuales coinciden en términos de la información comunicada y los periodos en los cuales se comunica. Por un lado, quisimos averiguar si la actividad entre diferentes sets experimentales es similar o distinta, y, por otro, era esencial determinar si las raíces de la actividad de toda la población se podían usar en común cuando las fuentes de información sensorial de entrada varían de diferentes maneras (atributo o rango).

De lo que presentamos en esta sección, podemos concluir que las dinámicas categóricas más dominantes, tanto como las señales temporales, se tienen que conservar para que el mono pueda realizar todas las variantes de la tarea con un desempeño relativamente optimizado. El fenómeno de reducir la variedad de mecanismos necesarios es un principio que se puede entender desde una perspectiva computacional: el aumentar la cantidad de operaciones que se pueden utilizar para un propósito dado, disminuye la eficiencia y facilidad de aplicación de todas y cada una de las operaciones. Los resultados observados indican que las neuronas mantienen las mismas funciones para todos los sets experimentales, y la población general registrada en la DPC conserva los mismos mecanismos para resolver la tarea; estos rasgos esenciales representan una optimización de eficiencia en el cerebro, muy parecido a las optimizaciones que son necesarias para ejecutar ciertos cálculos pesados en una computadora. En un área con actividad puramente abstraída, donde

la información sensorial se ha utilizado o perdido previamente, es fácil imaginar que la información del atributo dejó de ser relevante en el mismo proceso de descartar la información sensorial como no necesaria en los procesos que restan para completar la tarea psicofísica. Ahora que hemos demostrado como se comparten los mismos procesos para resolverla tarea para atributos y rangos distintos, queremos saber si se mantiene algún correlato del atributo que se puede decodificar de la población registrada.

4.3. Decodificando el Atributo con Dinámicas Poblacionales

Para poder comparar las dinámicas registradas en diferentes sets al mismo tiempo, tuvimos que hacer ciertos ajustes a la fuente de entrada sobre la cual se aplicó el dPCA. En primer lugar, restringimos la población utilizada a la subpoblación previamente identificada y compartida entre dos sets de rangos parecidos (SFR/SAR: $n=158$; LFR/LAR: $n=58$), para poder combinar la actividad de ambas subpoblaciones en el mismo análisis. En segundo lugar, tuvimos que normalizar la actividad de cada neurona en cada set para amortiguar algún artefacto que proviene de cambios insignificantes en el rango total de actividad; esta normalización es la misma que se utilizó en los cálculos de información del atributo. Con estos dos procesos iniciales, pudimos tener en cuenta una nueva característica, conocida de otra manera como un nuevo parámetro de interés. Cuando se considera un nuevo parámetro, debemos asegurarnos de que las dinámicas previamente observadas se mantengan preservadas de la misma manera, para poder asegurar que nuestra consideración del nuevo parámetro no sesga lo identificado de la red registrada en la DPC. Cabe mencionar que dado el mantenimiento cuasi-perfecto de ambos regímenes de dinámicas (categóricas y temporales), si caracterizamos las dinámicas categóricas como las mismas, podemos inferir directamente que las dinámicas temporales no han cambiado. Así mismo, con la

preservación de las dinámicas categóricas, sabemos que la actividad resumida para el nuevo parámetro (atributo) cuadra bien con las raíces previamente identificadas. Si el caso es que el atributo no se puede decodificar de toda la actividad registrada en dos sets experimentales, deberíamos observar una unión entre las trayectorias de clases que corresponden a las mismas categorías, y la varianza explicada para cada componente debería de mantenerse cercana a los valores que hemos observado.

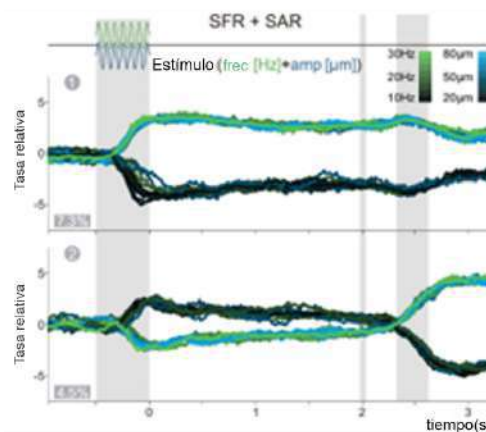


Figura 4.29. *Proyecciones de la actividad de los sets SFR/SAR sobre los dos ejes principales asociados a la identidad del estímulo.* Estímulos sinusoidales sobre el primer rectángulo vertical y gris indican que la actividad proyectada en la figura proviene de ambos atributos físicos. Rectángulos grises y verticales marcan los mismos eventos relevantes para resolver la tarea. Rectángulos grises y horizontales demuestran la cantidad de varianza explicada por cada componente. La actividad de la población registrada para el set SFR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde para la categoría “alto”. La actividad de la población registrada para el set SAR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul para la categoría “alto”. Es importante notar que la actividad normalizada con unidades arbitrarias es directamente comparable con la actividad relativa en las figuras previas.

Iniciamos con reestablecer los fundamentos previamente identificados, en particular, la manera de representar la decisión o movimiento con respecto a las dos categorías, sin importar las clases o atributos. En la **Figura 4.29**, vemos las proyecciones de ambas poblaciones (SFR y SAR) sobre el mismo eje asociado a la identidad del estímulo, con una forma increíblemente familiar a lo que hemos observado. En el primer componente, dPC-estímulo-1, la categoría “alto” se representa positivamente, la categoría “bajo” se representa de manera negativa, y la representación se mantiene durante todo el periodo de la tarea. La representación de la decisión emerge después de

la latencia de respuesta intrínseca de la DPC, con la actividad de todas las clases manteniéndose igual antes de establecer la decisión inicialmente. Este nivel de actividad basal, donde nunca podemos observar la separación de las categorías o clases, se entiende intuitivamente, porque la señal relevante para resolver la tarea (el estímulo) todavía no se ha aplicado, y debería de mantenerse igual sin importar el atributo o rango dado. Más aún, una modulación pequeña pero positiva se puede observar durante el periodo de movimiento, asemejándose casi perfectamente a los resultados de los dos sets experimentales independientes. Tomando en consideración la varianza explicada para cada set (SFR: 8.0%; SAR: 7.6%; SFR+SAR: 7.3%), podemos concluir que este componente se mantuvo altamente preservado en sus dinámicas y la fuerza de su representación, pero el cambio ligero en varianza sí tiene cierta relevancia para nuestros fines de entender si el atributo sigue representado de cualquiera manera en la DPC.

En los resultados para el segundo componente, dPC-estímulo-2 (**Figura 4.29**, abajo), vemos una alta preservación de las dinámicas esenciales de los dos sets por separado. Después de la llegada del estímulo y la latencia de respuesta, la categoría “bajo” se representa de manera positiva, y la categoría “alto” se representa negativamente. Aunque la representación es menos pronunciada comparada con el componente dPC-estímulo-1, la diferencia sigue siendo significativa. El mantenimiento persistente de esta categorización continúa hasta poco después del go-cue, donde ocurre una inversión categórica similar a lo observado antes y, que da lugar a un aumento consistente para ambas categorías, hasta llegar a una meseta al término del periodo de movimiento. Durante toda la tarea, las clases asociadas a cada categoría se apegan una y otra casi perfectamente, y las clases asociadas a la categoría “alto” para cada set experimental se mantienen apegadas durante toda la tarea, igual a la representación de la categoría “bajo”. Es importante volver a mencionar cómo las trayectorias de las clases, asociadas a diferentes categorías, no se pueden

diferenciar antes de la llegada del estímulo y la latencia de respuesta intrínseca de la DPC. A diferencia de dPC-estímulo-1, hay un cambio mayor en la varianza explicada (SFR: 6.6%; SAR: 5.7%; SFR+SAR: 4.5%), donde el segundo componente explica una cantidad menor de la actividad general. La reducción en varianza explicada por ambos componentes es esperable, dado que el atributo tiene una relación inherente con la información sensorial, lo cual significa que el decremento en la varianza explicada se debería ver reflejado en la varianza que explican los componentes asociados al atributo. Por otro lado, los componentes temporales y la varianza explicada para cada uno no cambió de manera significativa, porque el atributo no debería relacionarse con el rastreo de eventos relevantes, el atributo no cambia la estructura de la tarea de ninguna forma.

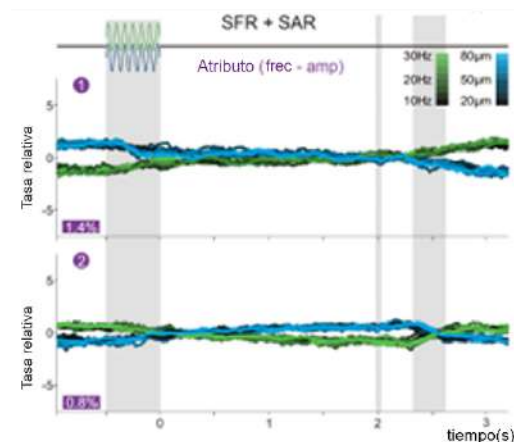


Figura 4.30. Proyecciones de la actividad de los sets SFR/SAR sobre los dos ejes principales asociados al atributo. Estímulos sinusoidales sobre el primer rectángulo vertical y gris indican que la actividad proyectada en la figura proviene de ambos atributos físicos. Rectángulos grises y verticales marcan los mismos eventos relevantes para resolver la tarea. Rectángulos morados y horizontales demuestran la cantidad de varianza explicada para cada componente. La actividad de la población registrada para el set SFR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde para la categoría “alto”. La actividad de la población registrada para el set SAR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul para la categoría “alto”. Es importante notar que la actividad normalizada con unidades arbitrarias es directamente comparable con la actividad relativa en las figuras previas.

Antes de discutir la forma y significancia de los resultados, es importante recalcar cierta estructura de la tarea. Para que el sujeto sepa el atributo y rango a categorizar en cada registro, se le presenta el estímulo de mayor y menor valor, varias veces. Esto permite que el mono se contextualice antes

de comenzar la categorización de algún set experimental en particular. Si esto no fuera el caso, cada registro tendría alguna cantidad de ensayos necesarios para entender el contexto de cuál atributo, y dentro de que rango. Este proceso sería una avenida interesante para estudiar, y se puede relacionar con diferentes modelos de aprendizaje, pero no cae dentro del enfoque del trabajo presente. La descripción de cómo el mono adquiere el contexto necesario para resolver la tarea utilizando cualquier set experimental nos indica un punto en tiempo donde el sujeto tiene algo de información con respecto al atributo, pero aún no tiene una indicación de cuál estímulo recibirá. Como se ha mencionado previamente, la información sensorial se encuentra inherentemente relacionado con el atributo a categorizar, pero esta observación solo se puede cumplir después de la llegada del estímulo, más lo que tarda para que la señal llegue a la DPC; el tiempo que la señal tarda en llegar es nuestra latencia de respuesta intrínseca.

El primer componente asociado al atributo, extraído de los sets SFR y SAR combinados, ilumina la razón por la cual tuvimos que comentar sobre la estructura del inicio de una sesión de registro (**Figura 4.30**, arriba). La llegada del estímulo con la latencia de respuesta demuestra la unión de todas las trayectorias asociadas a las varias clases y categorías. Comparado con las representaciones categóricas que observamos en todos los resultados de las dinámicas poblacionales, la latencia de respuesta amortigua la señal relevante, y la misma señal casi no está presente hasta después del go-cue, al comenzar el periodo de movimiento. Notablemente, la cantidad de varianza explicada por ambos componentes del atributo es muy pequeña, de tal manera que se puede considerar esencialmente negligible, pero aun podemos extraer cierta información del comportamiento de la DPC. Dado lo que hemos discutido acerca de la tarea y la actividad dentro de la DPC, estos resultados parecen contradecir el papel que le hemos asignado a la DPC. Para poder conceptualizar el razonamiento detrás de esta inconsistencia, hay que entender cómo

puede haber información antes del estímulo, y recordar que la actividad siempre ocurre al final del periodo de la tarea: la actividad inter-ensayo.

Antes del momento de la tarea donde la decisión emerge, la única información disponible para el sujeto es el rango y el atributo, porque esto sirve como el contexto necesario para que el mono tenga un desempeño parejo en todos los ensayos de una sesión de registro. Esta diferencia de atributos se pierde en el momento en que la decisión se establece, y una vez perdida, nunca vuelve a la misma representación. Aunque los valores de actividad relativa pueden resumir la actividad de toda la población con códigos comunes, el signo de la representación no afecta las conclusiones, solamente sirven para diferenciar el aumento de actividad, del decremento en actividad. Podemos entender la pérdida de información del atributo como un correlato de la eficiencia de la red: la red de la DPC requiere de todas sus facultades para poder resolver la tarea, y no hay ningún beneficio en mantener la información del atributo. La pérdida de la información del atributo reafirma lo que hemos propuesto anteriormente, que la DPC ejecuta los cálculos para todos los sets experimentales exactamente de la misma manera, que también coincide con los estudios de la población de neuronas individuales. La pérdida del atributo continúa durante todo el periodo de retraso, hasta después del inicio del periodo de movimiento, donde el atributo se puede decodificar ligeramente de nuevo, y representando el atributo de amplitud positivamente. Esta representación sirve otro propósito y existe una alta probabilidad que la diferencia detectada proviene de cómo se comporta la retroalimentación de la red dentro de la DPC a sí mismo. Se puede entender, de manera intuitiva, que la población registrada en la DPC trataría de seguir optimizando el desempeño, y esta retroalimentación debería de ser específica al set experimental. La señal relacionada al atributo que comienza durante el periodo de movimiento no puede surgir desde la población aislada de la DPC, porque esta información se perdió, y sin mantenimiento no hay manera de rescatar esa

información. Sin embargo, esta señal todavía podría llegar desde una fuente de actividad en otra área del cerebro, lo cual representa un punto importante a considerarse.

Los resultados del segundo componente, dPC-atributo-2, sirven para reforzar las conclusiones previas (**Figura 4.30**, abajo). El atributo se puede ver ligeramente representado antes de la llegada

del estímulo y después del periodo de movimiento, pero con menor intensidad y varianza explicada por el componente. Es interesante que durante el periodo de retraso, las trayectorias parecen separarse por atributo, pero en realidad la separación es más compleja al cruzar categorías y atributos. La categoría “alto” para el atributo de amplitud se representa positivamente, pero la categoría “bajo” no se encuentra a fondo de las trayectorias de la categoría “alto”, y en vez se separan para producir una mezcla de categorías asociados a los atributos. Dicho de otra manera, la categoría “alto” de amplitud sigue la misma forma de representación que la categoría “bajo” de frecuencia, y viceversa. Es la combinación de estos dos componentes asociados al atributo, la que aclara la cantidad de varianza explicada que perdimos, para los componentes asociados a la identidad del estímulo. También es imprescindible mencionar que la actividad relativa representada por el segundo componente es menor a lo representado para el primer componente, y dadas las similitudes en las formas de respuesta, podemos inferir que el resumen de la actividad asociada al atributo no tiene una dimensionalidad mayor de 1, porque el primer componente es suficiente para identificar todas las dinámicas relevantes al atributo

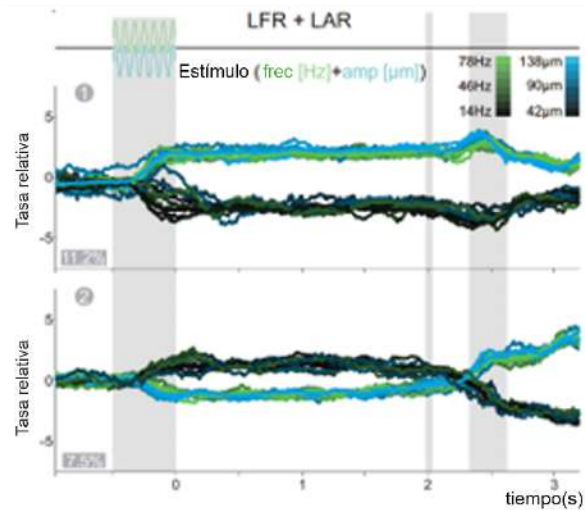


Figura 4.31. Proyecciones de la actividad de los sets LFR/LAR sobre los dos ejes principales asociados a la identidad del estímulo. Estímulos sinusoidales sobre el primer rectángulo vertical y gris indican que la actividad proyectada en la figura proviene de ambos atributos físicos. Rectángulos grises y verticales marcan los mismos eventos relevantes para resolver la tarea. Rectángulos grises y horizontales demuestran la cantidad de varianza explicada por cada componente. La actividad de la población registrada para el set LFR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde para la categoría “alto”. La actividad de la población registrada para el set LAR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul para la categoría “alto”. Es importante notar que la actividad normalizada con unidades arbitrarias es directamente comparable con la actividad relativa en las figuras previas.

Después de haber observado si el atributo se puede decodificar de las poblaciones registradas para los sets de rango corto, queremos indagar si lo mismo ocurre para los sets de rango largo. Inicialmente observamos los mismos patrones de respuesta que obtuvimos para los sets individuales, las cruz-proyecciones entre sets del mismo rango, y la combinación de datos para estudiar el parámetro del atributo. En breve, el primer componente (dPC-estímulo-1; **Figura 4.31**, arriba) demuestra una representación categórica, con actividad positiva para la categoría “alto”, y la misma representación persiste hasta el final del periodo de la tarea. Además, durante el periodo de movimiento ocurre modulación positiva, una característica que se perdió en parte en los análisis de los sets de rango largo y en la cruz proyección en los sets de rango largo. Esta recurrencia demuestra que la actividad aberrante que se produjo en las poblaciones inferiores registradas para los sets de rango largo se puede amortiguar con el aumento de la cantidad de representaciones obtenidas para cada neurona individual. Sin embargo, el establecimiento de la representación

categorica es muy ruidoso en el periodo alrededor de la llegada del estímulo más la latencia de respuesta, pero este mismo ruido no juega ningún papel importante en cualquier otro periodo de la tarea. El segundo componente (dPC-estímulo-2; **Figura 4.31**, abajo) se asemeja fielmente a las formas de respuestas previas al conservar una representación positiva para la categoría “bajo” hasta el comienzo del periodo de movimiento, donde el código categorico se invierte. La cantidad de ruido observable en las dinámicas categoricas es totalmente negligible en este caso.

Finalmente, es importante mencionar cómo la varianza explicada mostró menor cambio que lo observado en los sets de rango corto. Para el primer componente (SFR: 10.9%; SAR: 12.6%; SFR+SAR: 11.2%) y el segundo componente (SFR: 7.8%; SAR: 7.5%; SFR+SAR: 7.5%), el cambio en la varianza explicada casi no tiene ningún efecto detectable, lo cual indica que las dinámicas predominantes pierden menos fuerza en su representación, comparado con los sets de rango largo. Esto se podría deber a que las neuronas registradas para los sets de rango largo fueron mejor cuidadas, y como correlato, tenían actividad obviamente más relacionada con la tarea; si la mayor cantidad de neuronas registradas para los sets de rango corto abarcan neuronas con mayor heterogeneidad, la separación de regímenes de dinámicas puras puede ser menos eficiente, incluso perder cierta representación categorica en un código sensorial relacionado con el atributo físico. Las diferencias en la cantidad de heterogeneidad se pueden pensar como un problema en la interpretación de resultados comparados entre sets distintos, pero podemos descartar esta preocupación por las distintas maneras con las que pudimos identificar códigos esencialmente idénticos, que nos llevan a la vez a la conclusión de que los sets experimentales solo requieren un mecanismo en común para poder resolver la tarea, optimizando la eficiencia de cálculos fundamentales y minimizando el costo de esfuerzo en cada momento de la tarea.

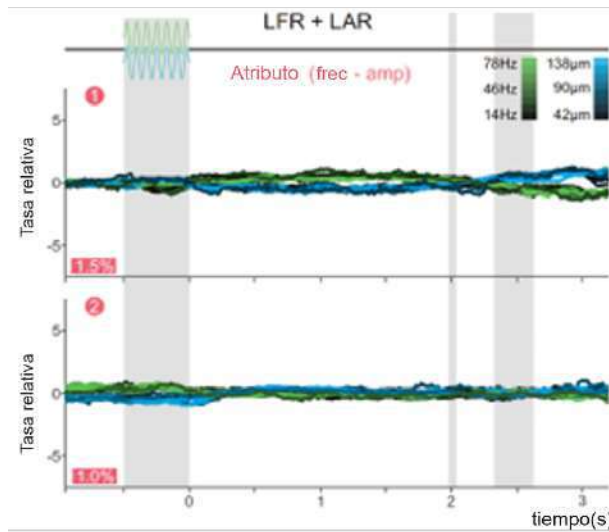


Figura 4.32. Proyecciones de la actividad de los sets LFR/LAR sobre los dos ejes principales asociados al atributo. Estímulos sinusoidales sobre el primer rectángulo vertical y gris indican que la actividad proyectada en la figura proviene de ambos atributos físicos. Rectángulos grises y verticales marcan los mismos eventos relevantes para resolver la tarea. Rectángulos morados y horizontales demuestran la cantidad de varianza explicada por cada componente. La actividad de la población registrada para el set LFR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y verde para la categoría “alto”. La actividad de la población registrada para el set LAR varía entre gris oscuro para la categoría “bajo” y azul para la categoría “alto”. Es importante notar que la actividad normalizada con unidades arbitrarias es directamente comparable con la actividad relativa en las figuras previas.

La combinación de los datos que provienen de la población registrada en común para los sets de rango largo revela representaciones más débiles del atributo a lo largo de todo el periodo de la tarea. Previo a la llegada del estímulo, en contraste con los resultados de SFR+SAR, el nivel de actividad basal une todas las trayectorias de las clases individuales. Una representación positiva para frecuencia y, negativa para amplitud, emerge brevemente para el primer componente durante el periodo de retraso, y se puede notar una inversión de las diferencias de atributo que comienza durante el periodo de movimiento, y continúa hasta el final del periodo de la tarea (dPC-atributo-1; **Figura 4.32**, arriba). El segundo componente incluso es menos útil que el primero, porque es casi imposible observar una separación de los atributos en cualquier momento de la tarea (dPC-atributo-2; **Figura 4.32**, abajo). Dado que usamos un rango de actividad relativa fijo entre todas las gráficas que incluyen el cálculo del parámetro del atributo, podemos comparar directamente los resultados en los sets de rango corto y los de rango largo. La cantidad de actividad relativa en

los sets de rango largo, en términos de magnitud absoluta, es mucho menor que lo observado en los sets de rango corto, lo cual también podría explicarse por el aumento en heterogeneidad.

La decodificación del atributo físico no es posible entre la población registrada en la DPC, independientemente del tipo de rango que se aplicó y las diferencias significativas en tamaño poblacional. Aunque se pueden identificar ciertas divergencias entre los resultados para los distintos rangos, la relación entre cómo se representan las categorías y cuán importante es esta representación en toda la población se mantienen fijos e invariantes. Estos resultados nos permiten llegar a una conclusión bien justificada: la actividad en la DPC se relaciona con un código abstracto, que emerge después del procesamiento de la información sensorial de entrada, y el cual se mantiene para poder resolver todas las variantes de la tarea con el proceso más eficiente. Ahora que sabemos que un mecanismo común existe y se emplea, nos falta entender como surgen las funciones que se observaron en la DPC, en términos de las poblaciones subyacentes: ¿la DPC utiliza una población general de la misma manera y con los mismos papeles? De no ser así, ¿se pueden identificar subgrupos de la población que se dedican principalmente a una dinámica o régimen específicos? Para poder abordar estas preguntas, primero utilizamos los resultados de la métrica de reducción de dimensiones lineal (dPCA), y continuamos con una métrica más poderosa, que reduce la dimensionalidad de una base de datos con un procedimiento no-lineal, fundado en la teoría de topología. Obtuvimos resultados idénticos para los 4 sets experimentales, entonces restringimos los resultados presentados al set representativo que elegimos, el set SFR.

4.4. Buscando Subgrupos Funcionales con Reducción de Dimensiones Lineal

Los pesos neuronales que obtuvimos a través de los ejes representativos se asocian a valores positivos o negativos, con una variedad de fuerzas, y estos mismos pesos se pueden relacionar con

el parámetro que se usó para enfocar la reducción de dimensiones sobre una variable indispensable, por ejemplo, la identidad del estímulo o las dinámicas temporales. Estos valores de pesos se utilizaron previamente para demostrar que las distribuciones de pesos neuronales eran esencialmente gaussianas (**Figura 4.3**), y ahora vamos a juntar 2 distribuciones para generar un plano que resume la relación entre el parámetro de cada eje y las neuronas individuales. Si existieran subgrupos funcionales y se pudieran detectar con esta métrica, deberíamos poder observar cómo neuronas individuales con características similares acaban más cerca en el plano que las neuronas con dinámicas completamente distintas. Si es el caso de que no se puedan aislar estos subgrupos de interés, buscaremos la manera en la cual se distribuyen las neuronas individuales para verificar que tan válida es la comparación utilizando pesos neuronales.

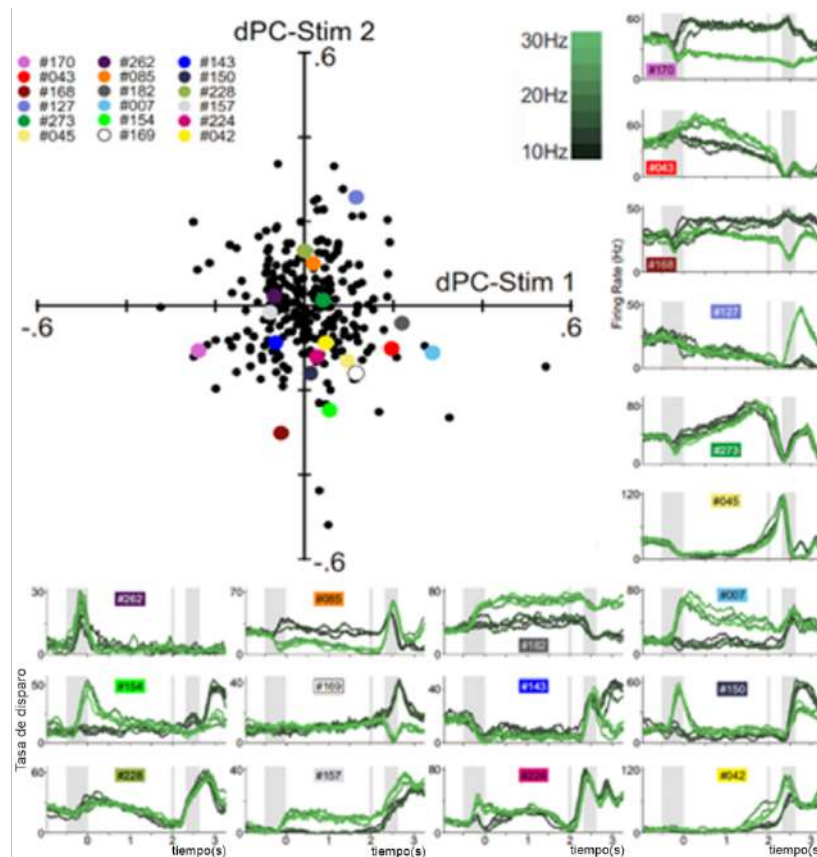


Figura 4.33. Pesos neuronales de dos componentes principales asociados a la identidad del estímulo. La gráfica en la esquina superior izquierda es la combinación de las distribuciones de pesos neuronales para los primeros dos

componentes asociados a la identidad del estímulo. Cada punto representa los pesos de una neurona individual. Las otras figuras representan la actividad de neuronas individuales. Los puntos de colores en el plano corresponden a las etiquetas de colores en cada gráfica de las neuronas individuales.

En la **Figura 4.33**, combinamos los valores de los pesos para los primeros dos ejes principales (dPC-estímulo-1 y dPC-estímulo-2) asociados a la identidad del estímulo. De poderse aislar algún subgrupo funcional en el nuevo plano de pesos neuronales, los grupos con mayor probabilidad de darse en este plano serían claramente categóricos, donde se comprometen a representar solamente esa categoría. Aunque esto no acaba siendo el caso, no significa que el plano es incapaz de comunicar alguna información útil para nuestra investigación. Por el contrario, los pesos tienen cierta habilidad de reunir neuronas categóricas similares y neuronas disimilares más alejadas. Como ejemplo, la neurona #182 mantiene una representación categórica, con preferencia de actividad más alta para la categoría “alto”, mientras que la neurona #007 tiene una representación casi igualita. Estas dos neuronas se encuentran muy cerca en el plano, pero cuando consideramos una neurona con representación categórica opuesta (por ejemplo, la neurona #170), se encuentra del otro lado del plano que la neurona #182. Esto significa que los pesos neuronales asociados a la identidad del estímulo, son capaces de agrupar ciertas dinámicas características, aunque éste no sea el caso para las neuronas temporales. Si nos fijamos en las neuronas #045 y #228, sus puntos correspondientes están de lados opuestos de casi ambos ejes, y esto sería lo esperable si nuestro primer plano es insuficiente para llegar a la meta de identificar subgrupos funcionales. Dado estas conclusiones, ahora nos preguntamos si la combinación de ejes que corresponden al estímulo y a lo temporal puede iluminar estos grupos que buscamos de manera más eficiente.

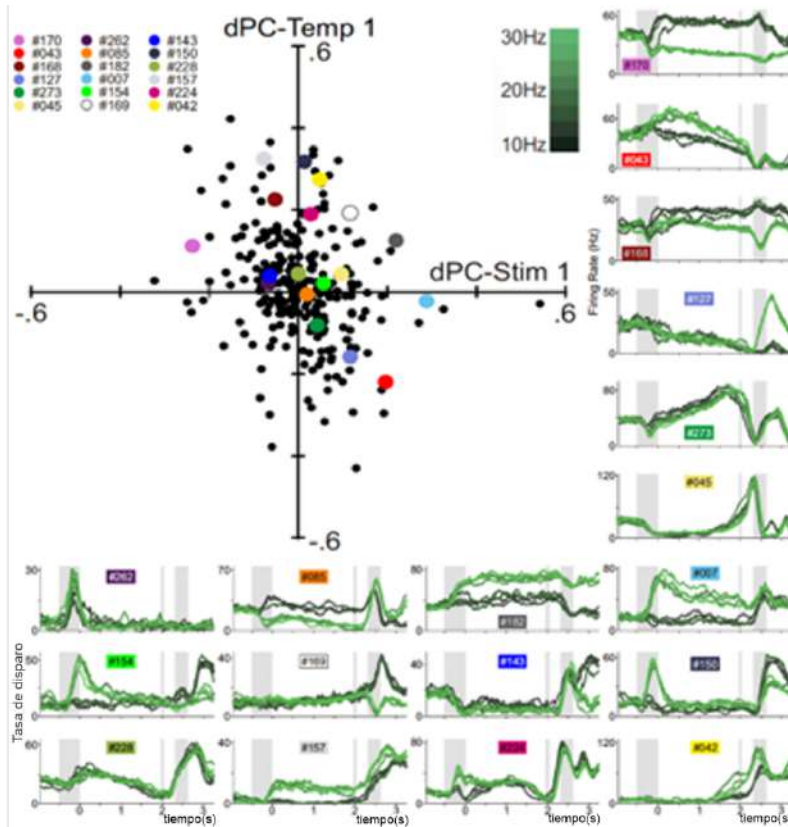


Figura 4.34. Pesos neuronales del primer componente principal asociado a la identidad del estímulo y el primer componente principal temporal. La gráfica en la esquina superior izquierda es la combinación de las distribuciones de pesos neuronales para los primeros dos componentes asociados a la identidad del estímulo. Cada punto representa los pesos de una neurona individual. Las otras figuras representan la actividad de neuronas individuales. Los puntos de colores en el plano corresponden a las etiquetas de colores en cada gráfica de las neuronas individuales.

En la **Figura 4.34**, combinamos los valores de los pesos para el primer componente principal asociado a la identidad del estímulo (dPC-estímulo-1) con el primer componente principal de las dinámicas temporales (dPC-temporal-1), para evaluar si tomando en cuenta ambos regímenes de dinámicas se producían los tipos de subgrupos que estamos buscando. Para comenzar, observamos las mismas neuronas para ver cambios en sus posiciones comparando una con otra: la distancia entre las neuronas #007 y #182 aumentó, con respecto los ejes temporal y vertical, lo cual nos sugiere que los pesos temporales no se relacionan mayormente con dinámicas categóricas. Por otro lado, neuronas claramente temporales como las unidades #228 y #045 se acercaron una a la otra, con referencia en particular al eje temporal, en vez del eje sensorial. También vale la pena

mencionar que estas mismas neuronas tienen tendencias contrarias, es decir, cuando la actividad de una neurona aumenta, la actividad de la otra decrementa. Este fenómeno proviene de la información limitada que se puede resumir en solo un eje temporal, pero más que eso, estas diferencias significan que los pesos neuronales sirven para agrupar representaciones similares, pero solamente los que se relacionan con el parámetro relevante para el componente principal. Dicho de otra manera, los pesos neuronales asociados a la identidad del estímulo no capturan bien las dinámicas temporales y viceversa. Es así como las neuronas temporales se acercan más con respecto al eje temporal, mientras que lo opuesto ocurre principalmente para las neuronas categóricas. Hemos evaluado cómo los ejes del estímulo no pueden aislar las neuronas temporales adecuadamente, y cuando combinamos un eje del estímulo con un eje temporal, observamos que neuronas temporales se colocan principalmente con respecto al eje temporal, mientras que las neuronas categóricas se relacionan con el eje del estímulo. Sabiendo lo mencionado, ahora queremos asegurarnos de que los ejes temporales no devuelven resultados más claros, y más que nada, resultados que divergen totalmente de las conclusiones y especulaciones previas.

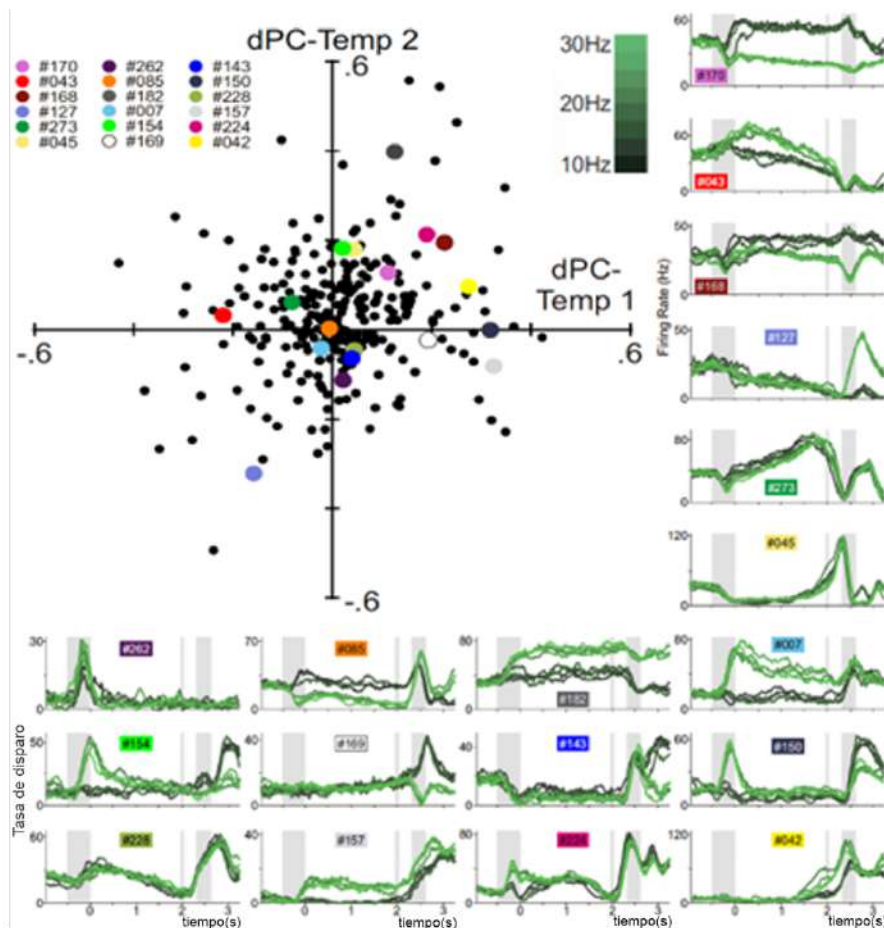


Figura 4.35. Pesos neuronales de los primeros dos componentes principales temporales. La gráfica en la esquina superior izquierda es la combinación de las distribuciones de pesos neuronales para los primeros dos componentes asociados a la identidad del estímulo. Cada punto representa los pesos de una neurona individual. Las otras figuras representan la actividad de neuronas individuales. Los puntos de colores en el plano corresponden a las etiquetas de colores en cada gráfica de las neuronas individuales.

El plano generado por los dos ejes principales asociados a las dinámicas temporales tiene la mayor cantidad de detalles a explicar (**Figura 4.35**). Un ejemplo inicial se puede observar entre la cercanía de las neuronas #228, una neurona puramente categórica, y la #143, una neurona con ciertas dinámicas categóricas combinadas con dinámicas temporales. La relación entre éstas en el plano temporal es una donde están casi perfectamente superpuestas, lo que se explica por las modulaciones que ocurren entre las 2 neuronas en casi los mismos puntos en tiempo, y la representación categórica al final para la neurona #143 coincide en su valor máximo con la neurona #228. En resumen, la dinámica categórica no tuvo mucha influencia sobre la relación de las

neuronas #228 y #143, y sus similitudes en el régimen de dinámicas temporales dominaron el posicionamiento en el plano puramente temporal (**Figura 4.35**). Otra inconsistencia categórica se da para las neuronas #154, una neurona categórica en 2 periodos de la tarea, y la #045, una puramente temporal. De nuevo, estas neuronas están casi superpuestas en el plano temporal, y con este ejemplo podemos concluir que las dinámicas temporales no se pueden utilizar para dinámicas categóricas y viceversa; la combinación de ejes sensoriales y temporales produce el agrupamiento menos útil, en términos de agrupamientos necesarios para diferentes cómputos discretos.

Al utilizar una métrica de reducción de dimensiones lineal, como dPCA, suponemos que la relación entre las variables es separable de manera lineal. Lo que vimos es que los regímenes de dinámicas relevantes presentan una calidad de mezclas en diferentes grados en los casos de cada neurona individual, parecido a lo que se ha reportado en estudios previos (Kobak et al., 2016, 2019; Rossi-Pool et al., 2017). Es así que la actividad y codificación de cada neurona individual se puede pensar como un integrador de los dos regímenes de dinámicas, por lo que hay una alta probabilidad de que la separación de los dos regímenes no se produzca por una combinación lineal. Dado el concepto de “selectividad mixta” (Johnston et al., 2020; Rigotti et al., 2013), tenemos que utilizar una métrica que pudiera cubrir la deficiencia de dPCA, lo que se puede hacer usando un método de reducción de dimensiones no-lineal, conocido como Aproximación Uniforme y Proyección sobre una Variedad (UMAP) (McInnes et al., 2018; Parra et al., 2022). Este método se usó recientemente para identificar “grid” células en la corteza entorrinal y reveló una geometría toroidal que subyace a las respuestas (Gardner et al., 2022). Si podemos hallar subgrupos funcionales con el método no-lineal, serviría como una buena evidencia apoyando la teoría de selectividad mixta, y representaría un avance significativo en la caracterización de poblaciones. Por otro lado, si los subgrupos funcionales no surgen de manera obvia, esto nos indicaría que la

selectividad mixta de todas las neuronas no ocurre de forma que se pueda caracterizar a lo largo de toda la población, sustentando la idea de que la heterogeneidad de la población es lo que produce representaciones robustas y útiles.

4.5. Buscando Subgrupos Funcionales con Reducción de Dimensiones No-Lineal

Aunque existen grandes diferencias en como dPCA y UMAP calculan la reducción de dimensiones, los detalles más esenciales se pueden identificar en términos de tanto la entrada y salida a los algoritmos. Ambas métricas utilizan promedios de todos los ensayos registrados para cada clase, y difieren principalmente en cómo se organizan los datos de entrada. Comenzando con la métrica que hemos estado usando, la actividad de las neuronas se agrupa en un arreglo que tiene la dimensionalidad equivalente a los números de parámetros de interés. En las dinámicas poblacionales para los sets individuales tanto como las cruz- proyecciones entre sets de rangos parecidos, utilizamos 2 parámetros de interés: la identidad del estímulo y la dinámica condición-independiente, también conocido como las dinámicas temporales. Cuando examinamos si se podía decodificar el atributo de la actividad de ambas poblaciones considerándolas juntas, agregamos el tercer parámetro de atributo. Estos arreglos nos permiten calcular las matrices marginalizadas de cada parámetro, utilizando métodos de álgebra lineal. Un beneficio de dPCA es que presenta solo un componente principal asociado a cada parámetro, lo cual permite caracterizar las dinámicas de cada parámetro más a fondo, asumiendo que más componentes principales siguen siendo informativas y significativas. Esta propiedad de la métrica permitió establecer avenidas decisionales (componentes asociados a la identidad del estímulo), e identificar que tipos de rastreos se manifestaban para mantener la estructura de la tarea en consideración (componentes temporales).

En contraste, para meter los datos a UMAP, generamos un renglón de datos que combinan los promedios de cada clase, concatenando las clases en orden creciente de intensidad, generando un renglón con dimensionalidad $1 \times (T \times C)$ para cada neurona, donde T es el número de puntos de tiempo, y C es el número de clases. La métrica usa los renglones correspondiendo a cada neurona para generar una variedad que existe en N dimensiones (donde $N = T \times C$). Esta variedad se caracteriza como un objeto que puede representar todas las complejidades de las dinámicas observadas para todas las neuronas, y el procedimiento toma esta variedad N -dimensional y genera un espacio bidimensional. El nuevo espacio es producido por un método que preserva las características topológicas de la variedad N -dimensional, y utiliza estas propiedades para construir el plano bidimensional más representativo de las variedades que se encuentran en N -dimensiones. Con el nuevo plano de baja dimensionalidad, podemos proyectar todas las neuronas sobre los 2 ejes, lo cual permite entender si los grupos que comparten ciertas propiedades en sus dinámicas se agrupan de manera significativa. Con la meta de evaluar si existe algún agrupamiento, primero observaremos como las neuronas individuales de la **Figura 4.33**, **Figura 4.34**, y **Figura 4.35** se distribuyen a lo largo del nuevo espacio bidimensional.

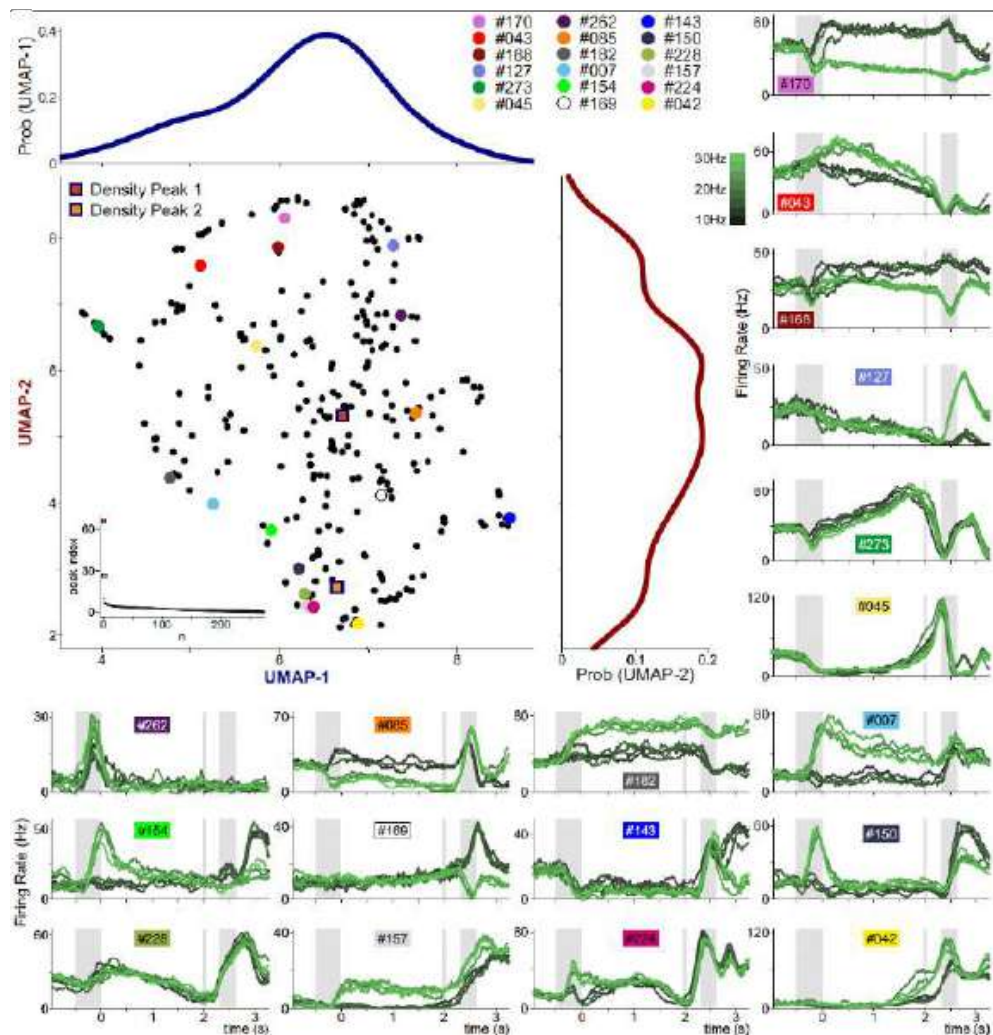


Figura 4.36. Plano de baja dimensionalidad generada con reducción de dimensiones no-lineal. La grafica en la esquina superior izquierda es la combinación de los 2 ejes que definen nuestra nueva variedad de 2 dimensiones. Las curvas encima y del lado derecho son distribuciones probabilísticas que demuestran la continuidad de la variedad en 2 dimensiones. La figura recuadro en la esquina inferior izquierda demuestra un cálculo que permite identificar clústeres con alta validez, y los clústeres detectados se indican con los cuadros naranjado y rojo, con orillas gruesas y negras. Cada punto representa los pesos de una neurona individual. Las otras figuras representan la actividad de neuronas individuales. Los puntos de colores en el plano corresponden a las etiquetas de colores en cada grafica de las neuronas individuales.

El plano bidimensional muestra resultados claramente caracterizados por sus regímenes de dinámicas, y se pueden observar mayores similitudes entre las mismas neuronas ejemplares. La cercanía entre las neuronas #182 y #007 sirven como ejemplo para comparar los resultados de UMAP directamente con los de dPCA. Estas neuronas se encuentran más cercanas en el plano utilizando dos componentes asociados a la identidad del estímulo (**Figura 4.33**), seguido por el

plano sensorial y temporal, donde la peor relación visual entre neuronas con dinámicas parecidas es del plano puramente temporal (**Figura 4.35**). Comparado con los resultados lineales, estas neuronas se encuentran más cercanas en el plano de variedad bidimensional, lo cual ha detectado propiedades que no se pudieron aislar utilizando el método de reducción de dimensiones lineal. Sin embargo, la distancia existente entre las 2 neuronas se puede entender en términos de la forma de respuesta. Esto es, las dinámicas de la neurona #182 establecen una representación categórica con poca variación en el resto de la tarea. En cambio, la neurona #007 demuestra picos notables de actividad elevada al final del periodo de estimulación, y durante el periodo de movimiento. Estos resultados podrían indicar que la forma de respuesta juega un papel esencial, y si la coincidencia de picos y valles de actividad coinciden, otras desigualdades se pesaran menos.

Otro ejemplo son las 3 neuronas #228m #157, y #224 que están casi superpuestas. La neurona #228, como mencionamos antes, es puramente temporal, mientras que la neurona #157 tiene una forma temporal parecida, pero mantiene una separación categórica durante la mayor parte del periodo de tarea. Por último, la neurona #224 tiene una representación ligeramente categórica durante el periodo de estimulación, pero se vuelve puramente temporal durante el retraso y hasta el fin del periodo de la tarea. Las características esenciales que unen las tres neuronas son un pico de actividad al final del periodo de estimulación u otra cerca del final del periodo de movimiento, y un valle de actividad alrededor del go-cue al final del periodo de la tarea. Congruente con nuestra reflexión en el ejemplo previo, la métrica de UMAP es muy sensible a unir formas con varios puntos de similitud, aunque la actividad de las neuronas esté ejecutando funciones completamente distintas (e.g. la neurona #228 es temporal y la neurona #157 es categórica). El sesgo descrito para la métrica de UMAP podría generar clústeres funcionales, pero es muy poco probable que la

propiedad discreta de los grupos identificados por sus dinámicas se mantenga, dado el tipo de mezclas que hemos observado entre neuronas individuales y ejemplares.

Ahora que hemos descrito lo que se entiende de las neuronas individuales y las posiciones entre ellas, podemos entender la variedad en 2 dimensiones a través de las distribuciones de puntos a lo largo del plano. Observando la distribución probabilística de UMAP-1 (**Figura 4.36**, esquina superior izquierda, curva encima), es claro que la distribución es unimodal, lo cual sugiere que no se pueden separar clústeres con respecto a la dimensión UMAP-1. Además, la distribución se asemeja bastante a una distribución gaussiana, lo cual no permite dividir en subgrupos con definiciones claras. Similar al eje UMAP-1, el eje de UMAP-2 (**Figura 4.36**, esquina superior izquierda, curva derecha) también revela una distribución principalmente unimodal. Aunque hay mayor varianza en la distribución de UMAP-2 que en UMAP-1, se puede llegar a la misma conclusión: la variedad en dos dimensiones de todos los datos para el set SFR no puede producir clústeres, o subgrupos, funcionales.

Para asegurarnos que clústeres funcionales no fueran a ser relevantes en la población de neuronas proyectadas sobre el plano bidimensional de UMAP, calculamos un índice que se conoce como “peak clustering index” (Rodriguez & Laio, 2014). Esta métrica compara todos los puntos y la cercanía entre los puntos alrededor para estimar donde existe la mayor cantidad de agrupamiento, o, dicho en otras palabras, el centro de un clúster potencialmente funcional. Con esta métrica, generamos 2 puntos (marcados con cuadros anaranjado y rojo) que podrían ser centros de clústeres, aunque esto no basta para decir con certeza que existen clústeres. Identificamos dos centros potenciales para clústeres, pero sus ubicaciones indican que estos puntos no representan lo que deberían. Ambos cuadros coinciden con el pico unimodal de la distribución probabilística del eje UMAP-1, por lo cual, en ese eje, los clústeres están detectando la misma raíz subyacente. Para el

segundo eje UMAP-2, los puntos centrales de los clústeres coinciden con valores de alta probabilidad. El que el clúster se haya identificado en esa posición puede ser debido a un mayor número de neuronas en esos lugares, mas no existe separación obvia en términos visuales. Mientras que estos resultados sirven como evidencia de que no es posible aislar subgrupos funcionales, tenemos que entender de qué manera la variedad en dos dimensiones relaciona a las neuronas entre sí. Para caracterizar esta última propiedad, generamos un plano con la densidad de puntos, y calculamos promedios de actividad ponderados por una doble- gaussiana para ver si existe varianza sistemática a lo largo del plano.

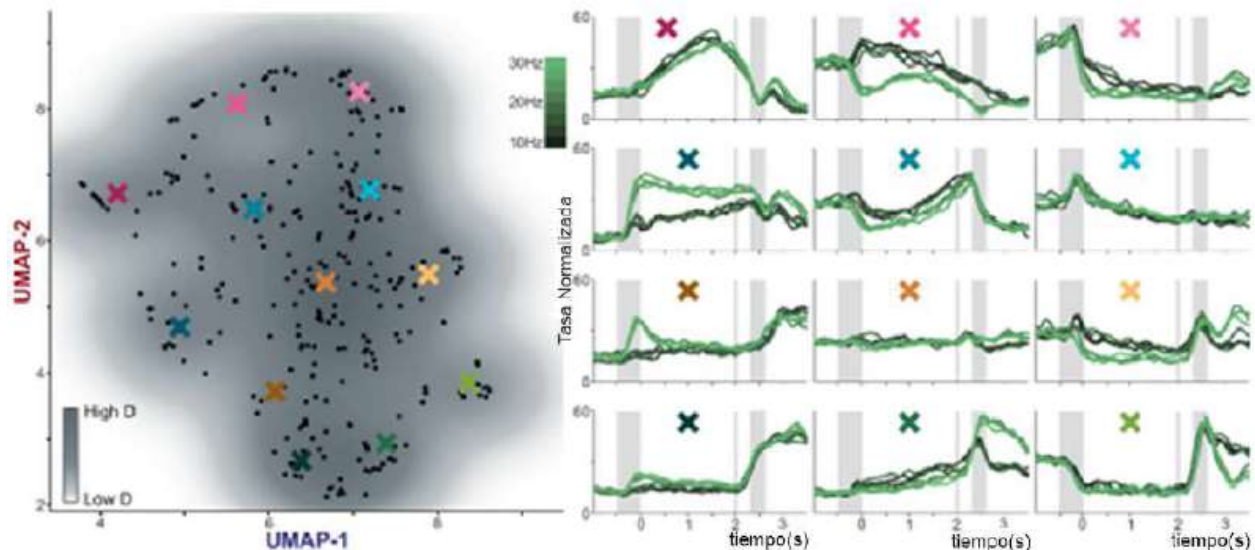


Figura 4.37. Gamma de respuestas promediadas del plano de baja dimensionalidad. El plano de baja dimensionalidad generado por UMAP se encuentra del lado izquierdo, parecido al plano de la **Figura 4.36**. En esta ocasión, graficamos las neuronas sobre una visualización de la densidad de los puntos, que varía entre blanco para baja densidad, y gris oscuro para alta densidad. Cada X coloreado corresponde a la gráfica del lado derecho con X del mismo color. Sobre cada X, ajustamos una doble-gaussiana ($\sigma=0.5$), y lo utilizamos para calcular las pesas para promediar las neuronas con respecto a su distancia del X. Neuronas más cercanas al centro recibirán un peso mayor, mientras que las neuronas más lejanas pesarán menos. Las curvas de tasa del lado derecho representan la actividad relativa transformada de vuelta a valores de tasa parecidos a lo observado para las neuronas individuales. Se pueden observar 8 clases visualizadas en cada grafica de tasa, y que varían entre gris oscuro para clases de la categoría “bajo” y verde claro para las clases de categoría “alto”. Los rectángulos grises marcan los mismos eventos que en todas las gráficas previas.

Para llegar a entender como las representaciones generadas por UMAP se relacionan entre uno y el otro, ejecutamos un escaneo de las dinámicas a lo largo del plano utilizando un promedio

ponderado para pesar las neuronas relevantes. Los pesos de cada neurona se derivaron del ajuste de una doble-gaussiana sobre cada X coloreado (**Figura 4.37**, izquierda; $\sigma=0.5$), donde las neuronas más cercanas al centro de la doble-gaussiana (el marcador con forma X) reciben un peso mayor y el peso decrece conforme la neurona se aleja del centro. El promedio ponderado de todas las neuronas cerca de una X nos permite caracterizar como la población varía en general a lo largo del plano de baja dimensionalidad. Este procedimiento nos brinda una manera de identificar si existen subgrupos aislables de toda la población, o si los regímenes de dinámicas temporales y categóricas suelen mezclarse a diferentes grados, generando un continuo de mezcla entre las dos dinámicas puras. En el proceso del escaneo, generamos 4 diferentes “ejes” de análisis, donde cada uno de los colores rosa, azul, marrón y verde definen una línea aproximada que cruza todo el plano cubierto en la gráfica de densidad. Es necesario discutir cada uno de estos “ejes” aproximados para establecer la existencia de este continuo.

Iniciamos con la consideración del primer renglón de actividad promediada utilizando el color rosa, con variaciones entre rosa oscuro, rosa, y rosa claro de lado izquierdo a derecho (**Figura 4.37**, derecha, primer renglón). La primera X, de rosa oscuro, demuestra una dinámica altamente temporal, sin ninguna dinámica categórica a lo largo de la tarea. En contraste, la actividad asociada a la X rosa tiene dinámicas puramente categóricas, pero la modulación en tiempo también representa cierta cantidad de varianza temporal dado que las dinámicas categóricas puras suelen mantener niveles de actividad invariantes durante el periodo de retraso. Notablemente, la actividad asociada a la X rosa claro es totalmente temporal similar a la X de rosa oscuro, pero se observa cierta divergencia categórica justo al final del periodo de estimulación. Las diferencias que surgen del eje rosa sugieren que los regímenes de dinámicas se relacionan de manera inherente e inseparable. Esta conclusión es apoyada al analizar el segundo renglón. En la X de color azul

oscuro observamos dinámicas puramente categóricas durante el periodo de retraso, reemergiendo después del periodo de movimiento. En cambio, la X de color azul pierde la mayoría de la dinámica categórica y mantiene dinámicas temporales, pero lo remanente de la categoría aparece durante el periodo de retraso. La X de azul claro es básicamente temporal aunque el único momento relevante para esta dinámica se da durante el periodo de estimulación con poca modulación a lo largo de la tarea después del estímulo. Los primeros dos renglones de actividad promediada nos demuestran una variabilidad en como las neuronas se distribuyen a lo largo del plano de baja dimensionalidad, lo cual sugiere que no existen subgrupos funcionales.

El tercer renglón de actividad promediada varía entre marrón oscuro, marrón, y marrón claro. Observamos actividad categórica notable durante el periodo de estimulación y dinámicas temporales para la X de marrón oscuro. La X de color marrón, tiene poca modulación con dinámicas temporales, pero principalmente demuestra una falta de modulación relevante hasta llegar al periodo inter-ensayo donde surge una representación categórica ligera que perdura hasta el final de la tarea. La actividad asociada a la X de marrón claro es considerablemente diferente. Aquí, surge una representación categórica durante el periodo de estimulación y casi todo el periodo de retraso, una representación temporal durante el periodo de movimiento, y una representación categórica, aunque invertida, durante el periodo inter-ensayo. La primera X del último renglón, color verde oscuro, tiene una dinámica categórica ligera durante el periodo de estimulación, seguido por dinámicas puramente temporales que duran hasta el final del periodo de la tarea. La X de color verde tiene dinámicas temporales mezcladas con una representación categórica tenue hasta después del periodo de movimiento donde la representación categórica se invierte, comienza a dominar, y se mantiene constante hasta el final de la tarea. La última X que marca la actividad promediada, de color verde claro, es parecida a la actividad de la X verde, pero la representación

categorica durante el retraso se perdió por completo. En cambio, la representación temporal domina hasta el final del periodo de movimiento, seguido por una representación categorica en el periodo inter-ensayo que perdura hasta el final de la tarea. La actividad promediada en los últimos dos renglones refuerza la idea que los regímenes de dinámicas predominantes, el régimen temporal, y el régimen categorico, no se pueden separar en subgrupos funcionales, si no que toda la población combina estas dos representaciones a diferentes grados. Considerado todos los renglones de promedios ponderados de actividad podemos ver que no hay variación sistemática cuando baremos de lado izquierdo a derecho; y si la forma de varianza no se encuentra preservada, indica que las neuronas no se separaron solamente por su funcionamiento.

Capítulo 5. Discusión

En este trabajo, nos propusimos entender si la DPC contribuye a la elaboración de un código categórico generalizado y abstraído. Para esto formulamos nuestra pregunta central: ¿Es la DPC capaz de generalizar su respuesta a través de atributos físicos diferentes? Y de ser así, ¿este patrón de actividad representaría el código más abstraído posible? Para poner a prueba nuestra hipótesis dos monos fueron entrenados en la tarea de categorización de estímulos vibrotáctiles, donde cada estímulo se tuvo que clasificar como “alto” o “bajo”. Establecimos dos paradigmas importantes que rigieron el diseño experimental: 1) los estímulos se podían variar de acuerdo con dos atributos físicos distintos; y 2) los valores utilizados para cada atributo fueron variados en 2 rangos parcialmente traslapados, de tal manera que la mitad de los estímulos cambiaron su categoría asociada dependiendo del contexto (el rango dado). Estas directrices se mantuvieron durante todo el estudio de abstracciones en el código neural.

Analizando la actividad neuronal de la DPC al nivel individual y poblacional, encontramos que la decisión se codifica gracias a un sustrato neuronal común, del cual emerge un código abstracto que representa las dos categorías de manera independiente. Desde una perspectiva computacional, este fenómeno es altamente flexible y eficiente, dado que la misma población subyacente de neuronas elige la decisión apropiada independientemente de contexto. Aunque las dinámicas observadas en DPC no son suficientes para resolver la tarea de manera completa, dado que representan la decisión emergente, los resultados demostrados en este trabajo agregan evidencia en favor de que esta área no sólo se limita a planear o ejecutar el movimiento físico para reportar la decisión final, sino que también está involucrada en la construcción de un código categórico,

complejo y abstraído que está relacionado con la decisión misma. Además, observamos que esta señal decisional emerge durante el periodo inter-ensayo, lo cual sugiere que DPC además estaría generando una señal de retroalimentación para mejorar la ejecución de la misma tarea en ensayos futuros.

Sin embargo, en este punto nos planteamos preguntas relevantes acerca del rol de esta área cerebral: ¿Dónde aparece la DPC dentro del proceso de la toma de una decisión categórica? ¿A qué tipo de señales tiene acceso? Es más, ¿existe alguna área rio arriba que presente una codificación abstracta similar que dependa del contexto? Y de existir esta área, ¿Cómo se produciría la abstracción? Para examinar estas preguntas, primero debemos considerar donde cae la DPC en la jerarquía de procesamiento somatosensorial, y cuales operaciones son ejecutadas en áreas rio arriba. Considerando las diversas jerarquías propuestas para este procesamiento en monos macacos, la DPC juega un papel entre las áreas sensoriales y las áreas asociadas a la respuesta motora (Romo & Rossi-Pool, 2020; Romo & Salinas, 2001), de manera parecida a las otras áreas asociativas premotoras de la corteza (Hernández et al., 2010). Respecto a las áreas sensoriales, un trabajo previo, utilizando esta misma tarea de categorización, demostró que la señal que se observa en S1 mantiene una representación fiel de los atributos físicos (frecuencia y amplitud) (Alvarez et al., 2015). Estas dinámicas propias de S1 fueron también confirmadas en una variedad de tareas distintas (de Lafuente & Romo, 2006; Romo & Rossi-Pool, 2020; Rossi-Pool et al., 2016), y en diferentes modelos experimentales (Fassihi et al., 2014; Siegle et al., 2021). Sin embargo, como bien se ha reportado (Rossi-Pool et al., 2016), esta área se encarga solamente de crear una copia fiel de la identidad del estímulo y no de realizar cálculos más complejos que involucren tomas de decisión o planeamiento motor. Ahora bien, si consideramos el camino que

toma la información sensorial desde su entrada a la corteza, inmediatamente después de S1, nos encontramos con la corteza somatosensorial secundaria (S2), la cual se encuentra inmediatamente río arriba de la DPC (de Lafuente & Romo, 2006; Rossi-Pool, Zainos, Alvarez, Parra, et al., 2021). Resultados recientes encontraron que esta área podría servir como el sitio donde ocurre la transformación de la información sensorial a un código más abstracto (Rossi-Pool, Zainos, Alvarez, Diaz-deLeon, et al., 2021). Tomando esto en cuenta S2 parece ser un operador esencial en la abstracción de las señales sensoriales y podría funcionar como la fuente principal de señal necesaria para que la DPC genere su código categórico.

A pesar de estos resultados, no es nuestra intención sugerir que la DPC sea la única área con este rol categórico relacionado con la decisión. Estudios en otras modalidades sensoriales sugieren otros centros de mantenimiento de la decisión (Freedman & Assad, 2016; Mohan et al., 2021). Más aún, la actividad asociada con la decisión de una tarea se encuentra altamente distribuida a lo largo de áreas del lóbulo frontal (Hernández et al., 2010), donde la mayoría también son recipientes de las señales generadas por S2 y áreas con rol similar para otras modalidades sensoriales. Sin embargo, previos descubrimientos sugieren que la DPC es como un candidato prometedor para el estudio de nuestra investigación (Romo & Rossi-Pool, 2020; Rossi-Pool et al., 2016).

En términos clásicos, el rol de DPC estuvo limitado a la preparación del reporte motor (Cisek & Kalaska, 2005; Dekleva et al., 2018; Pesaran et al., 2006; M. Wang et al., 2019), al ensayo mental de los movimientos conocidos (Cisek & Kalaska, 2004; Papadourakis & Raos, 2019), y apoyando a la corteza motora primaria (M1) (Bestmann et al., 2008; Coallier et al., 2015; Thura & Cisek, 2014). El rol de la DPC es marcadamente distinto que el rol de las otras dos cortezas premotoras. Se ha demostrado que la corteza premotora medial (MPC) juega cierto papel en las entradas sensoriales relacionadas con percepción del tiempo, tanto como las salidas motoras (Mendoza et

al., 2018; Merchant et al., 2013; Romo et al., 1993; Russo et al., 2020). En contraste, dentro de la corteza premotora ventral (VPC) se ha demostrado actividad representativa de la entrada sensorial, sin importar el atributo físico a categorizar (resultados no publicados del laboratorio). Sin embargo, en este trabajo, proponemos tres argumentos acerca de que la actividad en la DPC no se debería relacionar solamente con el planeamiento o ejecución del movimiento. Estos se basan en primer lugar con el diseño experimental, en segundo con el contraste entre las respuestas neuronales para la tarea cognitiva y la tarea de control, y finalmente con la ortogonalidad entre las señales categóricas que ocurren antes y después del reporte de la decisión.

En primer lugar, como se ha descrito en los métodos (Registros Electrofisiológicos), nuestro experimento fue diseñado cuidadosamente para minimizar la variabilidad entre los movimientos necesarios para oprimir cada botón de su decisión. Los resultados presentados previamente demostraron un alto grado de diferenciación entre señales categóricas, lo cual no se explica bien bajo la interpretación del rol limitado a la preparación del movimiento. Esto está de acuerdo con estudios previos sobre la codificación de la dirección de movimiento en poblaciones de neuronas corticales. En segundo lugar, el control de luces correspondiente al set de SFR demuestra un apagado de las respuestas neuronales en comparación con la actividad observada durante el set activo. Aquí, además de perder toda la codificación categórica durante el periodo de retraso, también se pierde toda la codificación durante el periodo de movimiento, lo cual sugiere que no existe la posibilidad de decodificar el movimiento del sujeto basándonos en la respuesta categórica. Por último, un punto adicional e importante que emerge del análisis poblacional, muy similar a lo mostrado en trabajos previos (Elsayed et al., 2016; Kaufman et al., 2014).

Las dinámicas de decisión antes y después del movimiento (en particular durante el periodo inter-ensayo), que arrojó el análisis de dPCA, demuestran que estas dos señales de decisión están

organizadas de manera ortogonal. La existencia de ortogonalidad entre estas representaciones, indica que ambas señales podrían estar implicadas en procesos diferentes. Mientras que la actividad durante la memoria de trabajo mantiene la información de la decisión, la actividad después del movimiento podría estar directamente relacionada con una evaluación de la decisión luego de haber obtenido la recompensa, o la falta de esta (Akrami et al., 2018). Si este fuera el caso, significaría que la DPC está involucrada en la reemergencia de la decisión, sin ninguna relación con el movimiento en sí, lo cual implica que el rol que se le asigna a esta área es el de suplir cálculos considerablemente más complicados de lo que se había propuesto inicialmente.

Volviendo a los antecedentes de S2, el lector (como también lo hicimos nosotros), se podría preguntar lo siguiente: si la señal abstracta y categórica de decisión emerge ya en S2, ¿Por qué se forma nuevamente una señal de decisión en la DPC? Se podría explicar la representación de la decisión de varias maneras que: a) produciendo la infraestructura dinámica necesaria para mantener información abstracta de manera persistente en la memoria de trabajo, b) asociando las señales con información contextual relevante, c) comunicando la decisión para la ejecución del movimiento, y d) la distribución de la retroalimentación de acuerdo con el resultado. Lo que descubrimos en el trabajo presente demuestra que los puntos a) y d) parecerían ser los más evidentes; donde uno emerge durante el periodo de retraso, mientras que el otro ocurre durante el periodo inter-ensayo. Queremos destacar el punto a) como una respuesta aproximada a la pregunta del funcionamiento computacional de la DPC: la DPC no está produciendo la infraestructura para desarrollar la decisión – lo cual podría estar ocurriendo en S2 – si no que representa la señal abstracta de manera persistente.

5.1. Limitaciones del Estudio

Este estudio intenta elucidar el papel de la DPC, con enfoque en demostrar cómo su rol se puede relacionar con la decisión de la tarea, en vez de estar exclusivamente comprometida a la generación de respuestas motoras. Aunque intentamos aislar las dinámicas de la decisión de las motoras, es posible que la separación pudiera ser más marcada en un diseño que permitiera responder para ambas categorías con el mismo movimiento, como se ha visto en el sistema visual (Mohan et al., 2021). Una opción puede ser incluir una tarea de control pasiva, donde ningún movimiento se emite durante la tarea. Otra limitación sería el orden de entrenamiento. Con más sujetos entrenados, podría valer la pena comenzar el entrenamiento con los sets de rango largo antes de los sets de rango corto y ver cómo cambia el sesgo que se desarrolló. Una última limitación que se tiene que tomar en cuenta es que nuestro diseño no permite la producción constante de errores a través de todas las clases. Por cómo funciona la curva psicométrica que describe el desempeño de la tarea, las clases más extremas son fáciles de resolver y el mono casi nunca se equivoca, lo cual significa que el estudio con ensayos errores no puede incluir todas las clases de estímulos. Para poder corregir esta falla en el diseño, se necesitará cambiar la definición de la tarea en sí.

5.2. Conclusión

En resumen, los resultados presentados demuestran que DPC emplea un código común para mantener la categorización de diferentes atributos físicos, presentados en dos rangos parcialmente superpuestos. Este mecanismo para la codificación categórica es muy similar a los que fueron descritos en distintas tareas (Mohan et al., 2021). Adicionalmente, hemos mostrado a través de las técnicas de reducción de dimensiones, que una señal singular y categórica emerge a lo largo de la población completa registrada en la DPC, la cual no subsiste de subgrupos funcionales. Creemos

que este fenómeno es favorable gracias a la alta heterogeneidad de respuestas neuronales de esta área (Rigotti et al., 2013), las cuales ocurren a lo largo de un continuo de mezcla entre dinámicas categóricas y temporales. Esto facilitaría también la mejora en el desempeño general de la red (Perez-Nieves et al., 2021).

Para concluir, esperamos que el trabajo presentado ilumine sobre la capacidad y flexibilidad de las neuronas del lóbulo frontal para adaptar estrategias a una variedad de contextos y condiciones. Para experimentos futuros creemos que podríamos llegar a entender mejor esta adaptabilidad si agregamos a nuestro set experimental estímulos que varíen en duración, para ver si las representaciones categóricas se siguen manteniendo aun con estímulos temporales donde la formación e integración de estos requeriría de un mayor grado de abstracción. Además, los análisis y conclusiones de este trabajo podrían ser puestos a prueba en otras áreas premotoras (asociativas), que estén involucradas en la toma de decisiones perceptuales. Finalmente, sería imprescindible para futuras líneas de investigación que involucren esta misma tarea, estudiar otros tipos de datos, como los campos de potencial locales (LFPs), lo cual permitiría profundizar el entendimiento de cómo la red utiliza todas las estrategias posibles para coordinar respuestas categóricas asociadas a la decisión.

Capítulo 6. Bibliografía

- Akrami, A., Kopec, C. D., Diamond, M. E., & Brody, C. D. (2018). Posterior parietal cortex represents sensory history and mediates its effects on behaviour. *Nature*, 554(7692), 368–372. <https://doi.org/10.1038/nature25510>
- Alvarez, M., Zainos, A., & Romo, R. (2015). Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(15), 4773–4778. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504723112>
- Bestmann, S., Swayne, O., Blankenburg, F., Ruff, C. C., Haggard, P., Weiskopf, N., Josephs, O., Driver, J., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cerebral Cortex*, 18(6), 1281–1291. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm159>
- 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(4), 1067–1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.04.014>
- Chaisangmongkon, W., Swaminathan, S. K., Freedman, D. J., & Wang, X.-J. (2017). Computing by Robust Transience: How the Fronto-Parietal Network Performs Sequential, Category-Based Decisions. *Neuron*, 93(6), 1504–1517.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.002>
- Churchland, M. M., Cunningham, J. P., Kaufman, M. T., Foster, J. D., Nuyujukian, P., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2012). Neural population dynamics during reaching. *Nature*, 487(7405), 51–56. <https://doi.org/10.1038/nature11129>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2004). Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex. *Nature*, 431(7011), 993–996. <https://doi.org/10.1038/nature03005>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: Specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron*, 45(5), 801–814. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.027>
- Coallier, É., Michelet, T., & Kalaska, J. F. (2015). Dorsal premotor cortex: Neural correlates of reach target decisions based on a color-location matching rule and conflicting sensory evidence. *Journal of Neurophysiology*, 113(10), 3543–3573. <https://doi.org/10.1152/jn.00166.2014>
- Cromer, J. A., Roy, J. E., & Miller, E. K. (2010). Representation of Multiple, Independent Categories in the Primate Prefrontal Cortex. *Neuron*, 66(5), 796–807. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.05.005>
- de Lafuente, V., & Romo, R. (2005). Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nature Neuroscience*, 8(12), 1698–1703. <https://doi.org/10.1038/nn1587>
- de Lafuente, V., & Romo, R. (2006). Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(39), 14266–14271. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605826103>
- Dekleva, B. M., Kording, K. P., & Miller, L. E. (2018). Single reach plans in dorsal premotor cortex during a two-target task. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05959-y>
- Díaz-DeLeón, G., Álvarez, M., Bayones, L., Zainos, A., Zizumbo, J., Parra, S., Pujalte, S., Romo, R., Rossi-Pool, R., & de Lafuente, V. (2022). An abstract categorical decision code

- in dorsal premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(50). <https://doi.org/10.1073/pnas.2214562119>
- Ebitz, R. B., & Hayden, B. Y. (2021). The population doctrine in cognitive neuroscience. *Neuron*, 109(19), 3055–3068. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.011>
- Elsayed, G. F., Lara, A. H., Kaufman, M. T., Churchland, M. M., & Cunningham, J. P. (2016). Reorganization between preparatory and movement population responses in motor cortex. *Nature Communications*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/ncomms13239>
- Fassihi, A., Akrami, A., Esmaeili, V., & Diamond, M. E. (2014). Tactile perception and working memory in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(6), 2331–2336. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315171111>
- Freedman, D. J., & Assad, J. A. (2016). Neuronal Mechanisms of Visual Categorization: An Abstract View on Decision Making. *Annual Review of Neuroscience*, 39, 129–147. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033919>
- Gardner, R. J., Hermansen, E., Pachitariu, M., Burak, Y., Baas, N. A., Dunn, B. A., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2022). Toroidal topology of population activity in grid cells. *Nature*, 602(7895), 123–128. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04268-7>
- Georgopoulos, A. P., Kettner, R. E., & Schwartz, A. B. (1988). Primate Motor Cortex and Free Arm Movements to Visual Targets in Three-Dimensional Space. II. Coding of the Direction of Movement by a Neuronal Population. In *The Journal of Neuroscience* (Vol. 8, Issue 8).
- Georgopoulos, A. P., Schwartz, A. B., & Kettner, R. E. (1986). Neuronal Population Coding of Movement Direction. *Science*, 233(4771), 1416–1419. <https://doi.org/10.1126/science.3749885>
- Glaser, J. I., Perich, M. G., Ramkumar, P., Miller, L. E., & Körding, K. P. (2018). Population coding of conditional probability distributions in dorsal premotor cortex. *Nature Communications*, 9(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04062-6>
- Goodwin, S. J., Blackman, R. K., Sakellaridi, S., & Chafee, M. V. (2012). Executive control over cognition: Stronger and earlier rule-based modulation of spatial category signals in prefrontal cortex relative to parietal cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(10), 3499–3515. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3585-11.2012>
- Green, D. M., & Swets, J. A. (1966). *Signal Detection Theory*.
- Hernández, A., Nácher, V., Luna, R., Zainos, A., Lemus, L., Alvarez, M., Vázquez, Y., Camarillo, L., & Romo, R. (2010). Decoding a Perceptual Decision Process across Cortex. *Neuron*, 66(2), 300–314. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.031>
- Johnston, J. W., Palmer, S. E., & Freedman, D. J. (2020). Nonlinear mixed selectivity supports reliable neural computation. *PLoS Computational Biology*, 16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007544>
- Kandel, E., Schwartz, J. H., & Jessell, T. (2012). *Principles of Neural Science* (5th ed.).
- Kaufman, M. T., Churchland, M. M., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2014). Cortical activity in the null space: permitting preparation without movement. *Nature Neuroscience*, 17(3), 440–448. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00502>
- Kaufman, M. T., Churchland, M. M., Santhanam, G., Yu, B. M., Afshar, A., Ryu, S. I., & Shenoy, K. V. (2010). Roles of Monkey Premotor Neuron Classes in Movement Preparation and Execution. *Journal of Neurophysiology*, 104, 799–810. <https://doi.org/10.1152/jn.00892.2011>

- 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, e10989. <https://doi.org/10.7554/eLife.10989>
- Kobak, D., Pardo-Vazquez, J. L., Valente, M., Machens, C. K., & Renart, A. (2019). State-dependent geometry of population activity in rat auditory cortex. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.44526>
- Machens, C. K., Romo, R., & Brody, C. D. (2005). Flexible control of mutual inhibition: A neural model of two-interval discrimination. *Science*, 307(5712), 1121–1124. <https://doi.org/10.1126/science.1104171>
- Mante, V., Sussillo, D., Shenoy, K. V., & Newsome, W. T. (2013). Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature*, 503(7474), 78–84. <https://doi.org/10.1038/nature12742>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 164(1), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- McInnes, L., Healy, J., & Melville, J. (2018). UMAP: Uniform manifold approximation and projection for dimension reduction. *ArXiv*.
- Mendoza, G., Méndez, J. C., Pérez, O., Prado, L., & Merchant, H. (2018). Neural basis for categorical boundaries in the primate pre-SMA during relative categorization of time intervals. *Nature Communications*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03482-8>
- Merchant, H., Pérez, O., Zarco, W., & Gámez, J. (2013). Interval Tuning in the Primate Medial Premotor Cortex as a General Timing Mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 33(21), 9082–9096. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5513-12.2013>
- Mohan, K., Zhu, O., & Freedman, D. J. (2021). Interaction between neuronal encoding and population dynamics during categorization task switching in parietal cortex. *Neuron*, 109, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.11.022>
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(2), 394–399. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619449114>
- Panzeri, S., Senatore, R., Montemurro, M. A., & Petersen, R. S. (2007). Correcting for the Sampling Bias Problem in Spike Train Information Measures. *Journal of Neurophysiology*, 98(3), 1064–1072. <https://doi.org/10.1152/jn.00559.2007>
- Papadourakis, V., & Raos, V. (2019). Neurons in the Macaque Dorsal Premotor Cortex Respond to Execution and Observation of Actions. *Cerebral Cortex*, 29(10), 4223–4237. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy304>
- Pardo-Vazquez, J. L., Castiñeiras-de Saa, J. R., Valente, M., Damião, I., Costa, T., Vicente, M. I., Mendonça, A. G., Mainen, Z. F., & Renart, A. (2019). The mechanistic foundation of Weber’s law. *Nature Neuroscience*, 22(9), 1493–1502. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0439-7>
- Parra, S., Díaz, H., Alvarez, M., Zizumbo, J., Rivera-Yoshida, N., Pujalte, S., Bayones, L., Romo, R., & Rossi-Pool, R. (2022). Hierarchical unimodal processing within the primary somatosensory cortex during a bimodal detection task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(52), e2213847119. <https://doi.org/10.1073/pnas>

- Perez-Nieves, N., Leung, V. C. H., Dragotti, P. L., & Goodman, D. F. M. (2021). Neural heterogeneity promotes robust learning. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26022-3>
- Pesaran, B., Nelson, M. J., & Andersen, R. A. (2006). Dorsal Premotor Neurons Encode the Relative Position of the Hand, Eye, and Goal during Reach Planning. *Neuron*, 51(1), 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.025>
- Remington, E. D., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible Sensorimotor Computations through Rapid Reconfiguration of Cortical Dynamics. *Neuron*, 98(5), 1005–1019.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.020>
- Rigotti, M., Barak, O., Warden, M. R., Wang, X.-J., Daw, N. D., Miller, E. K., & Fusi, S. (2013). The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature*, 497(7451), 585–590. <https://doi.org/10.1038/nature12160>
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The Cortical Motor System. *Neuron*, 31(6), 889–901. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00423-8)
- Rodriguez, A., & Laio, A. (2014). Clustering by fast search and find of density peaks. *Science*, 344(6191), 1492–1496. <https://doi.org/10.1126/science.1242072>
- Romo, R., & Rossi-Pool, R. (2020). Turning Touch into Perception. *Neuron*, 105(1), 16–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.033>
- Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A., & Merchant, H. (1993). Representation of Tactile Signals in Primate Supplementary Motor Area. *Journal of Neurophysiology*, 70(6), 2690–2694. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.6.2690>
- Romo, R., & Salinas, E. (2001). Touch and Go: Decision-Making Mechanisms in Somatosensation. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 107–137. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.107>
- Rossi-Pool, R., Salinas, E., Zainos, A., Alvarez, M., Vergara, J., Parga, N., & Romo, R. (2016). Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of temporally structured tactile stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(49), E7966–E7975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618196113>
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Diaz-deLeon, G., & Romo, R. (2021). A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex. *Nature Communications*, 12(2000), 1–13.
- Rossi-Pool, R., Zainos, A., Alvarez, M., Parra, S., Zizumbo, J., & Romo, R. (2021). Invariant timescale hierarchy across the cortical somatosensory network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(3), e2021843118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2021843118/-/DCSupplemental.Published>
- 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(6), 1432–1446.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.023>
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(15), 7523–7532. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820474116>
- Russo, A. A., Khajeh, R., Bittner, S. R., Perkins, S. M., Cunningham, J. P., Abbott, L. F., & Churchland, M. M. (2020). Neural Trajectories in the Supplementary Motor Area and

- Motor Cortex Exhibit Distinct Geometries, Compatible with Different Classes of Computation. *Neuron*, 107, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.020>
- Sarma, A., Masse, N. Y., Wang, X.-J., & Freedman, D. J. (2016). Task-specific versus generalized mnemonic representations in parietal and prefrontal cortices. *Nature Neuroscience*, 19(1), 143–149. <https://doi.org/10.1038/nn.4168>
- Siegle, J. H., Jia, X., Durand, S., Gale, S., Bennett, C., Graddis, N., Heller, G., Ramirez, T. K., Choi, H., Luviano, J. A., Groblewski, P. A., Ahmed, R., Arkhipov, A., Bernard, A., Billeh, Y. N., Brown, D., Buice, M. A., Cain, N., Caldejon, S., ... Koch, C. (2021). Survey of spiking in the mouse visual system reveals functional hierarchy. *Nature*, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03171-x>
- Thura, D., & Cisek, P. (2014). Deliberation and commitment in the premotor and primary motor cortex during dynamic decision making. *Neuron*, 81(6), 1401–1416. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.031>
- Trautmann, E. M., Stavisky, S. D., Lahiri, S., Ames, K. C., Kaufman, M. T., O’Shea, D. J., Vyas, S., Sun, X., Ryu, S. I., Ganguli, S., & Shenoy, K. V. (2019). Accurate Estimation of Neural Population Dynamics without Spike Sorting. *Neuron*, 103(2), 292–308.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.003>
- 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(1), 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.026>
- Wang, J., Narain, D., Hosseini, E. A., & Jazayeri, M. (2018). Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nature Neuroscience*, 21, 102–110.
- Wang, M., Montanède, C., Chandrasekaran, C., Peixoto, D., Shenoy, K. V., & Kalaska, J. F. (2019). Macaque dorsal premotor cortex exhibits decision-related activity only when specific stimulus–response associations are known. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09460-y>
- Yuste, R. (2015). From the neuron doctrine to neural networks. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(8), 487–497. <https://doi.org/10.1038/nrn3962>



An abstract categorical decision code in dorsal premotor cortex

Gabriel Diaz-deLeon^{a,b}, Manuel Alvarez^b , Lucas Bayones^b, Antonio Zainos^b , Jerónimo Zizumbo^b , Sergio Parra^b , Sebastián Pujalte^b, Ranulfo Romo^{b,c,1,2}, Román Rossi-Pool^{b,c,1} , and Víctor de Lafuente^{a,1}

Contributed by Ranulfo Romo; received August 24, 2022; accepted November 4, 2022; reviewed by Omri Barak and Xiao-Jing Wang

The dorsal premotor cortex (DPC) has classically been associated with a role in preparing and executing the physical motor variables during cognitive tasks. While recent work has provided nuanced insights into this role, here we propose that DPC also participates more actively in decision-making. We recorded neuronal activity in DPC while two trained monkeys performed a vibrotactile categorization task, utilizing two partially overlapping ranges of stimulus values that varied on two physical attributes: vibrotactile frequency and amplitude. We observed a broad heterogeneity across DPC neurons, the majority of which maintained the same response patterns across attributes and ranges, coding in the same periods, mixing temporal and categorical dynamics. The predominant categorical signal was maintained throughout the delay, movement periods and notably during the intertrial period. Putting the entire population's data through two dimensionality reduction techniques, we found strong temporal and categorical representations without remnants of the stimuli's physical parameters. Furthermore, projecting the activity of one population over the population axes of the other yielded identical categorical and temporal responses. Finally, we sought to identify functional subpopulations based on the combined activity of all stimuli, neurons, and time points; however, we found that single-unit responses mixed temporal and categorical dynamics and couldn't be clustered. All these point to DPC playing a more decision-related role than previously anticipated.

dorsal premotor cortex | categorical decision | inter-trial coding | continuum responses | temporal signals

Daily, humans and animals learn to recognize commonalities between distinct subjects and produce unifying categories and concepts in a natural fashion, instead of storing every individual experience. This process, defined as categorization, permits the approximation of quick decisions necessary in daily life, e.g., labeling the worth of an item as expensive or slowing down when we realize we are driving too fast in a school zone. Once learned, these categories can be generalized, assimilating unrelated groups, which results in the expansion of the previous category's definition. Thus, the understanding of novel topics and experiences, and matching them with the most appropriate decisions, depends on prior knowledge of the category in question. Furthermore, this categorization process also depends on the contextual situation; under different conditions, the same category could have different meanings. For example, acceptable driving speeds depend on context, given that they differ between a city street and a highway. The interval values that delimit each category are modulated in a context-dependent manner.

Complex phenomena such as categorization and decision-making rely on a variety of underlying mechanisms. Although it is known that specific processes depend on the decision to be made (1–3), it is believed that some common task-resolving mechanisms could emerge as well (4, 5). Neural coding from frontal lobe areas demonstrates a high capacity for abstraction and generalization (4, 6–9), which may even be generalized across different sensory modalities (10). In contrast, sensory cortices respond faithfully or code specific attributes of the stimuli (11). A previous study in individual neurons in the primary somatosensory cortex (S1), in which trained monkeys had to categorize three different sensory features of a vibrotactile stimulus, showed that some neurons code a particular feature of the stimuli, while others code all features indiscriminately (12). Thus, S1 neurons represent different aspects of the stimuli, but not its category.

Employing the same vibrotactile categorization task (VCT), here we studied the neuronal activity recorded from the dorsal premotor cortex (DPC). This cortical region was historically associated with the planning of physical movement and response (13–20). Several studies suggest that the activity in DPC can also be related to an abstracted representation of the final decision, making this area a prime candidate to study the categorical representation that emerges within the cortex. In particular, during a temporal pattern discrimination task, neurons of this area codify stimulus patterns in abstracted categories, which were signaled in several different epochs of the task, such as the working memory,

Significance

Dorsal premotor cortex's role in somatosensory processing has been generally limited to movement, but our current results add to growing evidence favoring a more abstract function. We recorded DPC's activity in two monkeys trained in a vibrotactile categorization task of two distinct physical attributes, and found an abstract decision signal throughout the population, underpinned by purely temporal signals. Neurons maintained significant responses regardless of attribute or range; population signals converged to identical categorical representations, as shown when cross projected between contexts. Importantly, reemergence of the decision signal during the intertrial period also suggests a feedback role. These results support that DPC plays a larger role during decision-making and outcome feedback, regardless of the stimulus attributes that triggered the decision report.

Author contributions: R.R., R.R.-P., and V.d.L. designed research; M.A., A.Z., R.R., and V.d.L. performed research; G.D.-d.L., L.B., J.Z., S. Parra, S. Pujalte, and R.R.-P. analyzed data; and G.D.-d.L., L.B., J.Z., S. Parra, S. Pujalte, R.R., R.R.-P., and V.d.L. wrote the paper.

Reviewers: O.B., Technion-Israel Institute of Technology; and X.-J.W., New York University.

The authors declare no competing interest.

Copyright © 2022 the Author(s). Published by PNAS. This article is distributed under [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 \(CC BY-NC-ND\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

¹To whom correspondence may be addressed. Email: ranulfo.romo@gmail.com, romanr@ifc.unam.mx, or lafuente@unam.mx.

²Present address: El Colegio Nacional, 06020 Mexico City, Mexico.

This article contains supporting information online at <https://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2214562119/-/DCSupplemental>.

Published December 5, 2022.

comparison, and decision-making periods (4). Moreover, a variety of heterogeneous activity with a broad diversity and mixed selectivity dynamics is elicited (21). To give sense to this diversity, the neural dynamics were investigated at the population level, employing the collective activity of the DPC network during the decision process (22). This population-level approach was also used to analyze DPC responses during a visual task, showing that preparatory and movement dynamics were coded orthogonally in the population (20, 23). Importantly, at different times, the same neurons modify their responses to generate these separate coding subspaces (20). These recent findings provide relevant evidence to revindicate the role of DPC during abstract categorization, working memory, and decision-making. Therefore, the participation of DPC in more cognitive processes should be further explored.

In this regard, and since it is known that categories serve as a mechanism for uniting various dissimilar objects, we posed two initial questions to face this exploration: is it possible that separate members of the same category are represented similarly in the neuronal activity? Does the brain unite separate categorical representations, or maintain them independently in isolated subpopulations? To address these questions, we trained two monkeys to perform the VCT, which consisted in evaluating the magnitude of a given stimulus as “high” or “low” based on the physical attribute that was varied (frequency or amplitude). For each attribute, two different superimposed ranges were trained. Importantly, stimulus magnitudes shared by sets of the same physical attribute should be categorized as “low” in one while “high” in the other.

Characterizing the breadth of responses that appear among the population's single neurons, we observed an overwhelming categorical representation that was maintained throughout the delay period, lasting until the intertrial period. Further, all observable sensory dynamics appeared to be correlates of the categorical responses, consistently across the two physical attributes and the two superimposed sets. Then, we transit to considering how a common population of single units behave for differing stimulus attributes. This would allow us to see whether neurons were committed to a single attribute, or whether they would present with a more abstract response pattern that unifies the distinct physical attributes. We found that most neurons presented similar response patterns for both attributes, often coding for both attributes at the same moment.

Although single-unit studies still yield interesting findings in this area, little is known about the aggregate activity that emerges across the entire population when the VCT is performed. To address this issue, we used dimensionality reduction techniques to better understand the heterogeneity of dynamics occurring within the population recorded from DPC and find the most representative underlying dynamics (20, 22, 24–26). Once again, we observed a consistently maintained categorical representation, and the dynamics that emerge from different sets are entirely relatable using populations of neurons recorded between different sets. Moreover, two orthogonal dynamics were observed, one during the delay and the other one during the movement/intertrial periods. Despite this, we found that these orthogonal population responses are represented by the same neural substrate; instead of clusters of neurons associated with each orthogonal dynamic, we find a continual transition between these signals. These results demonstrate that DPC wholly leverages its heterogeneous activity to form a highly efficient abstract decision categorical code, which serves to categorize different stimulus attributes regardless of their physical attributes.

Results

Vibrotactile Categorization Task. Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to categorize a vibrotactile stimulus as high or low for

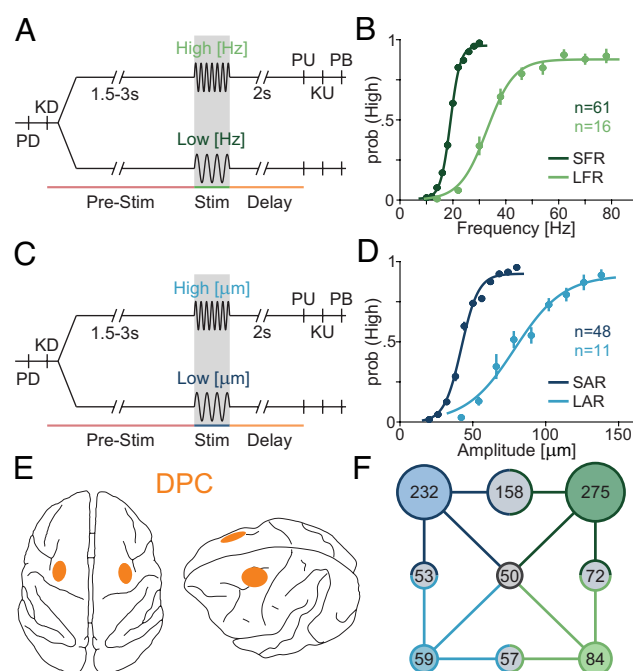


Fig. 1. Task Schematic, Psychophysical Performance, Data Sets, and Recording Sites. (A and C) Task schematic for categorization of frequencies (A) and amplitudes (C). Trials start when the mechanical probe lowers, indenting the glabrous skin of one fingertip of the monkeys' restrained right hand (probe down event, "PD"). The animals respond by placing their left hand on an immovable key (key down event, "KD"). After KD, a variable period (1.5 to 3 s) is presented, followed by the presentation of a single stimulus lasting 0.5 s. After stimulation, a fixed delay period of 2 s is presented, followed by the probe up event ("PU"). PU serves as the "go" cue for monkeys to remove their hand from the key (key up event, "KU") and report their decision using one of the two push buttons placed in front of him (push button event, "PB"). Correct answers were rewarded with a few drops of juice. (B and D) Psychometric performance for all categorization sets: (B) Psychometric curves for the two frequency range sets, short (dark green) and long (light green). The short frequency set (SFR) had 12 stimuli that varied between 10 and 30 Hz, in steps of 2 Hz, with the middle stimulus (20 Hz) repeated once for each category (61 sessions). The LFR set had 10 stimuli that varied between 14 and 78 Hz, in steps of 8 Hz, with the middle stimulus (46 Hz) repeated once for each category (16 sessions). (D) Psychometric curves for two amplitude range sets, short (dark blue; SAR) and long (light blue; LAR). The SAR set had 12 stimuli that varied between 20 and 80 μ m, in steps of 6 μ m, with the middle stimulus (50 μ m) repeated once for each category (48 sessions). The LAR set had 10 stimuli that varied between 42 and 138 μ m, in steps of 12 μ m, with the middle stimulus (90 μ m) repeated once for each category (11 sessions). (E) Top (Left) and lateral (Right) views of a monkey brain, with recorded DPC area highlighted (yellow). (F) Diagram of populations of neurons recorded per set. Colors are consistent with those in panels B and D. Corner circles with solid colors represent sets, intersecting circles with two mixed colors represent populations recorded in both sets, and the black circle in the middle is the population of neurons recorded in all the four sets.

two different physical attributes: frequency and amplitude, each in two different overlapping ranges: short frequency range (SFR= 10 to 30 Hz in steps of 2 Hz) and short amplitude range (SAR = 20 to 80 μ m in steps of 6 μ m); long frequency range (LFR= 14 to 78 Hz in steps of 8 Hz) and long amplitude range (LAR = 42 to 136 μ m in steps of 12 μ m), resulting in a total of four different predetermined sets (Fig. 1 A–C) (12). Sets were presented in a random order. The monkeys reported their choice by reaching and pressing one of the two buttons with their left free hand. The experimental setup was designed so that the angular difference between the buttons (11°) was expected to be statistically indistinguishable in the activity of motor or premotor neurons (SI Appendix). Monkeys' performance was consistent for all sets: frequency short (SFR, $n = 61$ sessions, $90.3 \pm 0.16\%$) and long (LFR, $n = 16$ sessions, $82.9 \pm 1.2\%$, Fig. 1B); amplitude short (SAR, $n = 48$ sessions, 85.4

$\pm 0.35\%$) and long (LAR, $n = 11$ sessions, $81.1 \pm 1.41\%$, Fig. 1D). This is represented by the rightward shift of the lighter colored psychometric curve as well as the saturation at values of 0 and 1. All data (355 neurons) were recorded from DPC (Fig. 1E), where 275 neurons were recorded during the SFR set, 232 neurons during the SAR set, 84 during the LFR set, and 59 during the LAR set (Fig. 1F). Additionally, a control version of the SFR set was presented to the monkeys. In this set, at the beginning of each trial, a bright light located within each button turns on, indicating the correct (rewarded) answer for that trial. The rest of the trial develops identically to those of the active SFR set. A total of 175 units were recorded during this control task.

Single Neuron Responses during the Vibrotactile Categorization Task.

Previous studies in DPC have shown that its neural activity is heterogeneous, spanning from purely categorical to purely temporal (20, 22, 27). To study this diversity, we characterized the coding and response properties of each neuron over the course of the VCT. Exemplary neurons are shown in Fig. 2 and SI Appendix, Fig. S1. We can observe a neuron with a purely categorical persistent response to the SFR set in Fig. 2A, Top; it was silent for high stimulation frequencies but maintained the response during low ones. It is important to notice, in the raster plot and rate profile (Fig. 2A, Bottom), that the categorical response emerged at the end of the stimulation period and was maintained throughout the delay. Remarkably, this neuron had a nearly identical response to amplitude categorization (SAR set, Fig. 2B). This phenomenon was consistently observed across neurons; in general, most had the same responses regardless of the physical attribute tested.

To quantify the categorical nature of neuron responses, we computed the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC; SI Appendix) at each time (28), between the firing rate distributions corresponding to high and low stimulus categories. For some neurons (Fig. 2C and D), categorical representation during the SFR and SAR sets significantly emerges at the end of the stimulation period and persists throughout the delay until after the PU event. Its activity represents the high stimulus categories silently, characterized by an AUROC < 0.5 .

Given that a categorical code implies a transformation from the sensory representation, we wondered whether pure sensory information is still present in DPC neurons. To elucidate this question, we computed the category (I_{CAT}) and stimulus (I_{STIM}) mutual information for each physical attribute, for each single neuron (SI Appendix). These two calculations yielded identical results (Fig. 2E and F) for their values as well as their significant time windows ($P < 0.05$), suggesting that both of them are measuring the same underlying dynamics. This foreshadows the finding that this DPC population contains little to no information of the stimuli's physical parameters. Note that I_{STIM} could go up to more than double than I_{CAT} (which is bounded by 1 bit, SI Appendix); if stimuli information were available beyond what is provided by the categorical representation, I_{STIM} should surpass I_{CAT} . Moreover, this is also found for the long stimulus sets (SFR and LAR), where we can again observe that this neuron preferentially responds to low classes for both physical attributes (SI Appendix, Fig. S1A and B). These results indicate that this exemplary neuron maintains a significant categorical representation, regardless of the physical attribute or stimulation range studied.

Other DPC neurons recorded in the SFR condition also exhibited a broad repertoire of dynamics that vary over the task period (SI Appendix, Fig. S2). For example, panel A shows a neuron that responds after the go-cue, with slightly categorical dynamics in

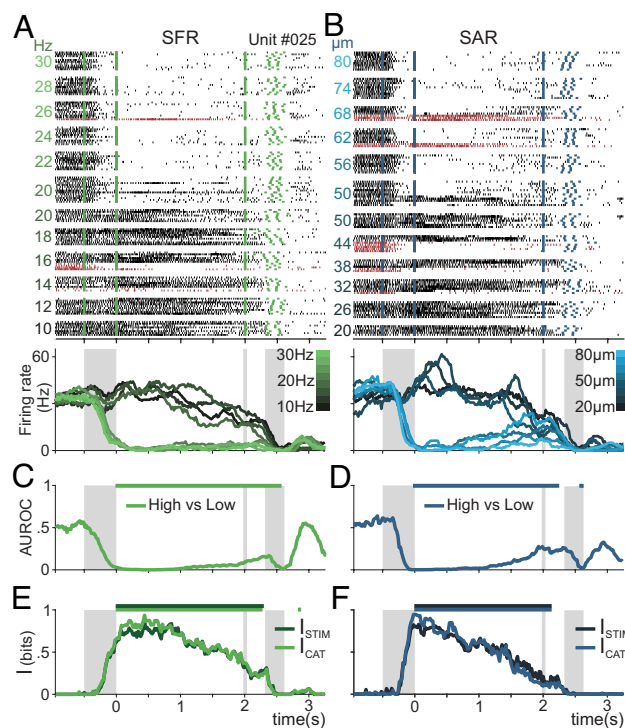


Fig. 2. A Single Neuron's Activity during Frequency and Amplitude Categorization. (A and B) Raster plots of a single neuron recorded in the SFR (A, C, and E) and SAR (B, D, and F) sets. Black and red tick marks represent spikes in trials with correct and incorrect answers, respectively. Green (A) and blue (B) tick marks indicate psychophysical events. Trials are grouped by class (stimulus intensity), with intensity values marked on the left side. From Left to Right, the first green and blue tick marks that occur at -0.5 s indicate stimulus onset, and the second marks at $t = 0$ s indicate stimulus offset. After a fixed 2 s delay period, the third green and blue tick marks indicate PU, while the fourth represents KU and the fifth represents PB. Figures below raster plots represent firing rate averages for all the hit trials associated with each of the eight visualized classes. Some classes were excluded for clarity in the visualization. Large gray rectangles represent the stimulation period, while thin rectangles mark PU, and the third and last rectangle marks the average movement period, beginning with KU and ending with PB. Firing rate curves range from dark gray for low category stimuli to bright green (A, frequency) or bright blue (B, amplitude) for high category stimuli. (C and D) Time-dependent differential AUROC (high versus low) values were taken between the firing rate distributions of correct trials. AUROC < 0.5 or AUROC > 0.5 indicates an increased firing rate response for classes of category low or high, respectively. Significant windows, based on permutation tests and correcting for multiple comparisons, are marked above the curve ($P < 0.01$). (E and F) Time-dependent category (I_{CAT} , light green and blue) and stimulus mutual information (I_{STIM} , dark green and blue) curves ($P < 0.05$).

the movement period that become even more pronounced in the intertrial period. However, in B, there is a neuron whose response is slightly categorical during the stimulation period but whose clearest categorical response occurs only after movement, during the intertrial period. The neuron in C has pure temporal dynamics up until the go-cue, becoming categorical during the movement period, and then presents mixed coding in the intertrial period. The neuron in panel D mirrors the one shown in Fig. 2 and SI Appendix, Fig. S1, with a persistent categorical code throughout the delay period but with a preference for the low rather than high category. Interestingly, its categorical coding is quenched after the go-cue and movement period. The neuron in SI Appendix, Fig. S2E demonstrates a slight categorical response during the delay and after the movement period, with clear temporal modulation. Finally, panel F shows a neuron that represents purely temporal dynamics, with almost no variation between the classes throughout the entire task period. It is important to note that following the movement period, dynamics continue to emerge in several

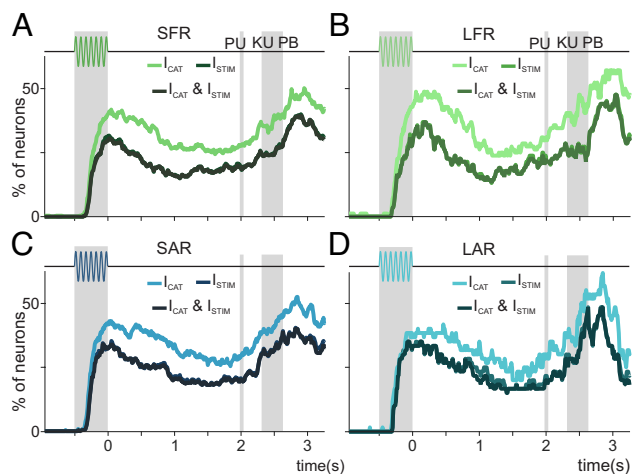


Fig. 3. Single Neuron Coding during Frequency and Amplitude Categorization. (A and B) Neuron population coding for the stimulus frequency (A and B) and stimulus amplitude sets (C and D). Population proportions recorded for frequency short range (SFR; A, $n = 275$) and long range (LFR; B, $n = 84$) and for amplitude short range (SAR; C, $n = 232$) and long range (LAR; D, $n = 54$) with significant category information (I_{CAT}), stimulus information (I_{STIM}), and both information types at once (I_{CAT} and I_{STIM}).

neurons (SI Appendix, Fig. S2 B–E, see SI Appendix, Fig. S5B [neurons: #085, #154, #169, #150, #143, #127]) in a manner that is independent of those present during the motor report. This signal is maintained even later than the reward delivery (~40 ms after push button), during the intertrial period. In summary, as opposed to ref. 12, DPC neurons display a diverse range of categorical and temporal dynamics in their responses.

Single Neuron Coding Dynamics. Since we now have a picture of single neuron responses in DPC, we proceed to analyze how the entire population behaves as a function of time. For each metric (I_{CAT} and I_{STIM}) and stimulus set, Fig. 3 shows the proportion of all neurons yielding significant results across the entire population. Notably, in Fig. 3A for SFR, the response pattern is similar across the mutual information metrics: the categorical representation emerges at the end of the stimulation period, it is maintained persistently throughout the delay with a slightly smaller proportion, and then the representation picks up during the movement period. Intriguingly, the greatest proportion of neurons with significant coding is found after movement, in the intertrial period. The peak during the stimulus period corresponds to the emergence of a categorical decision, where the subject decides its report, and the persistent dynamic during the delay corresponds to the subject's maintenance of the decision in working memory. However, a high proportion of this categorical coding persists into the intertrial period. This was previously found in DPC during a different task (4, 22), and is probably related to learning or reward processes, such as integrating the evaluation of choice outcomes into future decisions (29, 30). Note that this same response pattern was observed for the population recorded during the LFR condition (Fig. 3B).

We now wonder if the categorical (I_{CAT}) and the stimulus information (I_{STIM}) can account for separate underlying dynamics. In all panels of Fig. 3, the proportion of neurons with significant I_{CAT} is greater than that of I_{STIM} , suggesting that categorical coding is more abundant. However, the percentage of neurons with both significant I_{CAT} and I_{STIM} (I_{CAT} and I_{STIM}) almost perfectly overlaps with the curve for only I_{STIM} . As previously discussed for individual neurons (Fig. 2A), this result suggests that categorical information is the only one present in the DPC network. These findings remained true for all sets, regardless of attribute or range, exhibiting

a general feature of this cortical area. Given the prior association between DPC and a particular role dedicated to the motor report, we compared results with those from the light control task described above. Since movements were the same in the control as in our other tasks if decision coding dynamics could actually be interpreted as movement or its preparation, they should also appear in the control. This was not the case, as can be appreciated in SI Appendix, Fig. S3. We used AUROC, variance tests and information to compare the significant activity that could be found in the population recorded for our experimental SFR set (SI Appendix, Fig. S3A) to its control version (SI Appendix, Fig. S3B). For example, if we take a look over the results for the measures of I_{CAT} in SFR in Fig. 3A (and AUROC in SI Appendix, Fig. S3A) and compare it with those obtained in SI Appendix, Fig. S3B, we can observe that there is an evident loss of categorical information across the entire population throughout the control task. This suggests that the sustained activity observed during experimental sets might be better interpreted as a persistent decision signal of which category each stimulus belongs to, rather than as the preparation of a particular movement. However, it remains unclear whether a single neuron performs common operations between different sets, or if the network assigns specific roles to individual neurons based on the set being tested.

To test this, we analyzed the neurons recorded for more than one set in order to understand how the DPC network codes the information during the categorization of different stimulus attributes. When comparing SFR and SAR, we calculated the information tuning as a function of time for both stimulus sets, and then compared each time bin to determine whether the single neurons were coding information related to a single or both stimulus attributes. Fig. 4A shows the coding as a function of time for each neuron recorded in both sets (SFR/SAR, $n = 158$). We observed that most neurons code both attributes at some point throughout the task. To further elaborate, we computed the population proportions with significant coding as a function of time for individual or both attributes (Fig. 4C). Note, that during the task, the percentage of neurons that codes both features ($I_{both,CAT}$) is much higher than those with a single-feature coding ($I_{freq,CAT}$ or $I_{amp,CAT}$). These results strengthen our hypothesis of the network's convergent mechanism for stimulus categorization. Further, a similar abstract

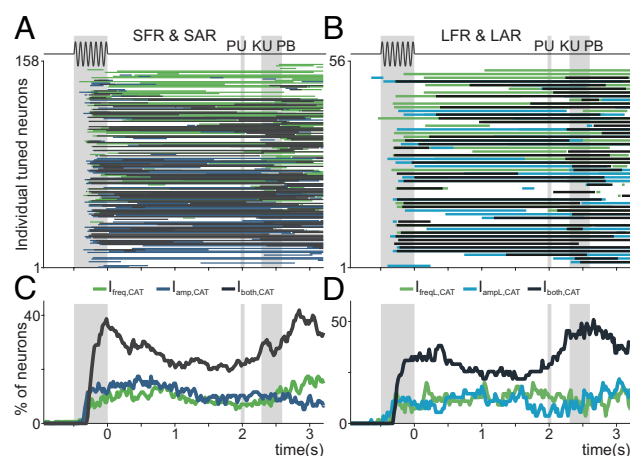


Fig. 4. Abstract Information Coding of Stimulus Attributes. (A and B) Information tuning for all neurons recorded in the frequency and amplitude sets. (A) Neurons recorded ($n = 158$) during the SFR and SAR. (B) Neurons recorded for both long stimulus attribute ranges (LFR and LAR; $n = 54$). Lines indicate individual neurons with significant information during only one set (blue and green) or both sets (gray). (C and D) Percentage of neurons, recorded during short-range (C) or long-range sets (D), with only frequency (green), amplitude (blue), or dual information coding (dark gray).

population coding was observed for the neurons recorded during both long ranges of stimulus sets (Fig. 4 *B* and *D*, LFR/LAR, $n = 56$). These results indicate that the network reused the coding dynamics of most of the individual units, regardless of whether the stimulus varied based on amplitude or frequency. However, we wondered whether this occurs when considering the emerging activity from the entire population of neurons regardless of each stimulus feature. We extended this analysis to consider if we could decode, which attribute was being varied, from the activity of the neurons recorded in two attributes of similar ranges. In *SI Appendix*, Fig. S4 *A* and *B*, it can be seen that the attribute cannot be consistently decoded, despite multiple points of comparison (Cat_{LOW} , Cat_{HIGH} , all trials). This means that the activity of the population of neurons is almost entirely preserved between the sets of differing attributes, serving as further evidence of the conserved roles for individual single units. However, we wondered whether this might instead be possible when considering the emerging activity from the entire population of neurons.

Generic Population Dynamics across Stimulus Attributes. To understand the signals that were obfuscated in the heterogeneity of single neuron responses, dimensionality reduction methods were recently applied to compute the relevant population dynamics

(25, 31–33). Here, we employed demixed-principal component analysis (dPCA) to find the population axes that maximize the amount of explained variance associated with a particular task parameter (22, 24). To compute these representative axes (dPCs), we calculated the marginalized covariance matrices which summarize the population coactivity with respect to each task parameter. These decoding axes yield dimensions that summarize the population-level dynamics, allowing us to understand how the network is representing the different parameters associated with the task. Moreover, this approach allowed us to separate the population coding dynamics from the pure temporal signals that explained most of the variance.

We begin by considering the four stimulus sets separately (SFR, SAR, LFR, and LAR) and computing the dPCs with the marginalized activity with respect to the stimulus identity. In Fig. 5 panels *A* and *B* (*Top* and *Bottom*), we plotted the first two stimulus-dPCs calculated for SFR and SAR, where each one has eight classes projected. In a similar manner to the single neuron analysis, the stimulus-axes for SFR and SAR showed a categorical representation that emerges halfway through the stimulation period and maintain itself throughout the delay period until after the GO cue. It is only during the movement period that the dPCs began to diverge: the first dPC maintains its categorical representation

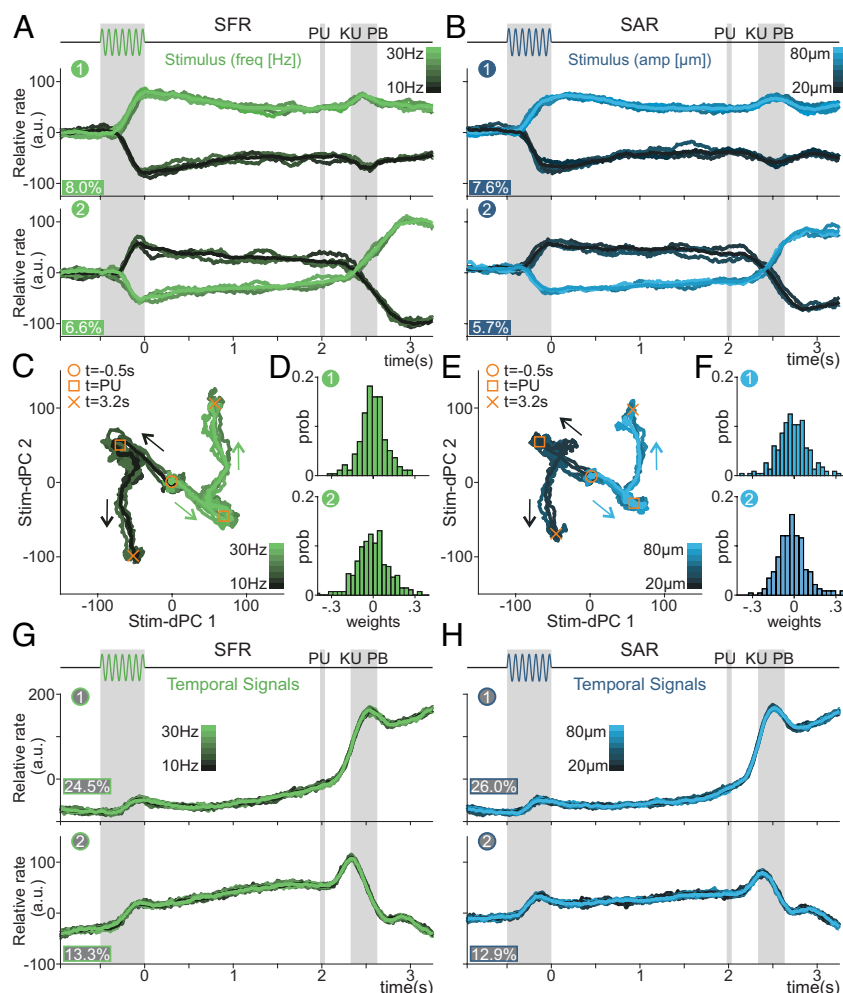


Fig. 5. Stimulus and Temporal Population Dynamics. (*A* and *B*) Projections of class averages over the first and second decoding stimulus-axes of the short-range population for frequency (*A*, SFR, $n = 275$) and amplitude (*B*, SAR, $n = 232$). Classes ranging from dark (lowest stimulus) to light (highest stimulus). The ordinal number of each dPC is shown in a circle; explained variances are shown as percentages. (*C* and *E*) Phase diagram of the same classes projected across the first two decoding axes for frequency (*C*) and amplitude (*E*). The yellow circle marks $t = -0.5$ s (SO), the yellow square marks the end of the delay (PU, $t = 2$ s), and the yellow x marks $t = 3.2$ s (intertrial period). (*D* and *F*) Distributions of the neuronal weights for the first two decoding axes of short range for frequency (SFR, *D*) and amplitude (SAR, *F*). (*G* and *H*) The first two temporal population signals for the short-range population for frequency (SFR, *G*) and amplitude (SAR, *H*).

until well after the GO cue and movement period (Fig. 5 *A* and *B*, *Top*), while the second dPC exhibits its strongest categorical representation during the intertrial period (Fig. 5 *A* and *B*, *Bottom*). Remarkably, this same response pattern was observed for the LFR and LAR sets (*SI Appendix*, Fig. S5 *A* and *B*, *Top* and *Bottom*). Since each dPC was identified using separate data sets, the congruence across these results strongly suggests that a common, generic coding mechanism was being employed.

If we consider both stimulus-dPCs together, it is possible to understand how the network manages to differentiate the traces related to each category during the different task periods. In panels *C* and *E* of Fig. 5, we plot two-dimensional phase diagrams obtained from the first two dPCs associated with frequency and amplitude. All traces start together at the center of the phase diagram, but soon afterward, the traces for the stimulus related to categories low and high begin to diverge, consolidating into what could be separate decision paths. Importantly, after the PU event (square symbol), the population evolution changed drastically. This suggests that the population dynamics between these two task periods are almost orthogonal (20, 23, 34). Intriguingly, this orthogonal population signal endures well into the intertrial period. Moreover, we also found that this same behavior remains consistent for the long-range sets as well (*SI Appendix*, Fig. S5 *C* and *E* for LFR and LAR, respectively).

Considering the contributions of each neuron for these two dPC axes, we find that the weights are normally distributed around 0, indicating that the network balances positive and negative

coding equally (Fig. 5 *D* and *F* and *SI Appendix*, Fig. S5 *D* and *F*). We then computed the pure temporal population responses, employing the condition-independent marginalized matrices to calculate the first two temp-dPCs (24). For all sets, these two signals remained unaltered and explained more than 42% of the whole variance (Fig. 5 *G* and *H* and *SI Appendix*, Fig. S5 *G* and *H*). This high percentage suggests that they constitute an essential underlying mechanism for this categorization process (27). When considered together, these results suggest that the same coding and temporal population dynamics are exploited by DPC neurons during the categorization of different stimulus attributes and ranges. Taking this line of inquiry a step further, and to tie back to the last analysis of the previous section, we performed the dPCA calculations on the shared sets of neurons recorded for two different attributes within similar ranges, combining the activity of both populations as an extra parameter for dPCA to take into consideration. We found that the attribute information was not decodable for any of the ranges (*SI Appendix*, Fig. S4 *C* and *D*), while the variance explained by the attribute axes is low. Intriguingly, despite adding an additional parameter, the stimulus components are preserved (*SI Appendix*, Fig. S4 *E* and *F*).

Finally, we decided to go further and test the universality of these abstracted population codes. For this, we produced the decoding axes for a common population of neurons recorded in both the SFR and SAR sets and then projected the SAR population activity over the SFR decoding axes (Fig. 6*A*), and vice versa (Fig. 6*B*). The axes (dPC) that were optimized to decode stimulus

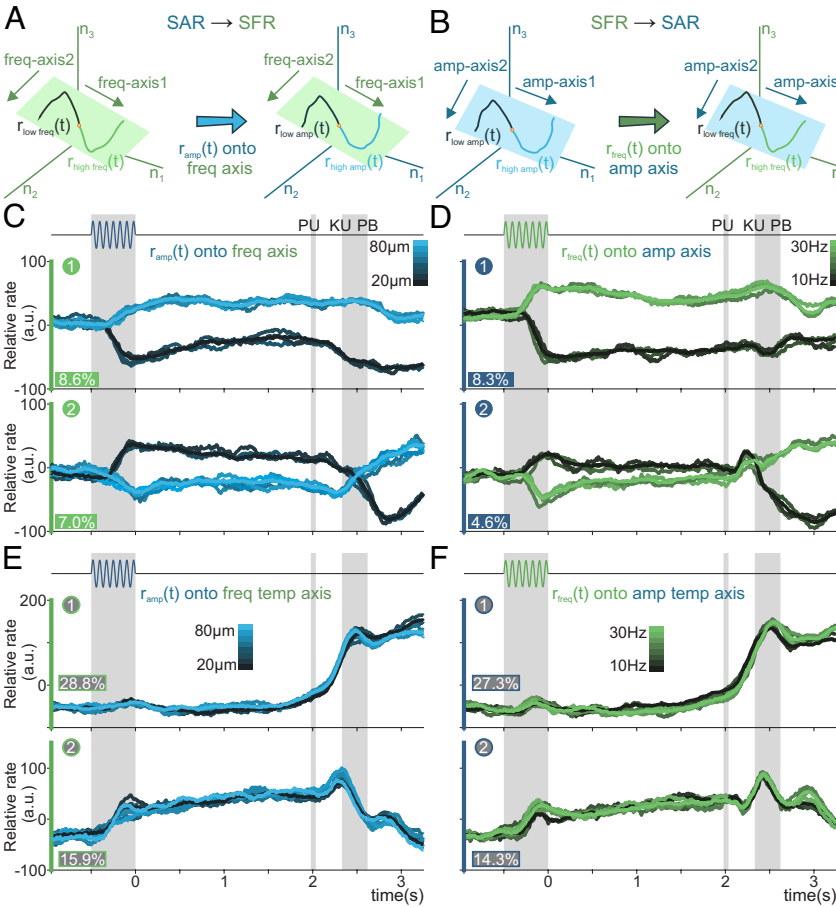


Fig. 6. Abstract Temporal and Categorical Coding Population Dynamics. (A and B) Schematic depicting the projection of the SAR activity over the SFR decoding axes (A), and vice versa (B) ($n = 158$). (C and E) Projection of classes from the SAR population over the first two SFR freq-axes (C), and the first two SFR temporal-axes (E). Axes computed with the SFR dynamic. The numbers in green circles, as well as the color of the y-axis, mark the source of the decoding axes. Explained variance of the SAR dynamic for each SFR freq-dPC is included below. (D and F) Projection of classes from the SFR population over the first two blue circles, as well as the color of the y-axis, mark the source of the decoding axes. Explained variance of the SFR dynamic for each SAR amp-dPC is included below.

identity during the SFR set were employed to project the population activity recorded during the SAR set. This procedure is only possible because the neurons were recorded during both sets: SFR and SAR. We also performed the same procedure for the common population between the LAR and LFR sets (*SI Appendix, Fig. S6 A and B*). The projection of SAR-population activity over the first and second SFR-decoding axes gives rise to the same categorical representations as shown in Fig. 5: the categorical decision coding lasts through the delay and grows in the intertrial period (Fig. 6C). This remains consistent when projecting the LAR-population activity over the LFR-decoding axes (*SI Appendix, Fig. S6C*). Moreover, a nearly identical categorical representation appears when we project the SFR-population activity over the SAR-decoding axes (Fig. 6D), as well as when we project the LFR-population activity over the LAR-decoding axes (*SI Appendix, Fig. S6D*). Furthermore, the temporal signals for the SAR-population activity projected over SFR-temporal axes (Fig. 6E) mirror the SFR-population activity projected over the SAR-temporal axes (Fig. 6F). Analogous results were also found for long-range sets (*SI Appendix, Fig. S6 E and F*). Moreover, these signals are also remarkably similar to the pure decoding axes that were obtained for the entire populations in Fig. 5 and *SI Appendix, Fig. S5*. These results strengthen the evidence that the DPC network uses a universal population dynamic during this task. The same coding and temporal population responses are evoked regardless of the stimulus' physical attribute or range.

Mixed Single Neuron Responses Generate the Population Dynamics. To further characterize the DPC responses, we asked whether the different population dynamics are generated from separate groups of neurons. In other words, is it possible to divide the neural responses into clusters associated with the population responses observed in Figs. 5 and 6? To tackle this question, we paired the neuronal weight distributions to create scatterplots for three different pairs of decoding axes: stim-dPC-1 and stim-dPC-2 (*SI Appendix, Fig. S7 A, Left*), stim-dPC-1 and temp-dPC-1 (*SI Appendix, Fig. S7 A, Middle*), and temp-dPC-1 and temp-dPC-2 (*SI Appendix, Fig. S7 A, Right*). In all the three cases, the 18

example neurons (*SI Appendix, Fig. S7 B, Right and Bottom*) are distributed in a seemingly random manner, although there are some intuitive differences. For example, neuron units #182 and #007 are relatively closer in the plane created with the stim-dPCs (*Left*), than the one created with the temp-dPCs (*Right*). Intuitively, the response pattern to the varying stimuli is similar for these two example neurons, although they may have two completely different temporal signals supporting their categorical response. This initial analysis supports what other studies have found in other tasks (22, 24, 35): that the population of neurons recorded in DPC demonstrates a mixing of temporal and coding dynamics to varying degrees.

To corroborate these results with a different approach, we used a nonlinear dimensionality reduction technique known as Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) (36, 37). This method was recently applied to identify grid cells in the entorhinal cortex and reveal the toroidal geometry underlying their responses 38. Using this technique, we projected the concatenated firing rate from all stimuli related to the SFR set, into two-dimensional space, providing us with a visual representation of the data that could potentially detect functional clusters of neuronal activity (Fig. 7A). Under the assumption that such clusters could exist, we first estimated the probability density functions associated to each UMAP dimension (*SI Appendix, Fig. S7B*, above and to the right of the UMAP plane). These nearly unimodal distributions suggest that there is only a single, centralized cluster in the UMAP plane.

To further address this result, we calculated the peak clustering index 39 (*SI Appendix*) of each point and found two outliers (*Inset in SI Appendix, Fig. S5B*). When graphing these density peaks (square symbols in *SI Appendix, Fig. S7*), it is possible to note that they do not separate different groups, suggesting that they belong to the same cluster. Moreover, to visualize this single, central cluster, we overlaid a contour density plot onto the neurons plotted across the UMAP plane (Fig. 7A) and observed that our cluster is indeed a single, continuous entity. We sought to characterize how groups of neurons vary across the UMAP plane, so we calculated a double-Gaussian ($\sigma = 0.4$) weighted average of the activity of all neighboring neurons at certain points (X-marks) throughout the

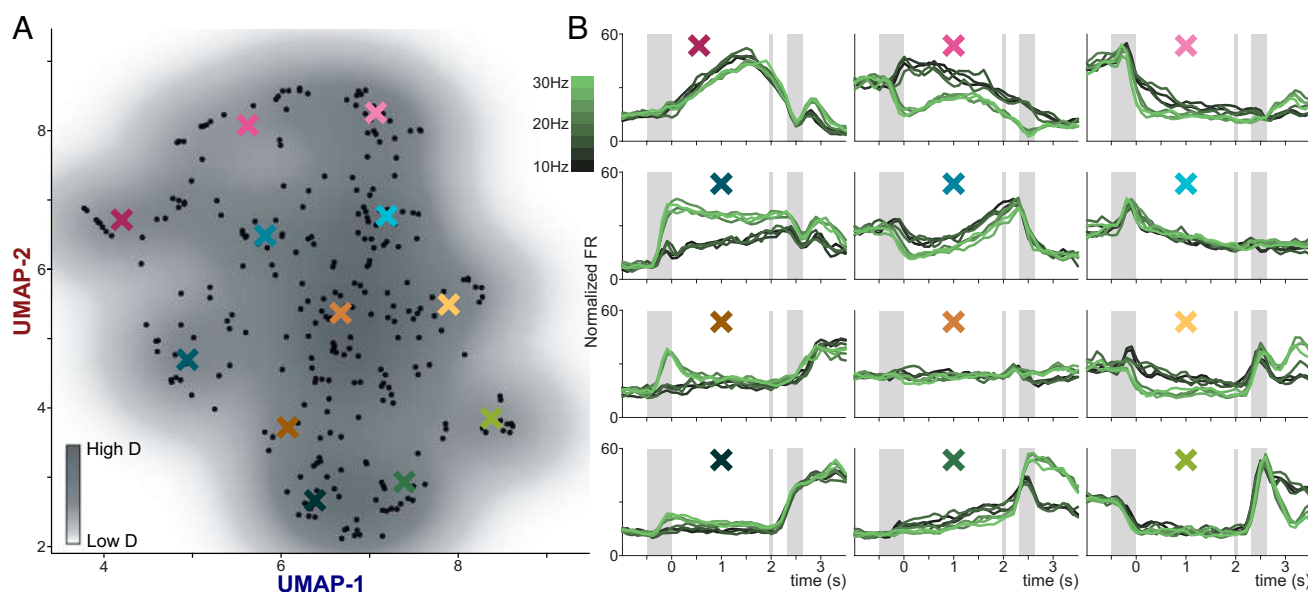


Fig. 7. Mixed Dynamics Interlink Categorical and Temporal Neural Responses. (A) UMAP plane with a density contour plot. Each black point represents a single neuron. The colored X marks are the centers of the double-Gaussian ($\sigma = 0.4$) weighted averages presented in the panels in (B). (B) Each subpanel presents the weighted average of neuronal activity and is presented in back-transformed arbitrary units that roughly correspond to the firing rate values (Hz).

UMAP plane (Fig. 7B). Observing the results, we can see that categorical dynamics occur to varying degrees across many of the averages, along with very clear portions of temporal signals. Although these clearly marked and separated periods of categorical versus temporal dynamics are only emerging due to the averaging of several neurons, it provides a unique opportunity to observe how integrally mixed these two regimes of dynamics are. Notably, the intertrial period demonstrates both categorical and temporal dynamics that have been preserved through the averaging procedure, suggesting the relevance of this DPC signal during this task. From this result, we can conclude that the temporal and categorical dynamics are inherently interrelated, making it impossible to isolate separable functional groups. Ergo, even if the population signals were obtained with orthogonal readouts, they were constructed from the same neuronal substrate of heterogeneous and mixed signals. This suggests that single-unit responses exist within a continuum between extreme, pure responses instead of belonging to separate groups for each response type.

Discussion

In this work, we sought to understand whether the DPC contributes to the elaboration of a generalized, abstract categorical decision code. Two trained monkeys performed the VCT, where vibrotactile stimuli had to be categorized as either “high” or “low.” Two features of the experimental design dictate the core questions of our research: 1) stimuli could vary in either of the two different physical attributes: frequency and amplitude; and 2) values for these attributes varied across two superimposed ranges, so that around half of the stimuli switched categories according to context. These two features were developed to test for abstractions in the neural code, and they were motivated by the following type of questions: does DPC generalize its response across both the two ranges and the two physical attributes? This would be the most abstract code possible for this task. Analyzing the neuronal activity of DPC at the single and population level, we found that regardless of attribute or range, the abstract decision is coded by the network employing a unique neuronal population—a common neural substrate—from which an abstract code emerges to represent both categories. From a computational perspective, this phenomenon is highly flexible and efficient, given that the same underlying population of neurons arrives at an appropriate decision independently of context. Although the dynamics observed in DPC are not enough to resolve the task by themselves, since they only represent the emerging final decision, the results shown above add to evidence that DPC is not only limited to the planning of physical movement. Importantly, this decision is also coded during the intertrial period, suggesting that this signal is relevant for future trials. Our results suggest that it is also involved in the construction and reevaluation of a complex and abstract categorical decision code.

The notions of a singular abstract code and of a common neural substrate for it are supported by the evidence from d-PCA (24) and UMAP (36, 37). After studying the information carried by single units, these two population approaches were used to examine how this information is distributed across DPC neurons. First, we applied the dimensionality reduction of d-PCA to find the most prominent signals in our population. The foremost finding delivered by d-PCA is that, for all the four combinations of range and physical attribute studied, the emergent population signals are the same. This is true for the categorical coding signals, as well as for their underpinning temporal dynamics. This might most clearly be observed when we projected the neural responses to one attribute over the components extracted while the other was

presented; doing this swap made no difference to the signals. The implications of this observation are twofold: when we consider that these population signals are obtained by combining all neuronal responses according to a set of weights, on the one hand, this makes evident that the population signals in each context converged to the same abstract categorical code; on the other hand, the weight distributions served as a first indication that there were no separate subpopulations. To further test this, UMAP was brought to bear on the full dynamics of the neural population. Density-based clustering on the results of this nonlinear algorithm also showed no presence of subpopulations. Moreover, as it was stated in a previous DPC work (27) and further corroborated here, with UMAP and d-PCA approaches, temporal signals constitute the basic infrastructure over which this abstract code unfolds. Thus, it appears that the singular abstract code emerged from the dynamics of a neural substrate common to all contexts.

Nevertheless, where does DPC fit in the process of constructing this decision? And what signals are available to it? Moreover, are there any upstream areas that are intermediate in their abstraction, generalizing for one feature but not the other? And how would areas produce this abstraction? Do they consolidate subpopulations of neurons that each generalize a certain feature? Or do abstract signals emerge from a common neural substrate? To discuss this, we should consider first where in the somatosensory hierarchy DPC is thought to belong and what the areas upstream to it do. In a variety of purported hierarchies of the somatosensory processing network in macaques, DPC sits between the sensory areas and the motor output 11,40, together with other premotor association cortices (1). Regarding the sensory areas, the secondary somatosensory cortex (S2) would be immediately upstream to DPC 28,41; while S1, further away, serves as the entrance into the cortex. Previous work using a VCT has demonstrated how faithful the representation of the physical attributes (amplitude and frequency) is in S1 (12). These findings have been confirmed in a wide variety of tasks (4, 11, 28), as well as several animal models 42,43. On the contrary, recent results from our group found that S2 could be a suitable candidate for the site of transformation from sensory representations to more abstract signals 41, since both types of responses were observed to have similar proportions in this area. From those findings, S2 appears to be an essential driver of sensory abstraction and the main source of inputs available for DPC to construct its decision categorical code. With this in mind, we do not mean to suggest that DPC is the only area which plays a key role in the formation of this code. Decision-related activity is known to be widely distributed across frontal lobe areas (1), and most are probably also recipients of the signals generated by S2 and equivalent areas from other senses. Nevertheless, previous findings make DPC an interesting target for the study of our research questions (4, 11).

Classically, the role of DPC has been limited to preparing physical motor reports 14,18,19,44, mental rehearsal of known physical movements 13,45, and serving as an aide to the primary motor cortex (M1) 46–48. However, in this work, we put forth three arguments about why its results should not be interpreted as motor planning or preparation: the design of the experimental setup, the contrast between neural responses in the active versus control tasks, and the orthogonality of the categorical signals before and after the decision report. First, as it is stated in Methods (*SI Appendix*), our experiment was carefully designed to minimize variations in activity related to push button movement. The results presented above of strongly differentiated categorical signals would be inconsistent with the motor planning interpretation only, according to previous studies on the coding of movement direction in cortical populations. Second, the light control for the SFR set shows an almost complete

black out in the neural responses versus the active set. Here, besides not being significant categorical coding in the delay, there are also no responses during the movement period, which indicates that there is no ability to differentiate the subject's movement based on the categorical response. Third, there was an additional interesting observation found through our population analyses, reminiscent of previous works (20, 23). Although there was decision-related information before and after the movement (during the intertrial period), dPCA showed that these two decision signals are arranged in an orthogonal fashion. This might indicate that they have different functions. While the activity during working memory maintains the decision information, the activity after movement could be directly related to an evaluation of the decision to ascertain whether it was rewarded (30). This would mean that DPC is involved in a reemergence of the decision, with no relationship to movement whatsoever; if the decision-related activity in DPC occurs independently from movement, then its role must be far more nuanced than previously proposed. This could be seen as part of a feedback loop that can continually reinforce the somatosensory processing network's performance based on recent experience.

However, if previous evidence has shown that abstract categorical decision signals emerge as early as S2, what would be the function of DPC's decision signal? The answer may lie in the temporal dynamics of the signal. If the frontal lobe does not directly produce these abstract signals, it might be more concerned with a) providing the dynamical infrastructure to sustain abstract information persistently in working memory, b) associating it with relevant contextual information, c) broadcasting the decision for motor execution, and d) distributing feedback about the outcome afterward. In our results, points a) and d) might be the most evident; one during the delay between stimulus presentation and decision report, and the other during the intertrial period. In any case, we would like to highlight a) as a proximate computational answer to the question of DPC's function: it would seem that this area is not computing the category—that might happen in S2—but rather developing it into an abstract, persistent signal.

In brief, the results presented here show that a common code is employed to maintain the categorization of differing physical attributes each presented in two partially overlapping ranges. Here, we would like to mention that this mechanism for categorical coding is similar to those that have been described for other, different tasks 49. In addition, we have demonstrated through dimensionality reduction techniques that this singular categorical code emerges from the entire DPC's neuronal population and not from isolated functional groups. We think that this could be favored thanks to the broad range of heterogeneous responses—a mixture between categorical and temporal dynamics—that single units tend to present (21), which is also known to improve neural network performance 50.

The evidence presented here supports the attractor model of working memory: the work has been written from that perspective. Our phase portraits of population activity and our examples of single-unit's persistent activity are in line with such a model. However, alternative models have been proposed, like the activity-silent model, about which there is active discussion regarding their theoretical implications and relation to experimental data. For an outstanding review on attractor models of mnemonic persistent activity, see ref. 51. Given that the decision code in our

data emerges explicitly (not from hidden variables) from the heterogeneous activity of units (21) and their population trajectories, the activity-silent model does not seem to apply to our experimental data. Specifically, our observation of four distinct attractors in phase space, corresponding in pairs to two orthogonal decision dimensions, appears even harder to reconcile. Additionally, the firing-rate distributions of the delay and the foreperiod are equal, as reported for other tasks (26): this also clashes with an argument for the activity-silent model based on energetic efficiency 51. Nonetheless, further and more theoretical analysis should be performed. For example, the activity-silent model might be particularly interesting to consider when studying intertrial dynamics like the ones glimpsed in our work, since its theorized biological substrate could enable history dependence across trials 51.

To conclude, we hope our current work highlights the ability of frontal lobe neurons to adapt strategies to a variety of task conditions. This adaptability could be further tested by asking whether the categorical representation of stimuli duration would also be the same as for the attributes studied here. Furthermore, we have observed highly abstracted signals in DPC's activity, but the origin of these signals remains to be examined under the structure of the VCT. Note, we think that most of the ideas discussed throughout also apply to other premotor (associative) areas involved in perceptual decision-making, not only DPC in particular. Finally, we believe that for future avenues of research, it would be greatly informative to study other kinds of data, such as local field potentials (LFPs), to gain further understanding of how the network utilizes all possible strategies to coordinate categorical decision-related responses.

Materials and Methods

Two monkeys were trained to label the intensity of different physical attributes (frequency or amplitude) of a vibrotactile stimulus as "high" or "low" (Fig. 1 and *SI Appendix*). Neuronal recordings were obtained in the DPC, either contralateral (left hemisphere) or ipsilateral (right hemisphere), while the monkeys performed the categorical tasks. The animals were handled in accordance with the standards of the NIH and Society for Neuroscience. All protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Data, Materials, and Software Availability. Data files are publicly available at Zenodo (<https://zenodo.org/record/7293152>) (52).

ACKNOWLEDGMENTS. We thank Hector Diaz for his technical assistance. This work was supported by grants: PAPIIT-IN205022 (to R.R.-P.) and PAPIIT-IG200521 (to V.d.L.) from the Dirección de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México; CONACYT-319347 (to R.R.-P.), CONACYT-319212 (to V.d.L.), and CB2014-20140892 (to R.R.) from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; IBRO Early Career Award 2022 (to R.R.-P.) from International Brain Research Association; G.D.-d.L. (fellowship CONACYT-964544), S. Parra and J.Z. are doctoral students from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM. L.B. is a postdoctoral fellow (Postdoctoral fellowship CONACYT-838783).

Author affiliations: ¹Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro 76230, México; ²Instituto de Fisiología Celular, Departamento de Neurociencia Cognitiva, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México City, México; and ³Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México, México City, 04510, México

1. A. Hernández et al., Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* **66**, 300–314 (2010).
2. V. de Lafuente, R. Romo, Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat. Neurosci.* **8**, 1698–1703 (2005).

3. V. Mante, D. Sussillo, K. V. Shenoy, W. T. Newsome, Context-dependent computation by recurrent dynamics in prefrontal cortex. *Nature* **503**, 78–84 (2013).
4. R. Rossi-Pool et al., Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of temporally structured tactile stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**, E7966–E7975 (2016).

5. E. D. Remington, D. Narain, E. A. Hosseini, M. Jazayeri, Flexible sensorimotor computations through rapid reconfiguration of cortical dynamics. *Neuron* **98**, 1005–1019.e5 (2018).
6. J. A. Cromer, J. E. Roy, E. K. Miller, Representation of multiple, independent categories in the primate prefrontal cortex. *Neuron* **66**, 796–807 (2010).
7. A. Sarma, N. Y. Masse, X.-J. Wang, D. J. Freedman, Task-specific versus generalized mnemonic representations in parietal and prefrontal cortices. *Nat. Neurosci.* **19**, 143–149 (2015).
8. W. Chaisangmongkon, S. K. Swaminathan, D. J. Freedman, X.-J. Wang, Computing by robust transience: How the fronto-parietal network performs sequential, category-based decisions. *Neuron* **93**, 1504–1517.e4 (2017).
9. S. J. Goodwin, R. K. Blackman, S. Sakellaridi, M. V. Chafee, Executive control over cognition: Stronger and earlier rule-based modulation of spatial category signals in prefrontal cortex relative to parietal cortex. *J. Neurosci.* **32**, 3499–3515 (2012).
10. J. Vergara, N. Rivera, R. Rossi-Pool, R. Romo, A neural parametric code for storing information of more than one sensory modality in working memory. *Neuron* **89**, 54–62 (2016).
11. R. Romo, R. Rossi-Pool, Turning touch into perception. *Neuron* **105**, 16–33 (2020).
12. M. Alvarez, A. Zainos, R. Romo, Decoding stimulus features in primate somatosensory cortex during perceptual categorization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **112**, 4773–4778 (2015).
13. P. Cisek, J. F. Kalaska, Neural correlates of mental rehearsal in dorsal premotor cortex. *Nature* **431**, 993–996 (2004).
14. P. Cisek, J. F. Kalaska, Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: Specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* **45**, 801–814 (2005).
15. J. I. Glaser, M. G. Perich, P. Ramkumar, L. E. Miller, K. P. Kording, Population coding of conditional probability distributions in dorsal premotor cortex. *Nat. Commun.* **9**, 1–14 (2018).
16. M. T. Kaufman *et al.*, Roles of monkey premotor neuron classes in movement preparation and execution. *J. Neurophysiol.* **104**, 799–810 (2010).
17. M. M. Churchland *et al.*, Neural population dynamics during reaching. *Nature* **487**, 51–56 (2012).
18. B. M. Dekleva, K. P. Kording, L. E. Miller, Single reach plans in dorsal premotor cortex during a two-target task. *Nat. Commun.* **9**, 3556 (2018).
19. M. Wang *et al.*, Macaque dorsal premotor cortex exhibits decision-related activity only when specific stimulus-response associations are known. *Nat. Commun.* **10**, 1793 (2019).
20. G. F. Elsayed, A. H. Lara, M. T. Kaufman, M. M. Churchland, J. P. Cunningham, Reorganization between preparatory and movement population responses in motor cortex. *Nat. Commun.* **7**, 13239 (2016).
21. M. Rigotti *et al.*, The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature* **497**, 585–590 (2013).
22. R. Rossi-Pool *et al.*, Decoding a decision process in the neuronal population of dorsal premotor cortex. *Neuron* **96**, 1432–1446.e7 (2017).
23. M. T. Kaufman, M. M. Churchland, S. I. Ryu, K. V. Shenoy, Cortical activity in the null space: Permitting preparation without movement. *Nat. Neurosci.* **17**, 440–448 (2014).
24. D. Kobak *et al.*, Demixed principal component analysis of neural population data. *Elife* **5**, e10989 (2016).
25. F. Carnevale, V. de Lafuente, R. Romo, O. Barak, N. Parga, Dynamic control of response criterion in premotor cortex during perceptual detection under temporal uncertainty. *Neuron* **86**, 1067–1077 (2015).
26. J. D. Murray *et al.*, Stable population coding for working memory coexists with heterogeneous neural dynamics in prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114**, 394–399 (2017).
27. R. Rossi-Pool *et al.*, Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **116**, 7523–7532 (2019).
28. V. de Lafuente, R. Romo, Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103**, 14266–14271 (2006).
29. J. L. Pardo-Vazquez, V. Leboran, C. Acuña, A role for the ventral premotor cortex beyond performance monitoring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 18815–18819 (2009).
30. A. Akrami, C. D. Kopec, M. E. Diamond, C. D. Brody, Posterior parietal cortex represents sensory history and mediates its effects on behaviour. *Nature* **554**, 368–372 (2018).
31. G. F. Elsayed, J. P. Cunningham, Structure in neural population recordings: An expected byproduct of simpler phenomena? *Nat. Neurosci.* **20**, 1310–1318 (2017).
32. J. Wang, D. Narain, E. A. Hosseini, M. Jazayeri, Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nat. Neurosci.* **21**, 102–110 (2018).
33. R. B. Ebitz, B. Y. Hayden, The population doctrine in cognitive neuroscience. *Neuron* **109**, 3055–3068 (2021).
34. E. M. Trautmann *et al.*, Accurate estimation of neural population dynamics without spike sorting. *Neuron* **103**, 292–308 (2019).
35. D. Kobak, J. L. Pardo-Vazquez, M. Valente, C. K. Machens, A. Renart, State-dependent geometry of population activity in rat auditory cortex. *Elife* **8**, e44526 (2019).
36. L. McInnes, J. Healy, N. Saul, L. Großberger, UMAP: Uniform manifold approximation and projection. *J. Open Source Softw.* **3**, 861 (2018).
37. S. Parra *et al.*, Hierarchical unimodal processing within the primary somatosensory cortex during a bimodal detection task. (2022). *PNAS*, doi.org/10.1073/pnas.2213847119
38. R. J. Gardner *et al.*, Toroidal topology of population activity in grid cells. *Nature* **602**, 123–128 (2022).
39. A. Rodriguez, A. Laio, Clustering by fast search and find of density peaks. *Science* **344**, 1492–1496 (2014).
40. R. Romo, E. Salinas, Touch and go: Decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 107–137 (2001).
41. R. Rossi-Pool, A. Zainos, M. Alvarez, G. Diaz-deLeon, R. Romo, A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex. *Nat. Commun.* **12**, 2000 (2021).
42. A. Fassihi, A. Akrami, V. Esmaeili, M. E. Diamond, Tactile perception and working memory in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **111**, 2331–2336 (2014).
43. J. H. Siegle *et al.*, Survey of spiking in the mouse visual system reveals functional hierarchy. *Nature* **592**, 86–92 (2021), 10.1038/s41586-020-03171-x.
44. B. Pesaran, M. J. Nelson, R. A. Andersen, Dorsal premotor neurons encode the relative position of the hand, eye, and goal during reach planning. *Neuron* **51**, 125–134 (2006).
45. V. Papadourakis, V. Raos, Neurons in the macaque dorsal premotor cortex respond to execution and observation of actions. *Cereb. Cortex* **29**, 4223–4237 (2019).
46. D. Thura, P. Cisek, Deliberation and commitment in the premotor and primary motor cortex during dynamic decision making. *Neuron* **81**, 1401–1416 (2014).
47. É. Coallier, T. Michelet, J. F. Kalaska, Dorsal premotor cortex: Neural correlates of reach target decisions based on a color-location matching rule and conflicting sensory evidence. *J. Neurophysiol.* **113**, 3543–3573 (2015).
48. S. Bestmann *et al.*, Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb. Cortex* **18**, 1281–1291 (2008).
49. K. Mohan, O. Zhu, D. J. Freedman, Interaction between neuronal encoding and population dynamics during categorization task switching in parietal cortex. *Neuron* **109**, 700–712.e4 (2021).
50. N. Perez-Nieves, V. C. H. Leung, P. L. Dragotti, D. F. M. Goodman, Neural heterogeneity promotes robust learning. *Nat. Commun.* **12**, 5791 (2021).
51. X.-J. Wang, 50 years of mnemonic persistent activity: Quo vadis? *Trends Neurosci.* **44**, 888–902 (2021).
52. M. Alvarez *et al.*, An abstract categorical decision code in dorsal premotor cortex (2022), <https://zenodo.org/record/7293152>.

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22321-x>

OPEN

A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex

Román Rossi-Pool ^{1✉}, Antonio Zainos¹, Manuel Alvarez ¹, Gabriel Diaz-deLeon¹ & Ranulfo Romo ^{1,2,3✉}

A crucial role of cortical networks is the conversion of sensory inputs into perception. In the cortical somatosensory network, neurons of the primary somatosensory cortex (S1) show invariant sensory responses, while frontal lobe neuronal activity correlates with the animal's perceptual behavior. Here, we report that in the secondary somatosensory cortex (S2), neurons with invariant sensory responses coexist with neurons whose responses correlate with perceptual behavior. Importantly, the vast majority of the neurons fall along a continuum of combined sensory and categorical dynamics. Furthermore, during a non-demanding control task, the sensory responses remain unaltered while the sensory information exhibits an increase. However, perceptual responses and the associated categorical information decrease, implicating a task context-dependent processing mechanism. Conclusively, S2 neurons exhibit intriguing dynamics that are intermediate between those of S1 and frontal lobe. Our results contribute relevant evidence about the role that S2 plays in the conversion of touch into perception.

¹Instituto de Fisiología Celular—Neurociencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. ²Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. ³El Colegio Nacional, Mexico City, Mexico. ✉email: romanr@ifc.unam.mx; ranulfo.romo@gmail.com

Key to understanding the emergence of a percept in the cerebral networks is how sensory inputs are converted into perceptual reports. Is there any cortical area where a sensory representation coexists with a perceptual code? Do these responses appear as a continuum between distinct neural codes? Would these distinct neural codes be associated with separable subnetworks? These questions have been investigated in rodents and primates using different sensory tasks^{1–12}, showing evidence that some cortical areas may play a relevant role in the conversion of sensory inputs into perceptual responses. However, it has been hard to decode these neural operations across cortices, especially quantifying the degree of sensory or perceptual responses exhibited by a neuron. Vibrotactile discrimination tasks establish an appropriate experimental setting to further explore these questions in behaving monkeys^{3,13}. While the temporality of each stimulus is represented faithfully and homogeneously in the primary somatosensory cortex (S1)¹⁴, frontal lobe neurons exhibit complex and heterogeneous responses associated with working memory and perceptual reports¹⁵. In other words, S1 and the frontal lobe demonstrate disparate signals that correspond to different stages of cognitive processing. The two processing stages may require an intermediary that contains both types of signals, representing sensory inputs for transformation into perceptual reports. Based on proposed hierarchies of the cortical somatosensory network^{16–18}, that intermediary could be the secondary somatosensory cortex (S2).

Contrary to S1, S2 neurons display large, multi-digit or bimanual receptive fields. Previous anatomical evidence has suggested that S2 is largely connected with downstream, as well as upstream areas^{19–25}; this single area could have access to faithful sensory inputs (bottom-up)^{4,26}, as well as mnemonic information that is solely found in the frontal lobe dynamics (top-down). Further, their neuronal responses could depend on task context^{11,27,28}. While a transformation of the sensory code was observed between S1 and S2¹⁴, the coexistence of categorical coding with sensory responses has yet to be studied in S2. The division between neurons representing the sensory inputs and neurons representing the categorical reports has remained unclear in the somatosensory network. Moreover, what is the role of S2 during non-demanding tasks, where S1 responses remain unchanged and frontal lobe coding disappears^{3,13,15}? Could S2 act as a switch, transforming sensory information on the basis of task requirements?

In this work, we focused on behavioral conditions in which knowledge of the temporal structure of the stimulus pattern is essential to solve the task. We employed a temporal pattern discrimination task¹⁵ (TPDT) to analyze the neuronal responses recorded in S2. The precise timing of each pulse matters during the TPDT, since the monkeys discriminate between patterns based on their temporal structure. Unlike other somatosensory tasks^{15,29,30}, an intensive code cannot be used to resolve the TPDT. When we computed the S2 coding dynamics, we found that S2 neurons displayed complex coding associated with the stimuli, early working memory, comparison and decision reports.

We identified activity patterns that mirror the processing stages observed in S1 and in the dorsal premotor cortex (DPC). Focusing on one population extreme, the most sensory S2 neurons showed phase-locked responses to the stimulus and that were invariant to task context and decision outcome; conversely, the responses of S2 perceptual categorical neurons were severely affected during errors, and entirely ablated during a non-demanding task variant (light control task [LCT]). Further, the S2 population reflected a range of intermediate dynamics that varied between pure sensory and pure categorical; the vast majority of the S2 network falls along this continuum of combinations. Moreover, across the S2 responses, categorical

information increased during the TPDT with respect to the LCT, and sensory information diminished. Consequently, which information is predominant in the whole S2 population strongly depends on task context. The entire S2 population demonstrated response and coding latencies that lay between those of S1 and DPC. S2 sensory neurons exhibit significantly longer latencies than area 3b neurons (S1), while S2 categorical neurons display significantly shorter latencies than DPC. Since categorical dynamics emerge first in S2, they are unlikely to originate as a top-down signal from DPC, although we cannot discard other frontal areas as candidate sources. As an extension, we asked if these distinct coding dynamics depended on two separable subnetworks; however, we found neither spatial segregation based on coding dynamics nor timescale differences across S2. Despite the extreme diversity in S2 coding responses, they appear to develop at the same processing stage. Collectively, our findings indicate that S2 is an intermediate processing area where a continuum of neuronal responses, from sensory to categorical, best characterizes the entire population. This suggests that S2 plays a role in the transition from sensory inputs to perceptual behavior.

Results

Single-neuron responses during the TPDT. We trained two monkeys in the TPDT, in which they reported whether two temporal patterns composed of vibrotactile flutter stimuli (P1 and P2) were the same ($P2 = P1$) or different ($P2 \neq P1$)¹⁵ (Fig. 1a, “Methods”). There were two possible temporal patterns: extended (E), which presents 5 pulses periodically, and grouped (G), which presents 3 of the 5 pulses center-grouped. Importantly, stimulus mean frequency (5 Hz) and duration (1 s) were held constant, so the monkey must restrict its discrimination to the period between the initial and final boundary pulses. Thus, the stimuli presented in each trial could be one of 4 possible pairs, or classes: G-G (c1), G-E (c2), E-G (c3), and E-E (c4). The average performance across S2 recording sessions during the TPDT was 84% ($\pm 7\%$), remaining consistent across classes (Fig. 1b).

We recorded extracellular activity from 1646 neurons in S2 (Fig. 1c, “Methods”) during the monkeys’ performance of the TPDT (Monkey RR17, $n = 1035$; Monkey RR20, $n = 611$). The responses of 12 exemplary S2 neurons are shown in Fig. 1d–f and Supplementary Fig. 1a–i. Contrary to S1¹⁵, S2 neurons displayed a broad repertoire of responses with clearly distinguishable neuronal dynamics. Several neurons were entrained by the stimuli (Fig. 1d and Supplementary Fig. 1a, b), limited to faithful responses tracking the patterns. Another group of neurons exhibited partially phase-locked responses but also encoded some of the task parameters categorically (Supplementary Fig. 1c, d). For example, the neuron of Supplementary Fig. 1f had a much stronger response for G-patterns during both stimulus periods. Supplementary Fig. 1c is phase-locked, however, it diminished its activity during a specific class, c1. These examples reveal that some S2 neurons exhibit intermediate dynamics between pure sensory and pure categorical. On the other hand, some neurons revealed predominantly categorical responses (Fig. 1e, f and Supplementary Fig. 1g–i). These cells do not track the stimulus, suggesting a complete transformation of sensory inputs into abstract categorical representations. This first panorama lets us summarize S2 neurons as consisting of a pure sensory group, a pure perceptual categorical group, and a spectrum of responses mixing both dynamics.

Single-neuron responses during the TPDT vs. the LCT. Several of the S2 neurons recorded during the TPDT were also recorded during the LCT ($n = 313$; Monkey RR17, $n = 189$; Monkey RR20, $n = 124$), a control variant of the active task. In each trial, the

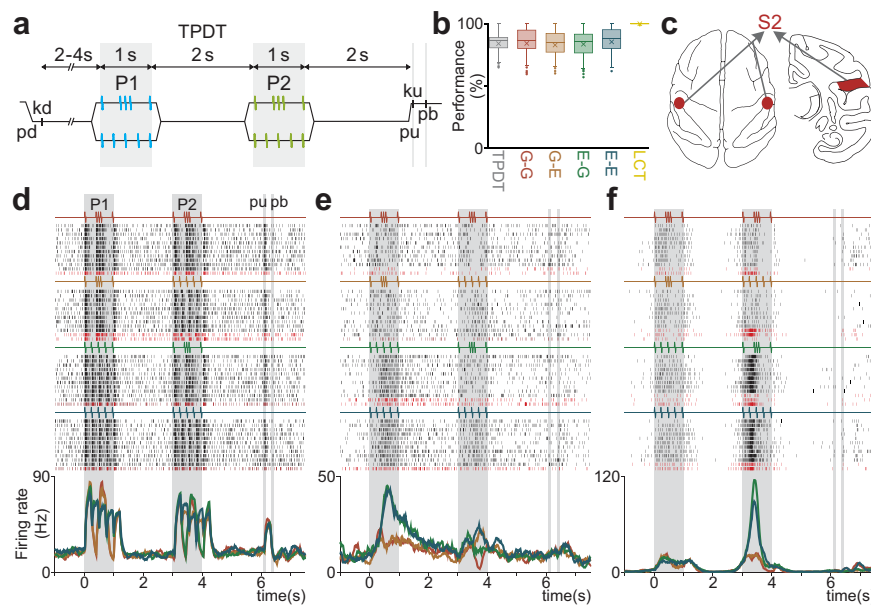


Fig. 1 Temporal pattern discrimination task (TPDT) and activity of single neurons in S2. **a** Trials' sequence of events. The mechanical probe is lowered (pd), indenting the glabrous skin of one fingertip of the right, restrained hand (500 μ m); in response, the monkey places its free hand on an immovable key (kd). After a variable prestimulus period (from 2 to 4 s), the probe vibrates for 1 s, generating one of two possible stimulus patterns [P1, either grouped (G) or extended (E); mean frequency of 5 Hz]. Note that in extended pattern (E), pulses are delivered periodically. After a first delay (2 s length, from 1 to 3 s) between P1 and P2, the second stimulus (P2) is delivered, again either of the two possible patterns [P2, either G or E; 1 s duration]; this is also called the comparison period. After a second 2 s delay (from 4 to 6 s) between the end of P2 and the probe up (pu), the monkey releases the key (ku) and presses, with its free hand, either the lateral or the medial push button (pb) to indicate whether P1 and P2 were the same ($P1 = P2$) or different ($P1 \neq P2$). **b** Performance for the whole TPDT (gray, $n = 423$ sessions), for each class [G-G (red), G-E (orange), E-G (green), E-E (blue)] and for the whole LCT (yellow, $n = 76$ sessions). See legend of Supplementary Fig. 5 for box-plot statistics and Supplementary Fig. 5a, b for box-plots and statistics for the individual monkeys. **c** Top of the brain (left figurine) for approaching the secondary somatosensory cortex (S2) and coronal section of the brain (right) for locations of recordings in S2 (red spots). Recordings were made contralateral and ipsilateral to the stimulated fingertip. **d-f** Raster plots of three S2 neurons sorted according to the four possible classes (stimulus pairs). Each row is a single trial, and each tick is an action potential. Trials were interleaved randomly, although the rows were sorted by class afterward (only 10 out of 20 trials per class are shown). Correct and incorrect trials are indicated by black and dark red ticks, respectively. Average firing rates (PSTHs), per class, demonstrated in traces below each raster. Color traces indicate the four possible classes: G-G (red); G-E (orange); E-G (green); and E-E (blue). One neuron exhibits a sensory response (**d**) while the other two exhibit categorical activity (**e-f**).

animals received the same stimuli as in the TPDT, but the correct decision report was guided by a continuous visual cue (“Methods”). As opposed to the TPDT, the performance for the LCT was consistently 100% (Fig. 1b), demonstrating that it was not as cognitively demanding. In a previous work, we observed that neurons in area 3b (S1) do not alter their responses during the LCT¹⁵, although DPC neurons ceased their task-parameter coding^{15,31}. Thus, DPC neurons were recruited to code task-relevant information exclusively during the cognitively demanding task (TPDT).

The examples in Fig. 2 and Supplementary Fig. 2 show the responses of ten typical S2 neurons that were tested in both the TPDT and the LCT. Analogous to area 3b, the pure sensory responses are not affected by context (Fig. 2a and Supplementary Fig. 2a, c). On the other hand, intermediate neurons alter only portions of their coding during the LCT (Supplementary Fig. 2b, d, e). The neuron in Supplementary Fig. 2e exhibits G-pattern categorical responses during P2 in the TPDT, but this coding response was lost and only the sensory responses remained during the LCT. In other words, in intermediate neurons, pure sensory responses increased, and categorical responses diminished during the LCT (Supplementary Fig. 2b, d, e, see Supplementary Fig. 8). Further, neurons with clear, or pure, categorical responses (Fig. 2b and Supplementary Fig. 2f) stop coding task parameters. Summarily, S2 neurons modify their sensory responses independently of their sensory responses; the perceptual coding is context-dependent, and the sensory responses are not.

Context-dependent coding dynamics. To measure the coding capacities of S2 neurons as a function of time, we employed receiver operating characteristic (ROC) to compare pairs of firing rate distributions associated with each of the four classes (Supplementary Fig. 3). We tested each time bin to identify one of the four coding profiles associated with different task parameters: stimulus pattern identity (P1 or P2), class selectivity, or decision outcome (“Methods”). With this, we were able to calculate the percentage of S2 neurons ($n = 1646$) that coded each task parameter during the TPDT (Fig. 3a). A large percentage of neurons coded the identity of the first pattern (P1, cyan) during the P1 period. The number of S2 neurons coding P1 identity decreases significantly at the beginning of the working memory period, recurring in a smaller proportion at the end of the delay. This reappearance of P1 coding is mainly due to late neurons (see Fig. 1c), potentially serving to recall this information for use during the comparison period. Notably, no S2 neurons coded P1 identity continuously throughout the working memory delay (Supplementary Fig. 4a), unlike the persistent working memory coding demonstrated in DPC (Supplementary Fig. 4b). The comparison period (3 to 4 s) began with the extinction of the P1 signal as a high percentage of neurons coding P2 (green) appeared. Along with P2 coding, a strikingly large number of neurons with class-selective coding (see Supplementary Fig. 1c, g) emerged almost simultaneously (pink). Besides that, a small percentage of S2 neurons exhibited modulation based on decision outcome (black). Surprisingly, the decision signal involves a massive portion of S2 neurons

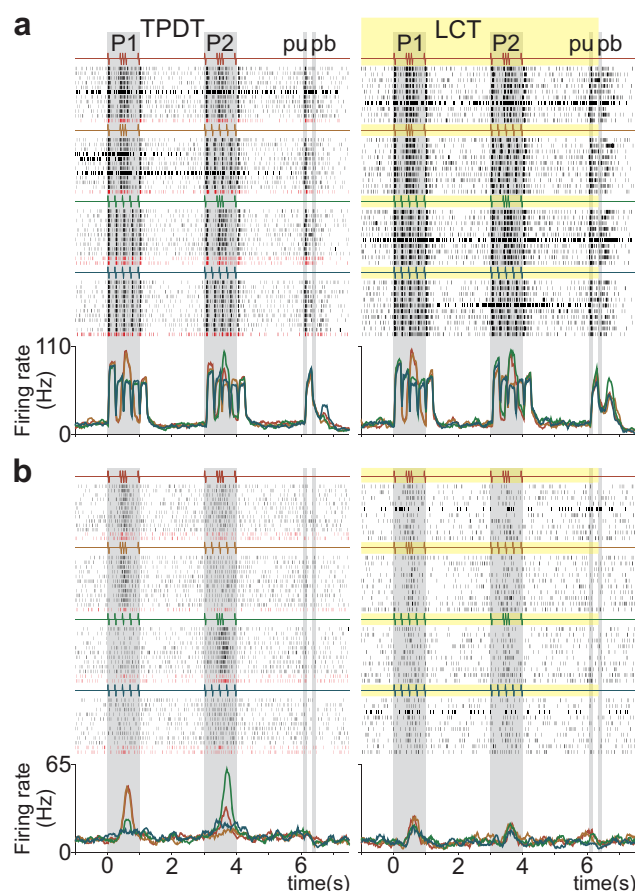


Fig. 2 Activity of single S2 neurons during the TPDT and LCT. **a–b** Raster plots of two additional S2 neurons tested in both tasks: the TPDT (left) and LCT (right). Only the TPDT trial rows are sorted by correct (black ticks) and incorrect (red ticks) trials for each of the four possible classes, individually. There were no errors during the LCT. Traces below the raster plots are class average firing rates per neuron and condition. Each color refers to one class: G-G (red); G-E (orange); E-G (green); and E-E (blue). Sensory responses endured during the TPDT and the LCT (**a**), while categorical responses ceased during the LCT (**b**). Intermediate neurons showed a mix between sensory-invariant and context-dependent categorical responses (see Supplementary Fig. 2).

during the report period (pb, Fig. 3a). Although its role is unclear, this representation was also observed in DPC during the same period¹⁵ (Supplementary Fig. 4e and Fig. 7c).

To what extent are S2 signals dependent on the animal's behavioral report? We applied the same coding scheme (Supplementary Fig. 3) to the S2 population recorded during the LCT ($n = 313$). Notably, the diversity of coding dynamics changed dramatically (Fig. 3b): S2 neurons only coded the stimulus patterns' identity, limited to their respective stimulation periods. Thus, S2 dynamics during LCT are exclusively sensory (Fig. 2 and Supplementary Fig. 2). Further, the total percentage of neurons coding P1 and P2 identity decreased during the LCT; P1 working memory coding, class coding, and decision outcome coding all ceased (Fig. 2 and Supplementary Fig. 2). In addition, note that the decision signal, observed in the TPDT after pu, also disappeared during the LCT (see neurons in Supplementary Fig. 2g, h). Moreover, analogous coding dynamics were observed in the neurons of each monkey during the TPDT and the LCT (Supplementary Fig. 5d–g).

To further quantify these differences, we computed the S2 population instantaneous coding variances (Var_{COD}) during both the TPDT (Supplementary Fig. 4c) and LCT (Supplementary Fig. 4d). During the TPDT, coding variance reaches its maximum value during the comparison period, where coding dynamics are most complex. Importantly, S2 Var_{COD} reveals the pure sensory responses in a clearer manner during stimulation. Comparatively, DPC variance dynamics do not exhibit any abrupt peaks related to pure sensory dynamics (Supplementary Fig. 4e vs. c). Moreover, in agreement, Var_{COD} almost vanishes entirely during the middle period of the working memory. In stark contrast, S2 Var_{COD} is only the combination of P1 and P2 stimulus identity variances during the LCT (Supplementary Fig. 4d), each restricted to its respective stimulation period. The decision outcome variance is abolished during the comparison and motor report periods. The maintenance of sensory signals, both in the variance and coding measures computed for S2, is a key characteristic mirroring the dynamics of S1; the ablation of perceptual categorical dynamics in DPC (Supplementary Fig. 4f) and S2 during the control task is a key characteristic of frontal lobe dynamics. Critically, these changes indicate that S2 activity is profoundly related to task context.

A continuum from phase-lock to categorical neurons. Afterwards, we employed mutual information^{14,32} to isolate neurons with extreme sensory or categorical dynamics. We initially

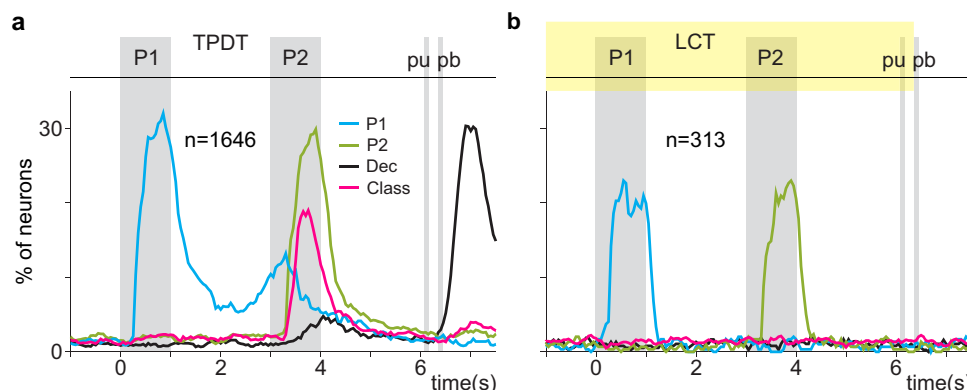


Fig. 3 S2 Population coding dynamics during the TPDT and LCT. **a–b** Percentage of neurons with significant coding (see Supplementary Fig. 3) as a function of time during the TPDT ($n = 1646$) and the LCT ($n = 313$). Traces refer to P1 (cyan), P2 (green), all class coding (pink), and decision coding (black). Note that P1 working memory, decision, and class coding essentially vanished during the LCT: instead, the coding was restricted to stimulus periods in the LCT. Similar to frontal lobe areas, all categorical and perceptual codes are abolished during the control, but akin to S1, S2 sensory responses always persist (see Supplementary Fig. 4).

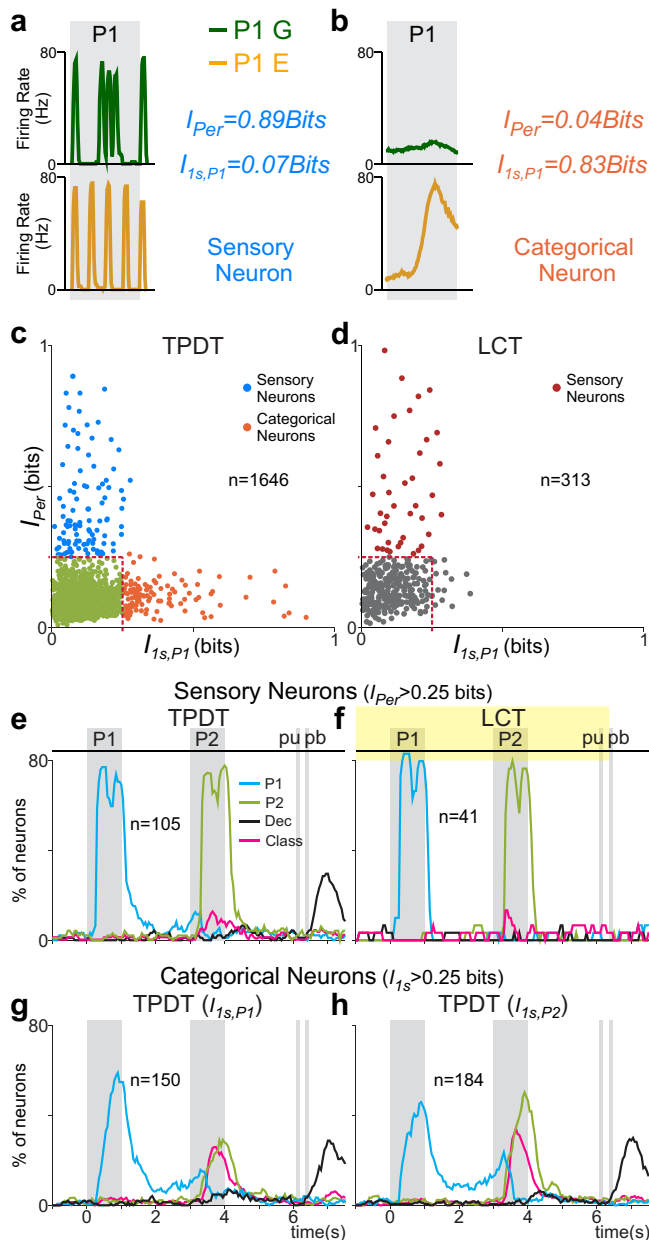


Fig. 4 Sensory and categorical neurons and their coding dynamics.

Periodicity mutual information (I_{Per} , Eq. (10)) and 1 s firing rate mutual information ($I_{1s,P1}$, Eq. (6)) associated with pattern identity were used to identify sensory and categorical S2 neuron subpopulations. **a** Exemplary S2 neuron with high periodicity information during the first stimulation period ($I_{\text{Per}} = 0.89\text{bits}$). This neuron demonstrates low values of $I_{1s,P1}$ ($I_{1s,P1} = 0.07\text{bits}$). We can label it as a member of the sensory subgroup. **b** S2 neuron with low periodicity ($I_{\text{Per}} = 0.04\text{bits}$) information and a marked categorical response for E pattern. This neuron conveys large values of $I_{1s,P1}$ ($I_{1s,P1} = 0.83\text{bits}$), so it was labeled as categorical. **c** For each S2 neuron recorded during the TPDT ($n = 1646$), $I_{1s,P1}$ (x-axis) is plotted against I_{Per} (y-axis), both associated with the identity of P1. Analogous P2 results were omitted. The red dashed lines indicate the arbitrary mutual information criteria ($I > 0.25\text{bits}$) used to label S2 neurons as sensory (y-axis) or categorical (x-axis). Arbitrary boundaries isolate dynamics features in S2 network based on dominant information value (I_{Per} or $I_{1s,P1}$). Most S2 neurons exhibit low or intermediate values for both $I_{1s,P1}$ and I_{Per} (green points). **d** $I_{1s,P1}$ (x-axis) is plotted against I_{Per} (y-axis) for each S2 neuron recorded during the LCT ($n = 313$). Negligibly few neurons exhibit $I_{1s,P1} > 0.25\text{bits}$ during the LCT. **e-h** Percentage of each subpopulation of neurons with significant coding as a function of time during the TPDT or the LCT. Traces refer to P1 (cyan), P2 (green), class (pink), and decision coding (black). **e-f** Sensory neurons ($I_{\text{Per}} > 0.25\text{bits}$) during the TPDT (right, $n = 105$) or the LCT (left, $n = 41$). Most sensory neurons only involved in coding P1 or P2 identity during stimulation periods. **g-h** Categorical neurons computed during the first stimulus ($I_{1s,P1} > 0.25\text{bits}$, $n = 150$) or second stimulus ($I_{1s,P2} > 0.25\text{bits}$, $n = 184$) periods. In both cases, P1 coding emerges later and remains longer than in sensory neurons; class coding is present in both categorical neuron types. Decision coding after “pu” is observed in both categorical and sensory neurons during the TPDT. No categorical neurons were identified during the LCT for computing coding dynamics.

responses, we computed the 1 s firing rate mutual information associated with the identity of P1 ($I_{1s,P1}$, Eq. (6)) or P2 ($I_{1s,P2}$). Then, $I_{1s,P1}$ (or $I_{1s,P2}$) is blind to any phase-locked response since they produce approximately the same number of spikes for both patterns during the 1 s window (Fig. 4a, $I_{1s,P1} = 0.07\text{bits}$). Instead, categorical neurons, that respond differentially for a specific pattern, exhibit high values of $I_{1s,P1}$. As evidence, the differential response to the E-pattern shown in Fig. 4b gives rise to a high value of $I_{1s,P1}$ (0.83bits). Neurons with significant and high $I_{1s,P1}$ values ($> 0.25\text{bits}$) were labeled as categorical. Again, although arbitrary, this information criterion allowed us to isolate extreme responses.

Each point in Fig. 4c represents a single-neuron recorded during the TPDT ($n = 1646$), with its position defined by $I_{1s,P1}$ (x-axis) and I_{Per} (y-axis). Notice that a comparable number of sensory ($n = 105$; Monkey RR17, $n = 71$; Monkey RR20, $n = 34$) and categorical ($n = 150$; Monkey RR17, $n = 91$; Monkey RR20, $n = 59$) neurons were identified with our criteria (I_{Per} or $I_{1s,P1} > 0.25\text{bits}$, see Supplementary Fig. 6a). Remarkably, no neurons were found along the diagonal that satisfied both criteria (Fig. 4c), which serves as corroboration that pure sensory and categorical neurons represent mutually exclusive dynamics. Neurons not classified as sensory or categorical represented the brunt of the population, exhibiting low or intermediate values for both types of information (green points). Notably, when using the same metrics for the neurons recorded during the LCT ($n = 313$, Fig. 4d), the plots exhibited drastic changes. In the LCT, almost all neurons with high information were sensory neurons (Fig. 4d); conversely, the population of categorical neurons was drastically reduced. Thus, during the LCT, higher values of I_{Per} were far more common than $I_{1s,P1}$ (Supplementary Figs. 6b and 8a, b). One potential explanation for the two types of dynamics is that

identified S2 sensory neurons whose evoked spikes were phase-locked to the stimulus pulses (Fig. 4a). To estimate the degree of periodicity of individual neurons, we computed, for each trial, the frequency power spectrum of their spike trains, during each stimulation period (“Methods”). In neurons with phase-locked responses, the power spectrum should give a high amount of information about stimulus identity¹⁴. As a result, it should be possible to decode pattern identity based on spike train periodicity in sensory neurons. We calculated the periodicity information during P1 (I_{Per} , Eq. (10)), using a permutation test to evaluate significance ($p < 0.01$, “Methods”). Since analogous results were found using either stimulation period, we chose to show results of the P1 period. Periodicity information is high in the neuron from Fig. 4a ($I_{\text{Per}} = 0.89\text{bits}$), but low in categorical neurons without phase-locked responses (Fig. 4b, $I_{\text{Per}} = 0.04\text{bits}$). Then, I_{Per} allows us to recognize neurons with strong phase-locking, and putatively sensory, responses. As such, neurons with significant and high I_{Per} ($> 0.25\text{bits}$) were classified as sensory. This arbitrary value was set to identify the most extreme S2 sensory neurons. To separate neurons with categorical

they occur in discretized sub-areas, creating distinct sensory and categorical subnetworks. To address this question, we analyzed the $I_{S,P1}$ and I_{Per} values conveyed by pairs of neurons recorded together during the TPDT (Supplementary Fig. 7). We found no clusters in the arrangement of S2 neurons; the probability of recording a pair of nearby neurons with pure dynamics was extremely low.

We inquired whether mutual information values depended on the cognitive context (TPDT or LCT), so we compared the same metrics in a subgroup of neurons recorded during both tasks ($n = 313$, Supplementary Fig. 8). Specifically, we wondered whether single neurons changed the type of information conveyed depending on the task condition. Each neuron represents a point in Supplementary Fig. 8a, defined by the TPDT I_{Per} (x -axis) and the LCT I_{Per} (y -axis). The angle distribution between the two axes was biased to higher values ($\langle \theta \rangle = 57.49^\circ$), meaning that neurons have a higher degree of phase-locking responses during LCT than TPDT. In contrast, neurons displayed larger values of categorical information ($I_{S,P1}$) during the TPDT than the LCT ($\langle \theta \rangle = 31.45^\circ$, Supplementary Fig. 8b). Summarily, periodicity information increases during the LCT, while categorical information increases during the TPDT. In agreement, several exemplary neurons with intermediate responses increase their sensory response by decreasing their categorical coding during LCT (Supplementary Fig. 2b–e).

Sensory vs. categorical coding dynamics. To elaborate, we analyzed the dynamics at the extremes of neuronal responses, implementing the same coding scheme (Supplementary Fig. 3). In contrast to Fig. 3a, the coding dynamics of sensory neurons increased abruptly and analogously during both stimulus periods (Fig. 4e). Nearly identical coding dynamics were observed during the LCT (Fig. 4f), contrasting sharply with the differences observed between the TPDT and LCT for the whole population (Fig. 3). Distinguishingly, the decision signals after pu were present in sensory neurons during the TPDT, but not during the LCT. Applying variance measures to these sensory neurons produced analogous results (Supplementary Fig. 6c, d). These neurons restrict the majority of their variance and coding dynamics to the stimulation periods.

Conversely, neurons that convey high values of categorical information ($I_{S,P1}$ or $I_{S,P2}$) exhibit different coding dynamics (Fig. 4g, h). Several neurons code P1 identity during the early part of the working memory period. In contrast to Fig. 4e, categorical neurons display a high percentage of class coding (pink, Fig. 4g, h). The variance of these neurons (Supplementary Fig. 6e, f) yielded similar features. Neurons with high values of $I_{S,P2}$ (Supplementary Fig. 6f) depict elevated values of variance during the P2 period, suggesting a preponderant role during the comparison. Importantly, categorical neuron coding increased much more slowly during stimulation than in sensory neurons, and their coding disappeared almost completely during the LCT (Fig. 4d), mirroring the dynamics of DPC (Supplementary Fig. 4e, f).

Returning to the sensory neurons ($I_{Per} > 0.25$ bits), the firing patterns of the example sensory neurons (Fig. 1g) were like those observed in the normalized population activity (Fig. 5 and Supplementary Fig. 9). Population averaged responses were entrained to the stimulus patterns, but beyond that, there was no firing rate modulation associated with working memory or decision. When we superimposed the responses (Fig. 5) evoked during hit (Supplementary Fig. 9a) and error TPDT trials (Supplementary Fig. 9b), as well as LCT trials (Supplementary Fig. 9c), we found no statistical differences based on mean squared errors ($mse \sim 1.2$ – 2.6%). From this, we conclude that S2 sensory neurons faithfully tracked the temporal structure of

the stimulus patterns, regardless of task context and the monkey's performance.

Population P1 coding during hit and error trials. To investigate the degree to which S2 neuron responses correlated with the monkey's choice, we compared the firing rate mutual information associated with P1 during hit vs. error trials. First, we normalized the activity (z -score) at each time bin from the 1253 neurons with significant P1 coding (200 ms window, 50 ms step; permutation test, ROC analysis, $p < 0.05$; Supplementary Fig. 3, "Methods"). A 200 ms window was optimal for decoding P1 identity from areas 3b, 1 and S2 sensory neurons (Supplementary Fig. 10). In particular, the information carried by categorical S2 and DPC neurons saturates at this window-width. Later, we split the responses into hit and error trials and measured their P1 mutual information ($I_{P1}(t)$, Eq. (7)). In Fig. 6, we showed $I_{P1}(t)$ during P1 and working memory periods (from 0 to 3 s). Even if most neurons with P1 coding ($n = 1253$), are neither pure sensory ($n = 105$) or categorical ($n = 150$), they are highly informative about P1 identity during hit trials (Fig. 6a, blue), including the early part of working memory. However, during error trials these neurons conveyed less information (Fig. 6a, red).

Each extreme of the S2 responses conveys P1 information with different features. Sensory neurons ($n = 105$; Fig. 6b) conveyed information ($I_{P1}(t)$) analogously during hit (blue) and error trials (red), and only coded sensory inputs during the stimulation period. In the case of categorical neurons ($n = 150$), the results contrast drastically with the sensory group as well as the total population. They demonstrated a slower increase in $I_{P1}(t)$ during hits (Fig. 6c, blue), meaning that P1 information emerged later and then lasted longer, stretching into the beginning of the working memory delay; the most informative point was at the end of the P1 stimulus period. Notably, P1 information carried by categorical neurons almost vanished during errors (Fig. 6c, red). This means that these responses correlated to behavior. The whole population $I_{P1}(t)$ (Fig. 6a) is a combination between sensory and categorical $I_{P1}(t)$, which likely occurs due to the intermediate neurons. In conclusion, activity from sensory neurons does not covary with behavior while categorical responses do; the intermediate responses reflect a dynamical balance.

In Supplementary Fig. 11, we extended these analyses to compute the firing rate mutual information associated with decision and reward. In concordance with Fig. 3, the higher decision signal emerged after the push button press (Supplementary Fig. 11a, b). Notably, S2 neurons carried significant reward information during the period after pb (after 7.5 s, Supplementary Fig. 11c). Hence, it is possible to employ S2 activity to infer if the animal received reward or not. Additionally, this signal emerged subsequently to the categorical decision signal that appeared after pb (Supplementary Fig. 11a, b).

S2 in the somatosensory hierarchy: latencies and inherent timescales. Afterward, we calculate response and coding latencies across the S2 population during the TPDT (Supplementary Fig. 12a, "Methods"). We then computed these metrics for the sensory (Supplementary Fig. 12b) and categorical (Supplementary Fig. 12c) neurons. The panels in Supplementary Fig. 12 show the probability distribution for each group. The subgroups can be distinguished by their disparate response and coding latencies; the entire S2 population responds and codes slower than the sensory subgroup (response: 97 ms vs. 33 ms; coding: 432 ms vs. 301 ms), but faster than the categorical subgroup (response: 97 ms vs. 106 ms; coding: 432 ms vs. 477 ms). A clear tendency could be observed in the cumulative curves (Supplementary Fig. 12f);

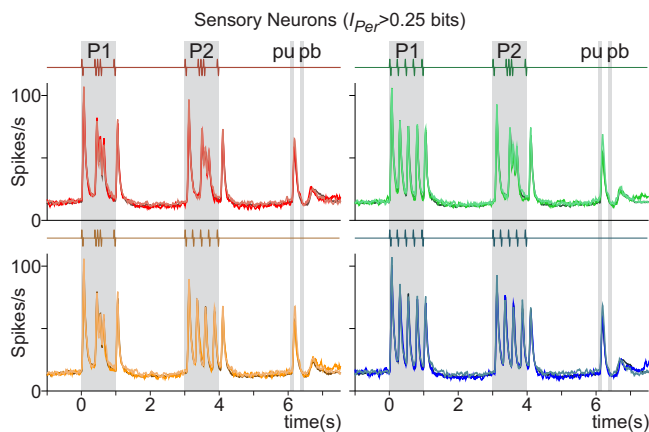


Fig. 5 Sensory responses during hit, error, and LCT trials. Sensory S2 neurons selected with significant periodicity information $>0.25\text{bits}$ ($I_{\text{Per}} > 0.25\text{bits}$, Eq. (10)). Superimposed normalized S2 sensory population activity for hit (dark traces), error ($n = 105$, mid-tone traces), and LCT trials ($n = 41$, light traces). Each color refers to one class: G-G (red); G-E (orange); E-G (green); and E-E (blue). Even if the number of neurons is the same for hit and error responses, the number of error trials is far fewer. Differences between responses associated with each class, calculated using integral square error, were found to be small (from 1.2 to 2.6%). Normalized LCT activity included all trials, since animals have no errors during this control (see extended version in Supplementary Fig. 9).

sensory neurons were the fastest, and categorical the slowest, for S2 neurons. Moreover, the population recorded during the LCT ($n = 313$, Supplementary Fig. 12d) displayed a trend to be faster than the TPDT population for both latency types (response: 72 ms vs. 97 ms; coding: 363 ms vs. 432 ms).

To further explore the S2 population's role in the somatosensory hierarchy, we calculated latencies in other cortex populations (area 3b, S1 and DPC) during the TPDT (Supplementary Fig. 13). As one would expect, 3b neurons responded and coded the fastest of all. However, a remarkably slight difference distinguished the marginally slower sensory S2 latencies from the 3b latencies (response: 33 ms vs. 23 ms; coding: 301 ms vs. 241 ms). Neurons from DPC demonstrate the longest latencies but have comparable coding latencies to S2 categorical neurons (477 ms vs. 484 ms, $p < 0.01$); however, their response latencies tend to be much slower (106 ms vs. 281 ms, $p < 0.001$). Categorical S2 neurons start responding before DPC neurons. Even if the whole S2 neuronal population exhibits intermediate latencies³³, sensory neuron responses resembled those of 3b neurons and categorical coding resembled the slower trends found in DPC.

Moreover, in recent works, timescales of intrinsic fluctuations across cortices were presented within a hierarchical framework^{17,34}, using the autocorrelation function. We applied this metric to each subgroup and to the entire network of S2 (Supplementary Fig. 14a). Surprisingly, we observed analogous autocorrelation decay rates for the whole S2 population ($\tau = 178$ ms), as well as for sensory ($\tau = 182$ ms) and categorical neurons ($\tau = 187$ ms). Even if sensory and categorical neurons exhibit completely different latencies, their autocorrelation functions are similar. These results support the idea that, although different in function, S2 subpopulations are embedded within the same processing stage (see Supplementary Fig. 7). When extended to S1 and DPC, the same measure established a hierarchical order across cortices (Supplementary Fig. 14b). S1 autocorrelation exhibits a much shorter decay constant ($\tau = 67$ ms), indicating that information reverberates minimally within this network. On the contrary, DPC yields a longer decay constant ($\tau = 182$ ms).

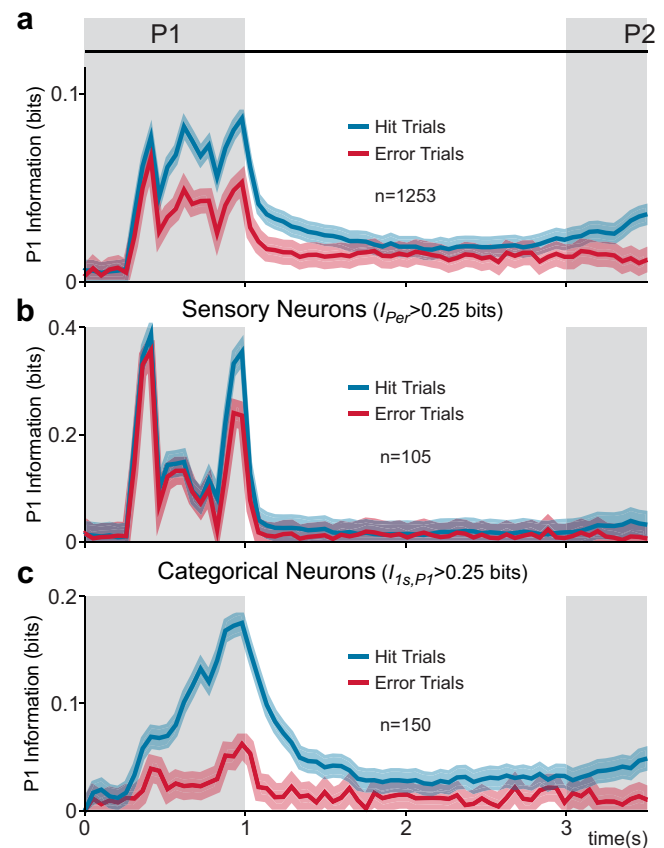


Fig. 6 P1 mutual information in sensory vs. categorical neurons during hit and error trials. S2 population firing rate mutual information associated with P1 identity, computed as a function of time ($I_{P1}(t)$, Eq. (7)) during hit (blue) and error (red) TPDT trials. Note that while $I_{15,P1}$ (Eq. (6)) computed the information at a single time bin that covers the whole stimulus period, $I_{P1}(t)$ (Eq. (7)) measured the information associated with P1 in each time bin (200 ms window with 50 ms steps, “Methods”). **a** Neurons with at least 4 consecutive time bins with significant P1 coding ($n = 1253$) were employed to calculate $I_{P1}(t)$ during hit and error trials. Intriguingly, most of these neurons show intermediate coding, and do not belong to either subgroup. **b** $I_{P1}(t)$ for hit and error trials of the sensory S2 neurons ($I_{\text{Per}} > 0.25\text{bits}$, Eq. (10), $n = 105$). As one could observe, the mutual information was nearly invariant during error trials. **c** $I_{P1}(t)$ for hit and error trials of the categorical subgroup of S2 neurons ($I_{15,P1} > 0.25\text{bits}$, Eq. (6), $n = 150$). The P1 mutual information in hits increased slower than for sensory neurons and decreased drastically in errors. Shadows indicate the information confidence intervals at 95% estimated through bootstrap technique.

Notably, all autocorrelation functions were unaffected during the LCT (Supplementary Fig. 14c). Even though coding dynamics may change completely during the LCT (Fig. 7), their autocorrelation functions do not.

Dynamical coding across somatosensory areas during the TPDT and LCT. To better contextualize our results, we computed the coding dynamics (Supplementary Fig. 3) for 3b and DPC exactly as we did for S2 (Fig. 7). Coding dynamics changed completely across cortices during the TPDT (Fig. 7a–c). While area 3b activity is only involved in P1 or P2 coding during stimulation periods (Fig. 7a), S2 and DPC display much more complex dynamics. Note that in DPC, P1 coding is persistent throughout the working memory delay (Fig. 7c and Supplementary Fig. 4), and class and decision coding persist through the

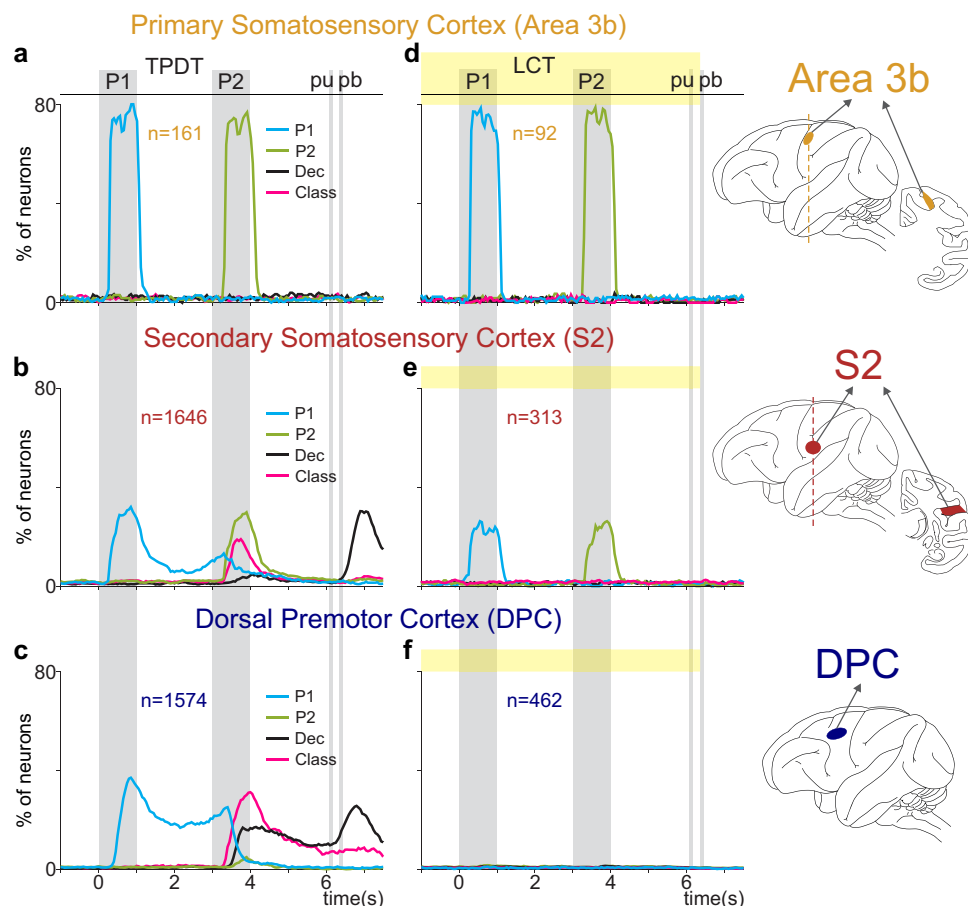


Fig. 7 Population coding dynamics across the cortex during the TPDT vs. the LCT. Percentage of neurons with significant coding (Supplementary Fig. 3) as a function of time during the TPDT (right, **a–c**) or the LCT (left, **d–f**). Traces refer to P1 (cyan), P2 (green), class (pink), and decision coding (black). Neurons were recorded from different cortical areas: Area 3b (TPDT [**a**, $n = 161$] and LCT [**d**, $n = 92$]), S2 (TPDT [**b**, $n = 1646$] and LCT [**e**, $n = 313$]), and DPC (TPDT [**c**, $n = 1574$] and LCT [**f**, $n = 462$]). Note that area 3b is included in the primary somatosensory cortex (S1). The same y-axis scale (0 to 80%) was used across panels to facilitate comparison. Area 3b demonstrates an entire network commitment to representing stimulus. In S2, the sensory representation diminishes and the categorical representation emerges. The emergent categorical representation is, in turn, the only activity code observed for DPC.

second delay. In contrast to S2 (Fig. 7b), there is no P2 coding in DPC, meaning no pure sensory responses were identified. During the comparison period, DPC neurons focus almost completely on class and decision coding³³. Further, analogous to 3b (Fig. 7d), sensory S2 neurons remained invariant during the LCT (Fig. 4f). However, DPC and S2 coding changed completely (Fig. 7e, f). In DPC, all coding disappeared entirely during the LCT. This is further evidence that invariant sensory responses are not present in DPC. While S2 depicts both sensory-invariant and categorical perceptual responses, area 3b and DPC only exhibit one. Therefore, S2 might act as a switch network that allows information flow based on necessity, while potentially aiding in the sensory input transformation itself.

Discussion

Our work sought to characterize the S2 neural responses during a temporal pattern discrimination task. We show conclusive evidence that a duality exists in S2 between sensory and categorical coding. On one hand, a percentage of S2 neurons constitute a sensory subgroup that is invariant to both behavior and cognitive demand of the TPDT. Alternatively, another specialized group of neurons categorically encode the stimulus identity with a clear dependence on task context (TPDT or LCT) and behavioral reports (hits or errors). Importantly, the information conveyed by

the S2 population exhibits a context-dependent shift: during LCT, categorical coding essentially vanished while sensory responses prevailed. Moreover, we employed coding dynamics, latencies and autocorrelation timescales to frame the intermediate behavior of S2 within the somatosensory hierarchy.

During vibrotactile frequency discrimination and detection tasks, S2 neurons can exhibit categorical responses highly correlated with the monkeys' decision^{16,18,33}. In contrast with these two tasks, the precise internal structure of the stimulus is necessary for the temporal pattern discrimination. Then, pure sensory and categorical S2 neurons may both be required during the TPDT. However, the vast majority of neurons exhibit a mix of dynamics. We explored the role of these intermediate neurons with a cognitively non-demanding control task, the LCT. Notably, the entire spectrum of neurons shifts the information conveyed depending on the task's cognitive demand. During the LCT, the sensory information is more abundant, but categorical information predominates during the TPDT. We speculate that the dual role of S2 neurons may be crucial in transforming pure sensory signals into more abstract, categorical codes.

Importantly, several neurons in S2 sustained their response coding during the early delay period between P1 and P2. This early working memory coding is markedly affected or entirely lost in error trials. Thus, while the sensory inputs are the same, the categorical transformation is directly correlated with the

monkeys' behavioral reports. In contrast to DPC, no S2 neurons exhibit persistent coding during the delay^{14,33}. Congruently, a disappearance of persistent coding and a recall signal was recently identified in mice S2 neurons during working memory¹¹. Further, S2 inactivation during this recall deteriorated performance. We speculate that this information is recalled from higher-order cognitive areas, such as DPC. This frontal lobe top-down signal may play a fundamental role during the comparison of sensory information in S2.

The comparison of latencies between cortical areas and neuron subgroups yielded a great deal of information. The entire S2 population responds and codes with different temporal lags depending on each neuron's coding profile, but all fall between those of 3b and DPC. The fastest portion of the S2 network lies at the sensory extreme and the slowest at the categorical extreme, paralleling the disparate 3b and DPC populations. Note that S2 appears to be located conveniently to receive both bottom-up and top-down inputs^{20–25}. Importantly, several works have suggested that S1 acts as a driver in the processing role of S2^{19,20,24}, while others suggest that the somatosensory thalamus (VPL) plays the driver role instead²³. Our results show strong evidence that a subgroup of the S2 population responds similarly to 3b neurons, with slightly longer average response latencies (33 ms vs. 23 ms). Moreover, the slowest neuron still responds and codes faster than DPC, so all dynamics appear initiated in S2 before DPC is recruited. With regards to other frontal areas (i.e., MPC, VPC, PFC), prior studies in other tasks have shown that their latencies are analogous in all cases to those found for DPC^{18,33}.

These results suggest that S2 may not be receiving the initial categorical information from the frontal lobe. This is supported by the fact that DPC does not contain considerable P2 information, which would be necessary to compute categorical (class or decision) representations through stimuli comparison. S2, on the other hand, does contain information about P2, but it lacks the persistent representation of P1. We are thus presented with a possible functional loop between these parietal cortices and the frontal lobe. The frontal lobe stores information that will be useful for categorical abstraction; but this is, in turn, relayed back to S2 so as to converge with the sensory input of P2, permitting the actual computation. Afterwards, the result is sent back.

Motivated by the clear differences between sensory and categorical responses, we wondered whether these contrasting dynamics arise within differentiable subnetworks. It is unlikely to record pairs of pure sensory or categorical neurons in nearby electrodes, indicating that neurons with similar responses do not appear in spatial clusters. Further, the intrinsic timescale of neural fluctuations, estimated with the autocorrelation decay constant, increases from sensory to frontal lobe cortices in monkeys^{17,34} and mice³⁵. We found the same timescale for all S2 responses, regardless of dynamic profile. All this evidence taken together does not support the notion of subnetworks or structural differences. Besides, across the somatosensory hierarchy, S1 displays fast timescales and phase-locked responses, while S2 and DPC exhibit much longer time constants that are appropriate for temporal integration. Further, the optimal integration window to decode pattern identity from 3b and S2 sensory responses was ~200 ms, which concurs with the S2 timescale found here. Moreover, categorical S2 and DPC neurons saturate their coding capacity at around the same window-width.

Recently, we have analyzed the heterogeneous responses observed in frontal lobe neurons with dimensionality reduction techniques^{3,31,36}, which allow us to condense the network's signals, preserving the significant population dynamics^{37–39}. Notably, for each component, the weights given to each neuron occurred with a Gaussian-like distribution^{31,36}. These continua of responses are parallel to the gradient of intermediate dynamics we

have shown in S2, so a promising line of inquiry would be the application of such techniques to interpret mixed responses at a population level. In another recent study, analogous methods were applied to investigate the simultaneous recordings of two visual sensory areas, V1 and V2⁴⁰. They revealed a population level mechanism in V1 that influences a small part of the total activity fluctuations observed in V2. The somatosensory network could be implementing a similar mechanism for the routing of sensory information from S1 to S2 and categorical information to DPC. Future experiments and analyses are required to address this hypothesis.

We would like to highlight the high percentage of S2 neurons that code the decision during and after the pb event. The loss of this signal during the LCT means that it could not be associated with motor execution. Although the functional purpose of this decision coding is not evident, we hypothesize that it could be associated with the S2 reward signal observed afterwards. One possibility is that both signals may be necessary for network rewiring, employing the choice outcome to adapt future decisions^{41,42}. Further, in a recent model, activity surpassing a threshold leads to an ignition, causing a distribution of information across cortices^{43,44}. If subjects do not attend to the stimulus, the ignition may fail. In terms of our S2 findings, we speculate that this area could play a relevant role in the ignition-gated distribution of categorical information to frontal areas³. Furthermore, unpublished results from our lab have suggested that animals with lesions applied to S2 are no longer able to perform the task adequately, similar to the effect observed from lesioning S1⁴⁵. Ultimately, this could mean that S2 is necessary for cognitive processing within the cortical network^{46,47}.

To conclude, both sensory and categorical responses were found within S2. While categorical responses covaried with behavior and ceased during the non-demanding task (LCT), the sensory responses prevailed. The information conveyed by the network depends on context, with categorical information dominating during the active task and sensory information during the control task. From this, we speculate that this area may play a fundamental role in the conversion of sensory inputs to more abstract, conceptual and categorical responses. Therefore, S2 may act as a switch network: always receiving the same sensory inputs, but selectively converting and transmitting abstract representations when the task demands it. This may be a central processing principle, not only for S2, but also for other areas related to other sensory tasks and modalities.

Methods

Temporal pattern discrimination task (TPDT). The TPDT used here has been previously described¹⁵. In brief, two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to report whether the temporal structure of two vibrotactile stimuli patterns (P1 and P2) of equal mean frequency (5 Hz, 5 pulses) were the same (P2 = P1) or different (P2 ≠ P1; Fig. 1a). The temporal structure of each pattern was either grouped (G) or extended (E) with a fixed stimulation period of 1 s. The five pulses were delivered periodically during the extended pattern (E), and three grouped centered pulses with a smaller distance between them as compared to the first and final pulses, during the grouped pattern (G). Monkeys performed the task in blocks of trials in which the two stimulus patterns had a fixed mean frequency. The right arm, hand and fingers were held comfortably but firmly throughout the experiments. The left hand operated an immovable key (elbow at ~90°) and two push buttons in front of the animal, 25 cm away from the shoulder, at eye level. Stimuli were delivered to the skin of one digit from the distal segment of the right, restrained hand via a computer-controlled stimulator (2 mm round tip, BME Systems, Baltimore, MD). The initial event marks the beginning of the trial by descending the probe to a skin indentation of 500 μm (probe down, “pd” in Fig. 1a). Vibrotactile stimuli consisted of trains of short mechanical pulses; each pulse consisted of a single-cycle sinusoid lasting 20 ms. Time is always referenced to first stimulus onset (0 s corresponds to the start of P1). In a trial, P1 and P2 were delivered consecutively to the glabrous skin of one fingertip, separated by a fixed inter-stimulus delay period of 2 s (1 to 3 s). Each stimulus could be one of the two possible patterns: grouped (G, upper trace of Fig. 1a) or extended (E, lower trace of Fig. 1a) pulses. Therefore, in total there were four possible P1-P2 combinations, denominated as classes: G-G (class 1,

c1), G-E (class 2, c2), E-G (class 3, c3) and E-E (class 4, c4). These were presented in pseudo-random order to the monkeys across trials. The monkeys were asked to report whether $P2 = P1$ (match: combinations E-E and G-G) or $P2 \neq P1$ (non-match: combinations E-G and G-E) after a fixed delay period of 2 s (4 to 6 s) between the end of P2 and the mechanical probe rising from the skin (probe up event, “pu” in Fig. 1a). The “pu” was the go signal that triggered the animal’s release of the key (“ku” in Fig. 1a). The monkey indicated their decision by pressing one of two push buttons with the left hand (“pb” in Fig. 1a, lateral push button for $P2 = P1$, medial push button for $P2 \neq P1$). As the two stimulus patterns had equal mean frequency over their full duration (1 s), the decision had to be based on comparison of their temporal structure. The animal was rewarded for correct decisions with a drop of liquid. Animals were handled in accordance with standards of the National Institutes of Health and Society for Neuroscience. All protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Light control task (LCT). During this control task, events proceeded exactly as described above and in Fig. 1a, except that when the probe touched the skin (“pd”), one of the two push buttons was illuminated, indicating the correct choice. Identical stimuli were used. The monkey grasped the key until the probe was lifted, but in this case the light was turned off when the probe lifted from the skin. The monkey was rewarded for pressing the illuminated button. Maintaining stimuli and arm movements identical to the TPDT, the decision must be based on the visual stimuli instead.

Task design and performance. The TPDT is not a simple variation of the vibrotactile frequency discrimination task (VFDT)³³. Some cognitive demands and the basic structure of the tasks are similar: both require attention to two separate vibrotactile stimuli (TPDT: P1, P2; VFDT: f1, f2), working memory and a comparison to reach the decision report. Nevertheless, the TPDT requires a very different evaluation of the stimuli; as they only differ by their temporal structure, any computation must be restricted to the internal structure to identify, categorize and distinguish between them¹⁵. Further, the comparison process is significantly different between the two tasks. Expanding on the necessitated computation, the VFDT can be solved by computing a difference between the parametric representation of the stimulus frequencies to indicate whether $f1 > f2$ or $f1 < f2$, whereas the TPDT offers no comparable method of solution (in any trial P1 and P2 always have the same mean frequency). The TPDT demands a match ($P2 = P1$) vs. non-match decision ($P2 \neq P1$). Hence, the comparison employs categorical representations (instead of parametric) of the stimulus patterns.

We computed the average performance across S2 recording sessions ($p = 84.0\%$; Monkey RR17, $p = 84.5\%$ and Monkey RR20, $p = 83.1\%$). Fig. 1b and Supplementary Fig. 5a–c). Although each animal received around two years of training, this task was difficult enough to impede 100% performance; this reflects the very high-cognitive demands of the TPDT. To provide some context, the average training period to achieve similar performance levels for the VFDT was about six to eight months³³; for the vibrotactile detection task³⁰, the average time was two months. After training in the TPDT, the monkeys saturated their average performance around 84% (Fig. 1b and Supplementary Fig. 5a–c, $n_{SES} = 423$ recording sessions; Monkey RR17, $n_{SES} = 281$; Monkey RR20, $n_{SES} = 142$). In addition, the performance was statistically identical for each class¹⁵. Notably, task repetition across recording sessions did not improve performance. However, the performance for the LCT was consistently 100% (Fig. 1b and Supplementary Fig. 5a–c, $n_{SES} = 76$ recording sessions; Monkey RR17, $n_{SES} = 49$; Monkey RR20, $n_{SES} = 27$); this reflects the lack of cognitive demand required for the guided-task, as intended by design. As a final observation, the animals were first trained in the LCT, and then gradually introduced to the TPDT. During the recording sessions in S2 (Fig. 1c), animals switched between performing the TPDT and the LCT.

Recordings. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent, movable microelectrodes (2–3 M Ω)¹⁶ inserted into S2 (Fig. 1c), either contralateral (left hemisphere) or ipsilateral (right hemisphere) to the stimulated hand. We were careful to record just above the primary auditory cortex (A1), and we tested this using auditory stimuli to ensure that the neurons were only responding to vibrotactile stimuli. The receptive fields of the recorded neurons were all very large and some were bimanual, and since the monkey’s hand was carefully fixed in the same manner during each recording session, we do not believe it is possible for these neurons to be responding to motor data in a categorical manner, as would be seen in the parietal ventral area (PV). Concurrently, categorical decision responses during P2 or after pb disappeared during the LCT (Fig. 4).

We collected neuronal data in blocks using different mean frequencies¹⁵. However, for the analysis described below we will focus on the neuronal responses with the stimulus set illustrated in Fig. 1a (5 Hz). In general, we recorded 20 trials per stimulus pair (c1; c2; c3; c4). Recording sites changed from session to session; the locations of the penetrations were used to construct surface maps in S1, S2 and DPC by marking the edges of the small chamber (7 mm in diameter) placed above each area. It is important to emphasize that the sensory and categorical neuron subgroups were both recorded across the entire S2 region. The probability of recording two pure subgroup responses together is extremely low (Supplementary

Fig. 7), so we did not record sufficient pure pairs for further analyses. In area 3b (S1), we recorded neurons with cutaneous receptive fields confined to the distal segments of the glabrous skin of one fingertip of digits two, three or four, such that the receptive field always corresponded to the stimulated digit. All recordings in DPC were made in the hand/arm region F2. This region is in front of M1 (F1), lateral to the central dimple, posterior to F7 and the genu of the arcuate sulcus^{15,33}. The neuronal recording protocol was identical for both the TPDT and LCT.

Datasets. We recorded 1646 S2 neurons using the TPDT stimulus set with 5 Hz mean frequency (Monkey RR17, $n = 1035$; Monkey RR20, $n = 611$). Additionally, we have a dataset of $n = 313$ neurons (Monkey RR17, $n = 189$; Monkey RR20, $n = 124$) that were tested in both the LCT and TPDT using the 5 Hz mean frequency set. These neurons were used to compare periodicity and categorical firing rate information between the cognitively demanding TPDT and the guided LCT (Supplementary Fig. 8).

For each neuron of the datasets ($n = 1646$ and $n = 313$), we calculated a time-dependent firing rate per trial using a 200 ms deterministic square kernel with 50 ms steps, beginning 1 s before stimulus pattern P1 and continuing until the end of the trial (1.5 s after the push button press). In Supplementary Fig. 10, we show that this window-width is optimal for decoding pattern information. Importantly, each dataset is defined by four dimensions: N, number of neurons; C, stimulus conditions (classes, always 4); T, time (–1 to 7.5 s, always 170 bins); K, number of hit trials (for each class). Further, we constructed a similar dataset with error trials for the 5 Hz TPDT stimulus set. Each recorded neuron had on average 2.9 error trials for a given class. A remarkable feature of this task design is the low number of stimulus conditions (four classes), which were equally demanding for the subject. This design allowed us to have, on average, 15.3 hit trials (and 2.9 error trials) per stimulus class for each studied neuron.

Single-neuron coding. This analysis was designed to quantify whether the activity of single S2 neurons was modulated as a function of time by the four stimulus classes used in the task: c1 (G-G); c2 (E-G); c3 (E-G) and c4 (E-E). We employed the same coding scheme used previously to identify single-neuron coding in DPC and S1¹⁵.

Employing only hit trials, we constructed a neuron firing rate distribution for each class. At each time bin we used the ROC to identify class-differential responses; using these class firing rate distributions, we computed the area under the ROC curve (AUROC value) for the six possible class comparisons: c1 vs. c2; c1 vs. c3; c1 vs. c4; c2 vs. c3; c2 vs. c4; and c3 vs. c4. To determine significant AUROC values, we performed a permutation test by randomly shuffling the class labels across trials, while re-computing the AUROC values with the shuffled trials. If the unshuffled AUROC value ($\neq 0.5$) reached or exceeded the 95% of the distribution obtained from 1000 shuffled surrogates, responses for the two compared classes were labeled statistically different ($p < 0.05$); otherwise, they were labeled as equal. We should emphasize that statistical equality means that there is not enough neuronal response information to differentiate the two distributions; this does not mean that both distributions were the same.

From this, we produced a library of binary words; for each 200 ms bin we had six digits resulting from the six comparisons (Supplementary Fig. 3). In this coding scheme, the 0’s are as important as the 1’s. The criterion to assign both was very strict: to avoid random assignments at each time window, we only assigned a binary label of statistical equality (0) or inequality (1) if the same digit was kept for at least four consecutive bins, otherwise no label would be assigned, and that time bin was excluded from the classification. This part of the coding scheme was designed to correct for multiple comparisons. It is important to note that for each time bin this procedure generates a unique code for each neural response, one of our “binary words”. However, we isolated four relevant response or coding labels (P1, P2, class and decision) from the 64 binary words. These four profiles are explained below. From 64 binary words, we isolated 7 associated with our labels, while the rest represent mixed or ambiguous codes (Supplementary Fig. 3). Using the binary words computed from the six AUROC values as described above, each time bin was tested for classification into one of four possible coding profiles during the TPDT and LCT.

P1 coding. This profile applied to responses that tracked the identity of the P1 pattern. In this case, the responses must be similar for classes c1 (G-G) and c2 (G-E), and for c3 (E-G) and c4 (E-E), which have the same P1, but must differ between all other class comparisons, which have different P1 patterns (Supplementary Fig. 3).

P2 coding. As described above, but for responses that tracked the identity of P2. Responses must be similar for c1 and c3, and for c2 and c4, which have identical P2, and must be different for all other class combinations, which have different P2 patterns.

Class-selective coding. This profile corresponds to neurons that responded preferentially to one of the four classes. Time bins were labeled according to the class that selectively evoked a response. We associated four binary words with this profile, pursuant to a single rule: the preferred class evoked a unique response,

while the three non-preferred classes were indistinguishable between each other (Supplementary Fig. 3).

Decision coding. In this profile, responses must be similar for classes c1 (G-G) and c4 (E-E), as well as c2 (G-E) and c3 (E-G), which share the same outcomes (either $P1 = P2$ or $P1 \neq P2$) and differ for all other class comparisons with distinct outcomes (Supplementary Fig. 3).

Time bins where the six comparisons did not fit any of the binary words described above were considered to be non-coding. Further, to consider that a neuron had significant coding, a minimum of 4 consecutive bins must maintain the same profile. Applying this procedure across all neurons allowed classification of encoding dynamics as functions of time (Figs. 3a, b, 4e–h, 7a–f, Supplementary Figs. 4a, b, 5d–g). This coding scheme rendered two advantages: (1) being able to quantitatively assess and describe all the possible neural codes during all task epochs, and (2) generating coding types that would not overlap in their meaning.

Instantaneous coding variances across the population. For each neuron, we averaged the time-dependent firing rate of hit trials per class (c1, c2, c3 or c4). Using the peri-stimulus time histogram (PSTH) of each neuron, we constructed pseudo-simultaneous population responses by combining neural data mostly recorded separately. For each time and class, the population response is defined by an N-dimensional vector in which each component represents the firing rate from a different neuron. This means that including all the recorded neurons ($n = 1646$), we obtained a 1646-dimensional firing rate vector that depended on the time and class ($\bar{r}(t, c)$). The population firing rate averaged over all hit trials ($\bar{r}(t)$) was an N-dimensional vector that measures the mean response for each neuron ($r^i(t)$) as a function of time. For the LCT control condition, the population response was a 313-dimensional firing rate vector.

At each time point, the population instantaneous coding variance (Var_{COD} , Supplementary Figs. 4c–f and 6c–f, blue trace) was computed as the quadratic square sum of the firing rate fluctuations among classes and neurons:

$$\text{Var}_{\text{COD}}(t) = \frac{1}{N} \frac{1}{4} \sum_{i=1}^N \sum_{c=1}^4 (r^i(t, c) - \bar{r}(t))^2 \quad (1)$$

This metric, normalized per neuron, measures the population's variation of firing rate between classes at each time point. In this case, Var_{COD} will be associated with any class-related change in the population activity and to stochastic fluctuations (residual noise).

To evaluate the influence of each kind of coding on Var_{COD} , we calculate the instantaneous variance associated with each task parameter. At each time bin, the population instantaneous P1 variance (Var_{P1} , Supplementary Figs. 4c–f and 6c–f, cyan trace) was computed as the quadratic square sum of the firing rate fluctuations among P1 identity and neurons:

$$\text{Var}_{\text{P1}}(t) = \frac{1}{N} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{P1=1}^2 (r^i(t, P1) - \bar{r}(t))^2 \quad (2)$$

Analogously, the population instantaneous P2 variance (Var_{P2} , Supplementary Figs. 4c–f and 6c–f, light green trace) measures the firing rate fluctuations among P2 identity and neurons:

$$\text{Var}_{\text{P2}}(t) = \frac{1}{N} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{P2=1}^2 (r^i(t, P2) - \bar{r}(t))^2 \quad (3)$$

The population instantaneous decision variance (Var_{DEC} , Supplementary Figs. 4c–f and 6c–f, black trace) measures the firing rate fluctuations of decision identity and neurons:

$$\text{Var}_{\text{DEC}}(t) = \frac{1}{N} \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{\text{DEC}=1}^2 (r^i(t, \text{DEC}) - \bar{r}(t))^2 \quad (4)$$

The value of Var_{COD} during the period immediately before P1 onset represented the inherent stochastic fluctuation (residual noise) in the firing rate estimates ($\sim 2[\text{sp/s}]^2$); to be interpreted as a degree of population coding, Var_{COD} should be higher than this resting-state variance (basal variance). The same reasoning applies to the other specific variances. Accordingly, Var_{COD} and Var_{P1} depart from their basal values at the same time bins (Supplementary Figs. 4c–f and 6c–f). Further, the times at which any of the specific variances depart from their basal value coincide with the emergence of significant coding in individual neurons (compare Fig. 3a with Supplementary Fig. 4c and Fig. 7c with Supplementary Fig. 4e).

Sensory population response. To describe the sensory population responses of S2 ($n = 105$), we normalized the firing rates for each time bin (50 ms window displaced every 10 ms) using the z-score transform. The z-score was computed by subtracting from each trial (hit, error, and control trials) the mean firing rate and dividing the result by the standard deviation (SD) at each time window. The mean and SD for each neuron were calculated using the recorded firing rate activity in hit trials from all time bins in the interval from -1 to 7.5 s of the task. We calculated a mean z-score value for hit, error and control (LCT, $n = 41$) trials for each class to obtain an average sensory population response as a function of time. Finally, we transformed back the mean population z-scores to show responses in terms of firing rates instead of z-scores (Fig. 5 and Supplementary Fig. 8). Back

transformation was computed using the average firing rate values and SDs from all sensory neurons.

Firing rate information. Using the firing rate values, we measured their association with P1 and P2 in terms of Shannon's mutual information:

$$I = \sum_{r,P} P(P)P(r|P) \log_2 \left(\frac{P(r|P)}{P(r)} \right) \quad (5)$$

Here, the information (I), measured in bits, quantifies the accuracy with which the neural response (the firing rate r) can be used to determine the identity of the stimulus pattern (P). The expression $P(r)$ corresponds to the probability of observing a response (r) regardless of the stimulus pattern; it was computed using the firing rate probability distribution from all hits during the same time window. $P(P)$ represents the probability that the stimulus pattern takes a value P (G or E), considering only hit trials. $P(r|P)$ is the conditional probability of observing a response r given a specific stimulus pattern P .

Importantly, to calculate the categorical information, we employed 1000 ms windows that covered the whole first stimulus (from 0 to 1 s) or the whole second stimulus (from 3 to 4 s) period. Then, we quantified the decodable firing rate information conveyed by each neuron about pattern identity (G or E) during P1 or P2, employing a 1 s integration window (I_{1s}):

$$I_{1s} = \sum_{r_{1s},P} P(P)P(r_{1s}|P) \log_2 \left(\frac{P(r_{1s}|P)}{P(r_{1s})} \right) \quad (6)$$

Note that I_{1s} in neurons that are tightly phase-locked to the stimulus pulses (phase-locked or sensory neurons), should be near zero (Fig. 4a). Since the number of pulses is the same for each type of pattern G and E, if each pulse is represented equally by a sensory neuron, the firing rate during the whole stimulus period (1 s) should be approximately the same. This means that 1 s-firing rate mutual information (I_{1s}) associated with the pattern identity is near zero for sensory neurons. Contrary to that, categorical neurons should have higher values of I_{1s} (Fig. 4b), where pulses generated different responses depending on the pattern identity (G or E).

In Fig. 6, we computed the firing rate mutual information associated with the identity of P1 during hit or error trials for different subpopulations of S2 neurons. We z-scored the 200 ms (see Supplementary Fig. 10) firing rate responses from each hit or error trial at each time bin. Then, we joined the z-score values from different neurons to calculate the population z-score conditional probabilities $P(z(t)|P1)$ associated with each pattern (E or G). Note that we constructed different distributions for hits and errors. Next, we used the z-score population probabilities to estimate, per time bin, the mutual information associated with P1 during hits or errors:

$$I_{\text{P1}}(t) = \sum_{z(t),P1} P(P1)P(z(t)|P1) \log_2 \left(\frac{P(z(t)|P1)}{P(z(t))} \right) \quad (7)$$

Analogously, we calculated the population firing rate mutual information associated with the decision identity during hit or error trials (Supplementary Fig. 11b). As before, we computed the z-score normalization to the 200 ms firing rate responses, splitting hit and error trials. Then, we constructed population probability distributions associated with decision identity ($P1 = P2$ or $P1 \neq P2$) during hit or error trials:

$$I_{\text{DEC}}(t) = \sum_{z(t),\text{DEC}} P(\text{DEC})P(z(t)|\text{DEC}) \log_2 \left(\frac{P(z(t)|\text{DEC})}{P(z(t))} \right) \quad (8)$$

Finally, we estimated the firing rate mutual information associated with reward (Supplementary Fig. 11c). In this case, we computed a distribution with all hit trials and another with all error trials. We employed these two population probability distributions to calculate the amount of information associated with the reward, conveyed in the firing rate of the population:

$$I_{\text{Rew}}(t) = \sum_{z(t),\text{Rew}} P(\text{Rew})P(z(t)|\text{Rew}) \log_2 \left(\frac{P(z(t)|\text{Rew})}{P(z(t))} \right) \quad (9)$$

In Supplementary Fig. 10, we employed different sliding window-widths (from 10 to 1000 ms), moving in 10-ms steps, and quantified the information conveyed by each neuron about pattern identity (G or E) during P1 or P2 for each window-width. Averaging across time points, for each neuron, we computed the mean information values for P1 and P2 as functions of window-width. Finally, we averaged the pattern information values from all neurons to obtain the mean population information for each window. We showed that a 200 ms window is optimal for decoding pattern identity from sensory neurons in areas 3b and 1 and S2 (Supplementary Fig. 10a–d). Categorical and DPC neurons reach a stationary value at this window-width (Supplementary Fig. 10g, h).

Periodicity information. The extended patterns (E) are periodic with a frequency between pulses of 4.34 Hz (pf). Contrary to that, grouped patterns (G) are aperiodic (Fig. 1a, up pattern). Based on the temporal stimulus structure, a phase-locked neuron (sensory) should respond periodically during an extended pattern (E) at 4.34 Hz but not during grouped patterns (G). We aimed to compute the mutual information associated with the pattern identity (G or E) that is conveyed by the periodicity of the neural responses. To accomplish that, we employed Fourier

decomposition of the time signals formed by the evoked trains of spikes during stimulation periods. For each trial, the power spectrum of the spike train evoked during stimulation was computed and normalized. We removed the DC component, so that the total power summed over all positive frequency bins was 100%¹⁴. Employing this methodological approach, the number of spikes contained in each train had little effect on the resulting Fourier amplitudes, which indicate the proportion of power for each frequency bin. Thus, Fourier amplitudes were mainly determined by the temporal arrangement of the spikes, not by their number. Each trial was first transformed to firing rate employing a quadratic and deterministic kernel of 24 ms and 0.6 ms step. The width of the frequency bins was 0.97 Hz. This value was limited by the duration of the stimulation period, which for the Fourier analysis we took as 1228.8 ms. This means that for each stimulus period we employed 2048 points to compute the Fourier transform, starting 50 ms before and finishing 178.8 ms after the P1 or P2 period.

From each trial, we extracted the two power spectra values associated with the two Fourier frequencies (3.88 Hz and 4.85 Hz) that are nearest to the periodic stimulation frequency (pf = 4.34 Hz). These values should increase for evoked spikes that are more tightly phase-locked to the periodic stimulation pulses. Suppose a neuron is strongly phase-locked to the periodic pattern (E) and fires spikes somewhat like a clock, one or two spikes per stimulus pulse, in an approximately periodic fashion. In its spectra, the maximum power would be at the periodic pattern frequency. Hence, for a sensory neuron, these values should be high during E patterns and small during G patterns.

Similarly, as we explained for categorical information, the mutual information that the periodicity of the response at pf provides about the stimulus pattern (P) is calculated from the probability distributions relating these two variables. The function $P(\text{pf} | P)$ represents the conditional probability of observing a spectrum value at pf given that the stimulus pattern had a value of P (G or E). The expression $P(\text{pf})$ describes the probability of observing a spectrum value at pf regardless of the value of the stimulus pattern, and $P(P)$ is the probability that the stimulus takes a value of P (G or E). Then, the information that the spectrum value at pf provides about the pattern identity can be computed as:

$$I_{\text{Per}} = \sum_{\text{pf}, P} P(P) P(\text{pf} | P) \log_2 \left(\frac{P(\text{pf} | P)}{P(\text{pf})} \right) \quad (10)$$

For all the mutual information values computed across this work (Eqs. (5)–(10)), a correction for sampling bias was applied³². Furthermore, the significance of mutual information values for neurons labeled as sensory and categorical was computed through a permutation test, with the significance criterion set to the $p < 0.01$ level.

Choice probability. The choice probability index (CP) was calculated using methods from signal detection theory. In this case, the ROC measures the overlap between hit and error responses for each stimulus pair (P1, P2). A value of 0.5 indicates full overlap, whereas 1 and 0 indicate no overlap between distributions. Thus, the CP quantifies the selectivity for one or the other decision outcome during the discrimination process. To compute the CP as a function of time, we used a window of 200 ms duration moving in steps of 50 ms, beginning at P2 and ending 1500 ms after the animal reported the comparison between P2 and P1. To combine the responses from all neurons at each time bin, the CP values were averaged across all S2 neurons with decision coding (Supplementary Fig. 11a).

Response latencies. We calculated two different latencies (Supplementary Fig. 12 and 13): a response latency, which corresponds to the time at which the stimulus-driven neural activity (during P1) becomes significant, and a coding latency, which corresponds to the time at which the encoded signal becomes significant (during P1).

Response latency. Firing rate distributions were generated at each time point using a time window of 200 ms sliding steps of 1 ms during P1, and were compared against the rates obtained in a basal period (200 ms before P1 onset) using the ROC method¹⁵. The first time-bin at which the AUROC was significantly different from 0.5 (permutation test, $p < 0.05$) for five consecutive bins was considered as the response latency to P1.

Coding latency. This latency varied depending on the coding profile of the cells. The P1 coding latency was estimated for each neuron by identifying the first of five consecutive bins significantly coding patterns G or E (200 ms windows with 10 ms step).

Autocorrelation analysis. The autocorrelation functions of spike counts were computed following the same methodological procedure as in refs. 17,34. The basal period (−1 to 0 s) was divided into overlapping, successive time bins of 40 ms duration with 20 ms steps. Then, for two time-bins separated by a time lag t , we calculated the across-trial correlation between spike counts N . Next, we averaged the correlation values computed for each neuron and time lag t across the population. Afterwards, this averaged population autocorrelation function of the time

lag t between bins was fit by an exponential decay with an offset:

$$\text{Aut}(t) = A \left[\exp \left(-\frac{t}{\tau} \right) + B \right] \quad (11)$$

In this equation the autocorrelation tau (τ) measures an intrinsic population timescale. The offset (B) represents the contribution of timescales much longer than our observation window. We fit Eq. (11) to the full autocorrelation data from all neurons and trials. Hence, fits were performed at the population level rather than single-neuron level (Supplementary Fig. 14). To be able to fit this equation to the single-neuron level, much more recorded trials per cell are required. To fit Eq. (11) to the population autocorrelation data, a nonlinear least-squares fitting via the Levenberg–Marquardt algorithm was employed.

Reporting summary. Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

Data availability

Data files are publicly available at Zenodo (<https://doi.org/10.5281/zenodo.4421855>); see ref. 48.

Code availability

The custom MATLAB (R2020b) and C scripts employed in the analysis of this data, as well as the experimental protocols, are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 10 July 2020; Accepted: 8 March 2021;

Published online: 31 March 2021

References

- Gold, J. I. & Shadlen, M. N. Neural computations that underlie decisions about sensory stimuli. *Trends Cogn. Sci.* **5**, 10–16 (2001).
- Gold, J. I. & Shadlen, M. N. The neural basis of decision making. *Annu. Rev. Neurosci.* **30**, 535–574 (2007).
- Romo, R. & Rossi-Pool, R. Turning touch into perception. *Neuron* **105**, 16–33 (2020).
- Kwon, S. E., Yang, H., Minamisawa, G. & O'Connor, D. H. Sensory and decision-related activity propagate in a cortical feedback loop during touch perception. *Nat. Neurosci.* **19**, 1243–1249 (2016).
- Ghose, G. M., Yang, T. & Maunsell, J. H. R. Physiological correlates of perceptual learning in monkey V1 and V2. *J. Neurophysiol.* **87**, 1867–1888 (2002).
- Guo, Z. V. et al. Flow of cortical activity underlying a tactile decision in mice. *Neuron* **81**, 179–194 (2014).
- Schall, J. D. Accumulators, neurons, and response time. *Trends Neurosci.* **42**, 848–860 (2019).
- Fassihi, A., Akrami, A., Pulecchi, F., Schönfelder, V. & Diamond, M. E. Transformation of perception from sensory to motor cortex. *Curr. Biol.* **27**, 1585–1596.e6 (2017).
- Leopold, D. A. & Logothetis, N. K. Activity changes in early visual cortex reflect monkeys' percepts during binocular rivalry. *Nature* **379**, 549–553 (1996).
- Wu, Z. et al. Context-dependent decision making in a premotor circuit. *Neuron* **106**, 316–328.e6 (2020).
- Condylis, C. et al. Context-dependent sensory processing across primary and secondary somatosensory cortex. *Neuron* **106**, 515–525 (2020).
- Olcese, U., Oude Lohuis, M. N. & Pennartz, C. M. A. Sensory processing across conscious and nonconscious brain states: from single neurons to distributed networks for inferential representation. *Front. Syst. Neurosci.* **12**, 49 (2018).
- Rossi-Pool, R., Vergara, J. & Romo, R. in *The Cognitive Neurosciences*, 6/e (eds. Poeppel, D., Mangun, G. & Gazzaniga, M.) 413–427 (The MIT Press, 2020).
- Salinas, E., Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J. Neurosci.* **20**, 5503–5515 (2000).
- Rossi-Pool, R. et al. Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of temporally structured tactile stimuli. *Proc. Natl Acad. Sci.* **113**, E7966–E7975 (2016).
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L. & Brody, C. D. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* **5**, 1217–1225 (2002).
- Rossi-Pool, R. et al. Invariant timescale hierarchy across the cortical somatosensory network. *Proc. Natl Acad. Sci.* **118**, e2021843118 (2021).

18. de Lafuente, V. & Romo, R. Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc. Natl Acad. Sci.* **103**, 14266–14271 (2006).
19. Pons, T. P., Garraghty, P. E. & Mishkin, M. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* **68**, 518–527 (1992).
20. Burton, H., Fabri, M. & Alloway, K. Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* **355**, 539–562 (1995).
21. Felleman, D. J. & Van Essen, D. C. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* **1**, 1–47 (1991).
22. Tokuno, H. & Tanji, J. Input organization of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex: a retrograde double labeling study. *J. Comp. Neurol.* **333**, 199–209 (1993).
23. Zhang, H. Q. et al. Functional characteristics of the parallel SI- and SII-projecting neurons of the thalamic ventral posterior nucleus in the marmoset. *J. Neurophysiol.* **85**, 1805–1822 (2001).
24. Pons, T. P., Garraghty, P. E., Friedman, D. P. & Mishkin, M. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* (80-.). **237**, 417–420 (1987).
25. Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. & Rizzolatti, G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* **338**, 114–140 (1993).
26. Goldin, M. A., Harrell, E. R., Estebanez, L. & Shulz, D. E. Rich spatio-temporal stimulus dynamics unveil sensory specialization in cortical area S2. *Nat. Commun.* **9**, 4053 (2018).
27. Steinmetz, P. N. et al. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* **404**, 187–190 (2000).
28. Hsiao, S. S., O'Shaughnessy, D. M. & Johnson, K. O. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* **70**, 444–447 (1993).
29. Luna, R., Hernández, A., Brody, C. D. & Romo, R. Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* **8**, 1210–1219 (2005).
30. de Lafuente, V. & Romo, R. Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat. Neurosci.* **8**, 1698–1703 (2005).
31. Rossi-Pool, R. et al. Decoding a decision process in the neuronal population of dorsal premotor cortex. *Neuron* **96**, 1432–1446.e7 (2017).
32. Panzeri, S., Senatore, R., Montemurro, M. A. & Petersen, R. S. Correcting for the sampling bias problem in spike train information measures. *J. Neurophysiol.* **98**, 1064–1072 (2007).
33. Hernández, A. et al. Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* **66**, 300–314 (2010).
34. Murray, J. D. et al. A hierarchy of intrinsic timescales across primate cortex. *Nat. Neurosci.* **17**, 1661–1663 (2014).
35. Siegle, J. H. et al. Survey of spiking in the mouse visual system reveals functional hierarchy. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03171-x> (2021).
36. Rossi-Pool, R. et al. Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proc. Natl Acad. Sci.* **116**, 7523–7532 (2019).
37. Trautmann, E. M. et al. Accurate estimation of neural population dynamics without spike sorting. *Neuron* **103**, 292–308 (2019).
38. Elsayed, G. F. & Cunningham, J. P. Structure in neural population recordings: an expected byproduct of simpler phenomena? *Nat. Neurosci.* **20**, 1310–1318 (2017).
39. Aoi, M. C., Mante, V., & Pillow, J. W. Prefrontal cortex exhibits multidimensional dynamic encoding during decision-making. *Nat. Neurosci.* **23**, 1410–1420 (2020).
40. Smedo, J. D., Zandvakili, A., Machens, C. K., Yu, B. M. & Kohn, A. Cortical areas interact through a communication subspace. *Neuron* **102**, 249–259.e4 (2019).
41. Yang, G. R., Joglekar, M. R., Song, H. F., Newsome, W. T. & Wang, X.-J. Task representations in neural networks trained to perform many cognitive tasks. *Nat. Neurosci.* **22**, 297–306 (2019).
42. Bi, Z. & Zhou, C. Understanding the computation of time using neural network models. *Proc. Natl Acad. Sci.* 201921609 <https://doi.org/10.1073/pnas.1921609117> (2020).
43. van Vugt, B. et al. The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex. *Science* **360**, 537–542 (2018).
44. Mashour, G. A., Roelfsema, P., Changeux, J.-P. & Dehaene, S. Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. *Neuron* **105**, 776–798 (2020).
45. Zainos, A., Merchant, H., Hernández, A., Salinas, E. & Romo, R. Role of primary somatic sensory cortex in the categorization of tactile stimuli: effects of lesions. *Exp. Brain Res.* **115**, 357–360 (1997).
46. Bretas, R. V., Taoka, M., Suzuki, H. & Iriki, A. Secondary somatosensory cortex of primates: beyond body maps, toward conscious self-in-the-world maps. *Exp. Brain Res.* <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05727-9> (2020).
47. Dijkerman, H. C. & de Haan, E. H. F. Somatosensory processing subserving perception and action: dissociations, interactions, and integration. *Behav. Brain Sci.* **30**, 224–230 (2007).
48. Zainos, A. et al. single neuron activity of S1, S2 and DPC of macaca mulatta subjects performing the temporal pattern discrimination task. *Zenodo* <https://doi.org/10.5281/ZENODO.4421855> (2021).

Acknowledgements

We thank H. Diaz and J. Zizumbo for technical assistance. The research of R.R.-P., was partially supported by the Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (PAPIIT-IN210819).

Author contributions

R.R.-P. and R.R. designed research; A.Z., M.A., and R.R. performed research; R.R.-P., G.D.-d.L. analyzed the data; R.R.-P., G.D.-d.L., and R.R. wrote the paper; and R.R.-P. and R.R. supervised all stages of the study.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22321-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to R.R.-P. or R.R.

Peer review information *Nature Communications* thanks Sliman Bensmaia and the other, anonymous, reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. Peer reviewer reports are available.

Reprints and permission information is available at <http://www.nature.com/reprints>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021



Dopamine firing plays a dual role in coding reward prediction errors and signaling motivation in a working memory task

Stefania Sarno^{a,b,c,d,1} , Manuel Beirán^{a,e,2}, Joan Falcó-Roget^{a,b,2}, Gabriel Diaz-deLeon^f, Román Rossi-Pool^{f,g} , Ranulfo Romo^{f,g,1,3}, and Néstor Parga^{a,b,1}

^aDepartamento de Física Teórica, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain; ^bCentro de Investigación Avanzada en Física Fundamental, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain; ^cAix-Marseille Université, CNRS, INSERM, Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED, UMR S901), Turing Centre for Living Systems, 13009 Marseille, France; ^dAix-Marseille Université, CNRS, Institut de Recherche sur les Phénomènes Hors Équilibres (IRPHE, UMR 7342), 13013 Marseille, France; ^eLaboratoire de Neurosciences Cognitives Computationnelles, École Normale Supérieure – Paris Sciences et Lettres University, INSERM U960, 75005 Paris, France; ^fInstituto de Fisiología Celular, Departamento de Neurociencia Cognitiva, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México City, México; and ^gCentro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México

Contributed by Ranulfo Romo; received July 19, 2021; accepted November 29, 2021; reviewed by Sliman Bensmaia and Emilio Salinas

Little is known about how dopamine (DA) neuron firing rates behave in cognitively demanding decision-making tasks. Here, we investigated midbrain DA activity in monkeys performing a discrimination task in which the animal had to use working memory (WM) to report which of two sequentially applied vibrotactile stimuli had the higher frequency. We found that perception was altered by an internal bias, likely generated by deterioration of the representation of the first frequency during the WM period. This bias greatly controlled the DA phasic response during the two stimulation periods, confirming that DA reward prediction errors reflected stimulus perception. In contrast, tonic dopamine activity during WM was not affected by the bias and did not encode the stored frequency. More interestingly, both delay-period activity and phasic responses before the second stimulus negatively correlated with reaction times of the animals after the trial start cue and thus represented motivated behavior on a trial-by-trial basis. During WM, this motivation signal underwent a ramp-like increase. At the same time, motivation positively correlated with accuracy, especially in difficult trials, probably by decreasing the effect of the bias. Overall, our results indicate that DA activity, in addition to encoding reward prediction errors, could at the same time be involved in motivation and WM. In particular, the ramping activity during the delay period suggests a possible DA role in stabilizing sustained cortical activity, hypothetically by increasing the gain communicated to prefrontal neurons in a motivation-dependent way.

dopamine activity | internal bias | ramping DA | working memory | motivation

Dopamine (DA) neurons in midbrain areas play a crucial role in reward processing and learning (1). Multiple studies have demonstrated that, in simple conditioning paradigms, phasic bursts in the DA firing encode the discrepancy between the expected and actual reward—the reward prediction error (RPE) (1, 2). Recent work has shown that stimulation uncertainty affects the phasic responses of midbrain DA neurons to relevant cues during perceptual decision-making tasks. It was observed that those responses were influenced by cortical information processing such as stimulus detection (3) and evidence accumulation (4). Importantly, under uncertain conditions, phasic DA responses contain information about the animal's understanding of the environment [its “belief state” (5–10)] and depend on the level of uncertainty that the animal has on its choice (3, 5, 6). While the influence of uncertainty in DA response had been, for long, overlooked, it was shown that the responses do not contradict the prevailing model for DA response, the RPE hypothesis (5, 6), but represent extensions of this model.

Although these studies on uncertainty represent substantial progress toward understanding how DA neurons respond, little

is known about phasic and tonic (fast and slow fluctuations) DA signaling in decision-making tasks more cognitively demanding than simple stimulus detection or evidence accumulation. It is known that DA plays other roles beyond representing RPE (11). For example, in tasks involving working memory (WM), manipulations of the DA system crucially affect the behavioral performance and alter the activity of cortical areas implicated in WM such as the prefrontal cortex (12). Also, DA firing rate can reflect the motivation to work for reward (13). However, how these purported functions could affect decision-making tasks was not investigated.

The vibrotactile frequency discrimination task (14) facilitates deeper investigation into these issues. In this task, monkeys have to discriminate between two randomly selected vibrotactile stimulus frequencies, which are individually paired for each

Significance

Recent studies have confirmed the role of dopamine firing in reward prediction error, even under perceptual uncertainty. However, little is known about dopamine behavior during the use of working memory or its role in motivation to work for reward. Here, we investigated these issues in a discrimination task. Fast dopamine responses reflected a perceptual bias while remaining consistent with the reward prediction error hypothesis. When the bias increased task difficulty, motivation positively correlated with both performance and dopamine activity. In addition, dopamine slowly ramped up in a motivation-dependent way during the working memory period. Characterizing dopamine neurons' activity during tasks in which motivation influences behavior could importantly advance our knowledge of dopamine roles in effortful control.

Author contributions: R.R. and N.P. designed research; S.S., G.D.-d., R.R.-P., and R.R. performed research; S.S., M.B., J.F.-R., and N.P. analyzed data; and S.S., M.B., J.F.-R., G.D.-d., R.R.-P., R.R., and N.P. wrote the paper.

Reviewers: S.B., University of Chicago; and E.S., Wake Forest University School of Medicine.

The authors declare no competing interest.

This article is distributed under [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 \(CC BY-NC-ND\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

¹To whom correspondence may be addressed. Email: unabuonaora@gmail.com, ranulfo.romo@gmail.com, or nestor.parga@uam.es.

²M.B. and J.F.-R. contributed equally to this work.

³Present address: El Colegio Nacional, 06020 México DF, México.

This article contains supporting information online at <http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.2113311119/-DCSupplemental>.

Published January 6, 2022.

trial and separated by 3 s (the delay; Fig. 1A). Importantly, the monkeys have to maintain a trace of the first stimulus (f_1) during the delay period for comparison against the second stimulus (f_2) to reach a decision: f_1 is greater than f_2 ($f_1 > f_2$), or vice versa ($f_1 < f_2$). The presence of a delay between the two stimuli has two important implications that make this task challenging: First, the reliance on WM, and second, the influence of prior knowledge that makes the representation of the first stimulus shift toward the center of its distribution, a phenomenon called contraction bias (15).

We focused our analysis on three main points. The first is whether and how the contraction bias affects the DA activity. This is a question of interest because the contraction bias influences the trial difficulty in many instances of perceptual discrimination in both humans and rodents (15–17). The bias could thus influence reward expectations and, consequently, the phasic DA responses (given that the trial difficulty determines the reward expectation, which, in turn, shapes the DA response). Furthermore, since the bias is likely to originate from WM (15, 18), it is reasonable to ask whether and how it affects the DA delay-period activity.

The second is whether and how the DA activity during the WM period was temporally modulated and/or sensitive to the actual remembered stimulus frequency (f_1). This is a question of interest because it is known that DA neurons may be associated with frontal area responses during WM and, during the same task, frontal cortex neurons were tuned to the identity of f_1 during the WM delay in a time-dependent manner (14, 19, 20). Also, although it is believed that delay-period DA has a stabilizing role in prefrontal cortex sustained activity, there is little information about the DA firing activity during that period and the current view is that it remains at its baseline (21, 22).

Finally, the third is whether and how animal motivation relates to behavioral performance and to the DA time course. This is a question of interest because DA is believed to play a major role in motivated behavior (23) that, in turn, is expected to affect behavioral performance. In our task, the motivational level of the animal can be indirectly measured at the beginning of each trial by considering the time it takes to react to the start cue signal (reaction time, RT; Fig. 1A). Following this logic, Satoh et al. (13) found that the phasic DA activity, besides conveying an RPE signal, strongly correlated with motivation (see also ref. 23). On the other hand, prior claims associated tonic DA activity with conveying motivation (24, 25). Despite all these observations, the relationship between motivation, performance, and DA phasic/tonic signals has been poorly investigated in decision-making tasks.

We found that the DA activity simultaneously coded reward prediction and motivation. Phasic responses to the stimuli reflected the contraction bias in a way consistent with the RPE hypothesis. The activity during the WM period, although insensitive to the actual remembered stimulus, remained constantly above baseline and positively correlated with motivation (as measured by the RT). Similar positive correlations with motivation were found in the phasic responses to the starting cue and the first stimulus. At a behavioral level, higher motivation was indicative of improved performance, an effect that in our model-based analysis derived from a more accurate memory of the first stimulus.

Overall, our study shows that, in addition to encoding bias-modulated RPEs, the signal carried by the firing of DA neurons relates to motivation and might potentially play an important role in WM.

Results

Contraction Bias and Motivation Shape Behavioral Performance. Monkeys were trained to discriminate between two vibrotactile stimuli with frequencies within the flutter range (Fig. 1A). Each stimulus pair (f_1 , f_2 ; class) consisted of a large, unambiguous

difference (8 Hz in most classes; Fig. 1B). In Fig. 1B, we show that performance for each class was only partially predictable from the absolute value $\Delta f = |f_1 - f_2|$. The contraction bias could explain this disparity, since the decision accuracy depended on the specific stimuli that were paired. This internal process shifts the perceived frequency of the base stimulus f_1 toward the center of the stimulus frequency range ($< f_1 \approx 21.5$ Hz; Fig. 1C). As such, if f_1 has a low stimulus value (i.e., 10 Hz), it will be perceived as larger, while a large frequency for f_1 is perceived as smaller. Therefore, correct evaluations for classes with $f_1 < f_2$ are increasingly obfuscated by the bias's effect as classes are visited from right to left (upper diagonal, Fig. 1B and C), while classes with $f_1 > f_2$ are increasingly facilitated by the bias (lower diagonal, Fig. 1B and C). To preserve this bias structure, we labeled classes with beneficial bias effects as closer to the extreme ends, and classes with hindrance from the bias as the center classes (Fig. 1C). In this class organization, decision accuracy was highest for the classes near the two ends (bias benefit) and, when plotted as a function of class number, the resulting curve was U-shaped (Fig. 1D).

To determine whether the motivation of the animals affected their behavioral performance, we analyzed the influence of RT on accuracy. First, we classified trials according to RT into two groups (short and long; *SI Appendix*) and observed that, in both conditions, the distribution of trials as a function of class number was not significantly different from the uniform distribution (Fig. 1E; chi-squared test, $P = 0.46$). This result confirmed that, at the beginning of the trial, the animal had no clue about the upcoming class and thus that the RT can be considered as a behavioral measure of motivation independent of the difficulty.

Since motivation can affect perception (26), we next considered how the RT was related to accuracy. We observed that accuracy for long RT was lower than for short RT (Fisher's exact test, $P = 0.036$). As a function of class number (Fig. 1F, *Left*), in both short- and long-RT trials, the accuracy decreased for classes disfavored by the bias (classes 4 to 9; Fig. 1C, purple). Furthermore, in those same classes, the performance was significantly better for short-RT trials (Fig. 1F, *Right*; Fisher's exact test, $P = 0.003$); on the contrary, differences in accuracy did not reach a significant level (Fisher's exact test, $P = 0.88$) in classes that were favored by the bias (classes 1 to 3 and 10 to 12; Fig. 1C, pink). Finally, we compared the RT in correct and error trials (Fig. 1G) and observed that the RT was significantly shorter in correct trials (t test, $P = 0.009$).

All the above results indicated that the motivation had a clear and significant effect on the performance of the animal: It correlated with the trial outcome and significantly improved the accuracy in difficult trials (those corresponding to classes disfavored by the bias).

DA Responses Reflect the Contraction Bias. We recorded single-unit activity from 22 putative midbrain DA neurons while trained monkeys performed the discrimination task. They were identified based on previous electrophysiological criteria (27): regular and low tonic firing rates (mean $\pm$ SD: 4.7 ± 1.4 spikes per second), a long extracellular spike potential (2.4 ± 0.4 ms), positive activation to reward delivery in correct (rewarded) trials, and with a pause in error (unrewarded) trials (28).

We found that the majority of neurons (16 out of 22, 72% of the population) showed a significant, positive modulation to at least one of the two stimuli (*SI Appendix*). We therefore analyzed how the DA neurons responded during the stimulation period. It is known that, in frontal lobe neurons, the animal's decision is observable during the comparison period [i.e., during the presentation of f_2 (20)]. We hypothesized that if DA neurons receive information from the frontal lobe, their responses to f_2 should reflect the contraction bias's effect. As a result, neurons showed significant dependence on stimulus classes (one-way ANOVA, $P = 0.0013$; Fig. 2A). The U-shaped

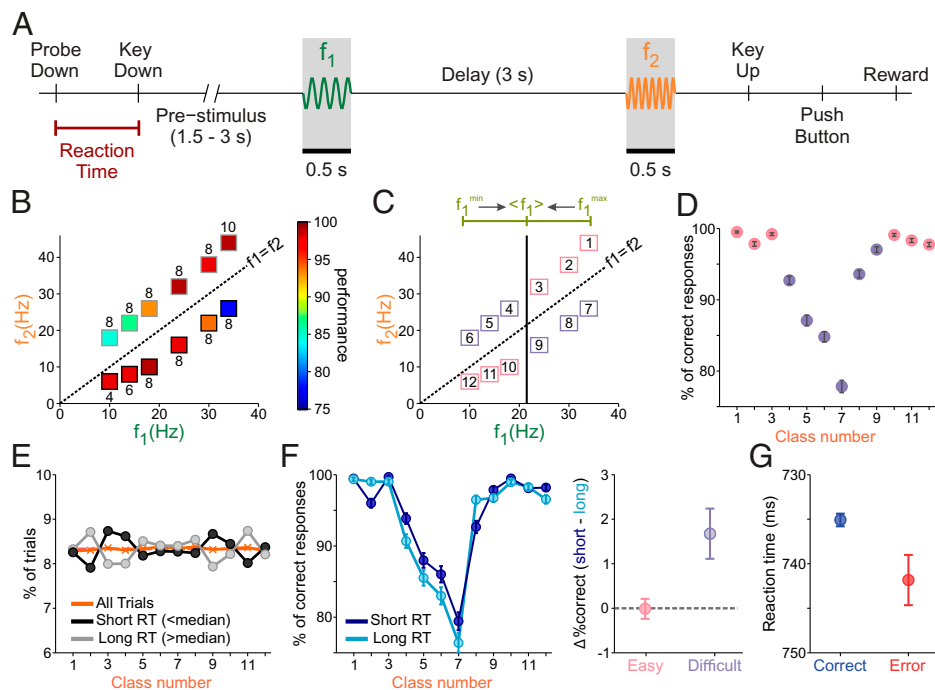


Fig. 1. Discrimination task and contraction bias. (A) Schematic of the task design. The trial begins with the lowering of the mechanical stimulation probe (probe down). The monkey reacted by placing its free hand on an immovable key (key down). The time interval between these two events is known as the reaction time (RT, underlined in red). After a variable period (1.5 to 3 s), the probe oscillated for 0.5 s at the base (f_1) frequency. A 3-s delay after the first stimulus constitutes the working memory (WM) period. The delay is followed by the presentation of the second stimulus (f_2 , also the “comparison period”). The offset of f_2 signals the monkey to report his decision by pressing one of the two push buttons (PBs) to indicate whether the comparison frequency was higher or lower than the base frequency. After that, the animal was rewarded for correct discriminations, or received a few seconds of delay for incorrect discriminations. (B) Stimulus set composed of frequency pairs (f_1 , f_2) used in the task. Frequency values for f_1 are on the x axis, while values for f_2 are on the y axis. The diagonal dashed line represents stimulus equivalence ($f_1 = f_2$). The box colors indicate the percentage of correct trials, while the numbers above or below each box indicate the absolute magnitude difference (Δf) for each class. Red is for the highest correct percentages, and blue is for the lowest. (C) The upper line (green) depicts the contraction bias effect, where the base stimulus is perceived as closer to the mean value of the first frequency ($\langle f_1 \rangle$). The solid, vertical black line marks this center value. Numbers label classes, with the diagonal line marking stimulus equivalence (black, dashed). The upper diagonal ($f_1 < f_2$) has bias benefit (pink squares) above the range center, and bias obstruction (purple squares) below the range center. The lower diagonal ($f_1 > f_2$) has bias benefit below the range center (pink), and bias obstruction above the range center (purple). (D) The numbered classes (x axis) from C by performance percentage (% of correct responses), representing the color values used in B. Pink and purple circles represent classes with bias benefit and bias obstruction, respectively. Error bars (in black) represent SDs and were obtained by computing the performance 1,000 times, resampling with replacement from the original data. (E) Percentage of trials belonging to each class number for short-RT trials (RT < median) and long-RT trials (RT > median) (black and gray circles and lines, respectively). The orange line and crosses represent the percentage of trials in each class when all trials are considered. (F, Left) Percentage of correct trials, as a function of class number, for short and long RT (dark and light blue circles and lines, respectively). Error bars are computed as in D. (F, Right) Differences in the percentage of correct trials between long- and short-RT trials in easy and difficult classes (respectively, pink and purple circles and bars). (G) Mean RT in correct (blue) and error (red) trials. Error bars represent the SE.

modulation in the response distributions can be explained by a pair of arguments: First, the bias induced a difficulty that affected belief states. Second, as an RPE signal, the DA response to f_2 coded the change in reward expectation produced by the application of the comparison frequency, which is higher for classes facilitated by the bias (Fig. 24). A reinforcement learning model based on belief states supports this interpretation (SI Appendix, Fig. S14). Similar effects of belief states on responses to reward-predicting stimuli were observed in other experiments (4–6). However, in those studies, the trial difficulty was controlled by experimental design while it was determined by a perceptual bias in our task.

Next, we wondered whether the same bias effect was observable during f_1 . By design, each f_1 value is the same for two classes ($f_1 > f_2$ or $f_1 < f_2$), where one class is favored by the bias and the other is disfavored (Fig. 1D). However, as the animal had no clue about the upcoming class during the presentation of the first stimulus, it is reasonable to study the monkeys' performance and DA responses based on the f_1 value only. We observed that the decision accuracy was lowest for the extremum f_1 intensities (Fig. 2B, Right). As we would expect, the phasic DA response to f_1 showed a similar modulation (Fig. 2B), although this effect did

not reach statistical significance (one-way ANOVA, $P = 0.279$). Nonetheless, DA responses for the middle values of our stimulus range (18 and 24 Hz) were significantly greater than those produced after the application of extreme values of the stimulus range (i.e., for 10 and 34 Hz; two-sample one-tailed t test, $P = 0.039$).

These results show that DA responses did not encode physical properties of the stimuli. Instead, they coded reward expectations as induced by the contraction bias.

A Bayesian Model Replicates the Contraction Bias and Animal Accuracy. We reasoned that the contraction bias could influence the animal's difficulty with a class, similar to how the stimulus physical features do (see, e.g., ref. 29). To analyze this issue, we used a Bayesian approach in which observation probabilities were combined with prior knowledge to obtain a posterior probability or belief about the state of the stimuli (16, 18, 30, 31) (Fig. 34). The prior probabilities of f_1 and f_2 were assumed to be discrete and uniform, and we supposed that animals only perceived noisy representations of the two stimuli (Fig. 34). Observations of f_1 and f_2 were obtained from Gaussian distributions at the end of the delay period, with respective SDs σ_1 and

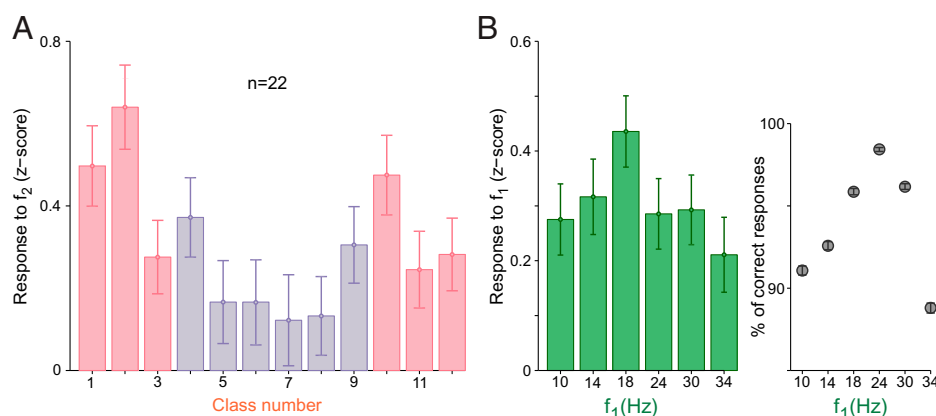


Fig. 2. (A) Normalized population responses to f_2 , sorted by stimulus class (SI Appendix, Methods). Error bars are ± 1 SEM. (B, Left) Normalized population response to f_1 plotted against f_1 frequencies. Error bars are ± 1 SEM. (B, Right) Percentage of correct responses for each f_1 frequency.

σ_2 as noise parameters. Decisions were made using the belief about the state $f_1 > f_2$ and the maximum a posteriori (MAP) decision rule. The noise parameters were adjusted to optimize the similarity between the Bayesian model and the animal's performance (Fig. 3B; see SI Appendix for model and parameter fitting). The best fit yielded $\sigma_2 = 3.2$ Hz and $\sigma_1 = 5.50$ Hz (Fig. 3B), so the noise parameter for f_1 was greater than that for f_2 ; from this, we intuited that the representation of f_1 deteriorated over the WM period. When this happens, the Bayesian model produces a contraction bias because the inferred value of f_1 is noisier than that of f_2 , and the inferred value of f_1 relies more heavily on its prior distribution (16).

We then used the fitted Bayesian behavioral model to simulate the discrimination task and to evaluate the difficulty for

each trial. Difficulty was defined as the decision uncertainty (i.e., the complement of confidence, as defined statistically) (29), given by the probability that the choice made by the model was not correct (Fig. 3C). Also, the difficulty associated with a class was defined as its average over many simulated trials in that class. In correct trials, class difficulty versus class number was an inverted U (Fig. 3D, blue line), increasing/decreasing as the bias was less/more favorable to making a correct choice. Comparing the results between correct and error trials, the model had the opposite class difficulty pattern when it erred (Fig. 3D, red line).

To summarize: A simple encoding model replicated the contraction bias. According to the model the bias appears because the memory of the first stimulus deteriorates through the delay

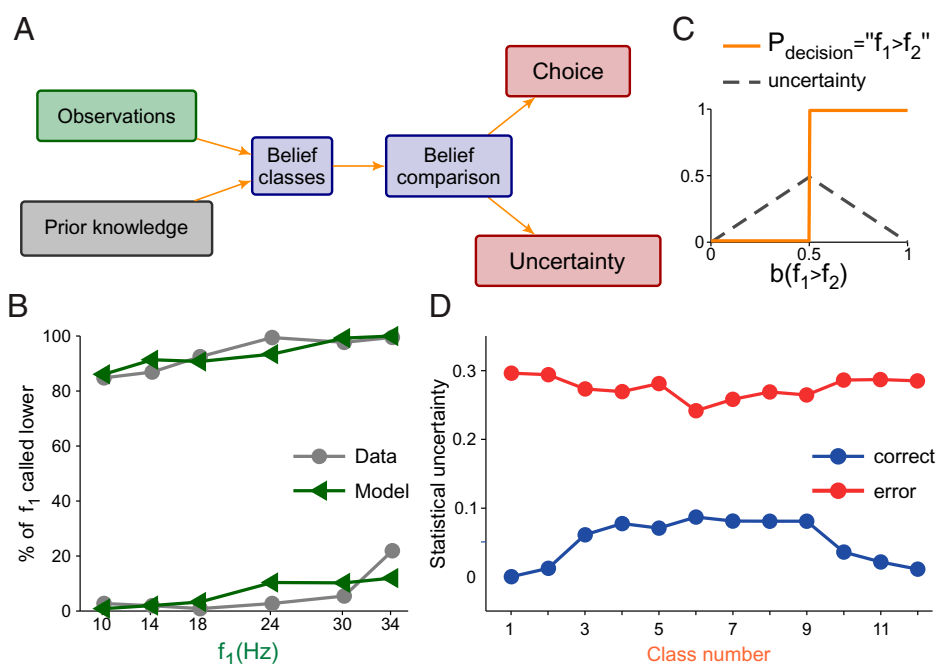


Fig. 3. Bayesian behavioral model and the relationship between the contraction bias and difficulty. (A) Schematic of the Bayesian behavioral model: Prior knowledge and observations are combined to obtain two comparison beliefs, $b(H)$ ($f_1 > f_2$; Higher) and $b(L)$ ($f_1 < f_2$; Lower). These beliefs are compared by magnitude in order to reach a decision. The decision can be decomposed into two components: choice and uncertainty. See SI Appendix, Methods for a more accurate description of the model. (B) Model fit of the percentage of times in which the base frequency (f_1) is called smaller. The behavioral data are in gray (circles, lines), and model predictions are in green (triangles, lines). Line pairs for the 12 classes divided by the diagonal in Fig. 1D ($f_1 < f_2$, Upper pair; $f_1 > f_2$, Lower pair). Model best-fit parameter values were $\sigma_1 = 5.5$ Hz and $\sigma_2 = 3.2$ Hz. (C) Choices are made using the MAP criterion (orange line). Uncertainty is defined as 1 minus the maximum of the two beliefs $b(H)$ and $b(L)$ (gray line). (D) Bayesian model uncertainty predictions: Correct trials are in blue (circles, lines), and wrong trials are in red (circles, lines).

period. This mechanism eventually degrades the performance in a nontrivial way (Figs. 1D and 3B). An important consequence of these results is that, in our task, class difficulty is mainly modulated by an internally generated process, and not by the physical properties of the stimuli.

Motivation Improved Perceptual Precision. We have previously noticed that the performance was better in short-RT trials, especially in classes negatively affected by the bias (Fig. 1F). We thus explored how this performance enhancement arose in the Bayesian framework by fitting the model parameters to both trial groups independently (SI Appendix, Fig. S2). We observed that the noise parameter σ_1 (emulating the uncertainty in the representation of the memorized frequency f_1) was smaller in the short-RT condition (t test, $P < 0.001$). A smaller σ_1 decreases the contribution of the prior distribution to the posterior of f_1 , resulting in a weaker contraction bias.

Thus, in short-RT trials, the performance improved in classes disfavored by the bias. Instead, in classes favored by the bias, the reduction of the uncertainty parameter had almost no effect, because the discrimination is already very easy.

Difficulty Shapes DA Responses during Decision Formation. To study the influence of class difficulty on DA activity, we considered correct trials and subdivided the stimulus set (12 classes) into two groups: a low-difficulty group (classes 1 to 3 and 10 to 12; Fig. 1C, pink) and a high-difficulty group (classes 4 to 9; Fig. 1C, purple). During presentation of f_1 , the normalized activity (z score) showed a tendency to be higher in the low-difficulty group (Fig. 4A, Left); however, this tendency was not found to be significant ($P = 0.17$, two-tailed t test; SI Appendix). Importantly, the difference became significant during the presentation of f_2 (Fig. 4A, Center; two-tailed t test, $P < 0.001$; SI Appendix). We obtained a response latency of 245 ms for the time it took the two difficulty groups to significantly diverge in responses after f_2 onset (area under the receiver operating characteristic curve [AUROC], $P < 0.05$; sliding 250-ms window, 10-ms steps; SI Appendix). Dependence on class difficulty during decision formation is similar to the dependence on choice confidence as reported in previous work (5, 6). Interestingly, the activity after delivery of reward was invariant to the difficulty level, having the same peak response for both class groups (Fig. 4A, Right).

The Bayesian model predicted higher uncertainty for error trials (Fig. 3D), so we studied the phasic activity, sorting trials by decision outcome (correct vs. incorrect). Responses to f_1 did not vary based on outcome (Fig. 4B, Left), but the responses did vary during the comparison stimulus. The temporal profiles for each outcome, analogous to the difficulty groups, separated with an approximate latency value of 205 ms (Fig. 4B, Center). This time lag in DA signals is comparable to those found in the secondary somatosensory cortex (32, 33) and frontal areas during the same task (20, 34). Similarities in latency between the frontal lobe and DA neurons were also found during a tactile detection task (35).

At the point of reward delivery, the phasic DA activity increased in correct trials but decreased for error trials (Fig. 4B, Right). This temporal pattern is consistent with that predicted by the RPE hypothesis. The latency of divergence of these two response profiles (AUROC, $P < 0.05$; SI Appendix) was shorter than those after f_2 onset (~ 130 ms). Further, we asked whether a reinforcement learning model based on belief states could emulate the DA responses. The model reproduced the phasic responses observed in Fig. 4 well (SI Appendix, Fig. S1B and C).

These results show that DA responses are compatible with RPEs. Furthermore, during the second stimulus, these responses reflect difficulty, as defined by the uncertainty in our Bayesian model (Fig. 3D).

DA Ramps Up during the Delay Period without Coding f_1 . Because during the WM period, neurons in frontal areas exhibit a temporally modulated sustained activity, tuned parametrically to f_1 (14, 19, 20), we investigated how DA neurons behave during the same period. Is their activity modulated and tuned to f_1 ? Fig. 5A, Left shows the normalized activity (SI Appendix) of an example neuron with significantly increased activity through the entire WM period. When we sorted the firing rates by f_1 values, we saw a clear ramping in activity across the delay period in all six curves (Fig. 5A, Center). However, the temporal profiles are not modulated by the f_1 values. To further verify the absence of tuning, we averaged the entire delay activity for each f_1 value (Fig. 5A, Right), and found that this neuron did not exhibit significant differences across f_1 (one-way ANOVA, $P = 0.76$). Fig. 5B, Left shows another example neuron. Its activity exhibited absolutely no temporal modulation during WM, remaining closer to its baseline value (Fig. 5B, Left). The absence of ramping persisted when we expanded the observations to differentiate between responses to each f_1 stimulus (Fig. 5B, Center). Further, neither the temporal profile nor the averaged activity during WM (Fig. 5B, Right) was modulated based on f_1 (one-way ANOVA, $P = 0.64$).

At the population level, we found that neurons responded to f_1 by increasing their firing rate (one-tailed Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.001$; Fig. 5C) in a way that was not tuned to the value of the frequency. Furthermore, dividing the WM period into three segments (Fig. 5C; black horizontal bars indicate in the delay period), we observed positively and significantly modulated activity in all of them when compared with a segment before the presentation of f_1 (Fig. 5C, pink bar; one-tailed Wilcoxon signed-rank test, $P = 0.012$, $P < 0.001$, and $P < 0.01$, respectively). The average population activity exhibited a ramping increase during the WM period (Fig. 5D). Note, however, that, during the last portion of the delay period, the DA signal decreased, resembling a “bump,” possibly for the effects of temporal uncertainty (36).

Due to the fact that frontal neurons can be monotonically tuned to the identity of f_1 during WM, we sought to confirm that this coding did not exist within the DA population in any time interval. A linear regression in five discrete intervals (pink and black bars in Fig. 5C, Top) showed no significant linear trend (Fig. 5E). Moreover, we extended our analysis to 1 s before f_1 onset through the end of the delay period (a sliding 250-ms window with 10-ms steps). In these 4.5 s, we performed linear and sigmoidal regressions in each window and found no significant results for either linear or sigmoidal regression, in any window (slope different from zero, $P < 0.01$, and fit with $Q > 0.05$; SI Appendix). Notably, the absence of monotonic dependence was held even during the last portion of the delay interval. This contrasts with the f_1 information recovery observed in frontal neurons (14), a result also found in other tactile tasks (20, 34, 37). Pure temporal ramping signals during WM were also identified in frontal areas in this and other tactile tasks (19, 38).

To exclude the existence of more general dependencies on f_1 during WM (e.g., similar to those in Fig. 2), we searched for temporal windows with significant ANOVA results ($P < 0.05$; SI Appendix). We focused on the same 4.5 s and found that in several moments during the presentation of f_1 and throughout the delay period the activity depended on f_1 ; however, this dependence was intermittent without exhibiting a clear or consistent pattern (SI Appendix, Fig. S3A and B). This led us to seek temporal consistency, so we divided the entire time range into nine discrete subintervals of 500 ms and calculated the fraction of significant sliding windows in each (SI Appendix). We found a consistent dependence on f_1 only during the presentation of the stimulus, where the z scores depended on

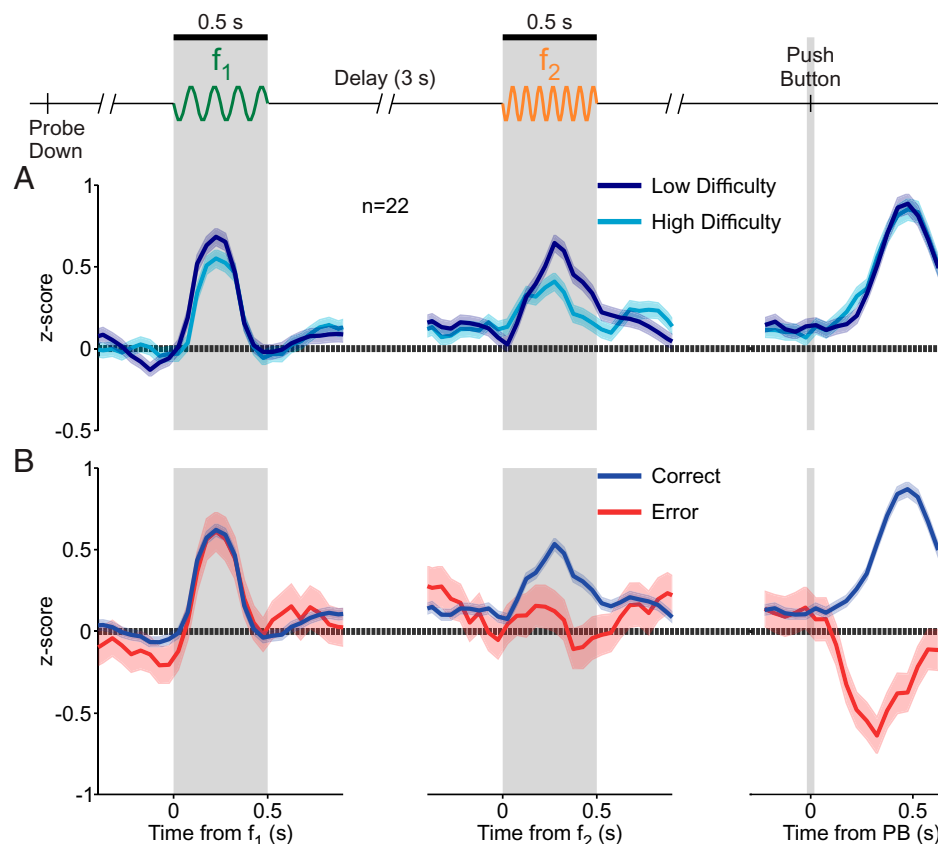


Fig. 4. Phasic activation of DA neurons to the base stimulus, comparison stimulus, and reward delivery. Normalized DA population responses to different periods of the task (shadows ± 1 SEM). (Left) Responses to f_1 (gray shaded region), aligned to f_1 onset. (Center) Responses to f_2 (gray shaded region), aligned to f_2 onset. (Right) Responses to reward delivery, after the decision report (slender gray region), aligned to PB. (A) Responses for difficulty (uncertainty) groups: low (navy blue) and high (light blue) difficulty. (B) Responses for trial outcome groups: correct (blue) and error (red) trials.

f_1 with a profile similar to the one shown in Fig. 2 B, Left (SI Appendix, Fig. S3B).

After studying f_1 in isolation, we repeated a similar analysis to identify dependencies on the stimulus class. We implemented the ANOVA test (SI Appendix, Fig. S3C) and searched for those windows in which $P < 0.05$. We then calculated the temporal consistency in discrete subintervals of 500 ms, repeating the same procedure as for f_1 . We found significant class-dependent activity only during f_2 stimulation, with a pattern similar to that in Fig. 2A (SI Appendix, Fig. S3D).

Overall, despite finding some variability for single-neuron analysis, the entire population activity showed a positive temporal modulation without carrying any information about the remembered frequency.

Phasic DA Activity Reflected Motivation on a Trial-by-Trial Basis Only before the Decision Formation. To understand the influence of motivation on a trial-by-trial basis, we first classified trials according to RT into two groups (short and long; SI Appendix) and analyzed the time courses of DA activity using this classification (Fig. 6A). We noticed that the phasic responses to probe down (PD) and to f_1 were higher for short-RT trials (Fig. 6A, Left and Middle). In contrast, both groups reached a common peak response to the second stimulus (Fig. 6A, Middle) and to the reward delivery (Fig. 6A, Right).

This analysis suggests that, prior to the presentation of f_2 and to the decision formation, the phasic DA responses to the PD and f_1 coded motivation (Fig. 6A). To confirm this result, we computed the correlation coefficient between the RTs and the phasic DA responses. We obtained a significant negative

correlation between the DA responses to the PD and the RTs ($r = -0.07$, $P < 0.01$ with permutation test; Fig. 6B, Left and SI Appendix). A similar result was found when we analyzed the correlations between the RTs and the DA activity after the first stimulus ($r = -0.05$, $P = 0.021$ with permutation test; Fig. 6B, Right). In contrast, the correlations were not significant when we considered the responses to the second stimulus and reward delivery. Thus, the activity of DA neurons correlated with motivation at the start cue signal as well as throughout the first stimulation and WM periods of the task. Instead, during and after decision formation, the signal showed no interaction with motivation and reflected only the RPE that one would expect after each choice and decision outcome.

Tonic DA Activity Increasingly Correlated with Motivation throughout the WM Period. We finally analyzed how the DA activity varied with the RT during the WM period. We found that for short-RT trials, the tonic DA signal (z score) was consistently greater than for long-RT trials. The red bar in Fig. 6A indicates periods of significant differences between these two signals (AUROC, $P < 0.05$). When we averaged the activity for the RT groups across the whole WM period, the activity of short-RT trials was significantly higher ([mean $\pm$ SEM] short: 0.25 ± 0.03 ; [mean $\pm$ SEM] long: 0.11 ± 0.03 ; two-sample one-tailed t test, $P < 0.001$).

Furthermore, during WM, the trial-to-trial correlations between the DA activity and the RT were significantly negative ($r = -0.10$, $P \leq 0.001$ with permutation test; Fig. 6C, Left and SI Appendix). More interestingly, we noticed that the DA activity in short- and long-RT trials became increasingly different as

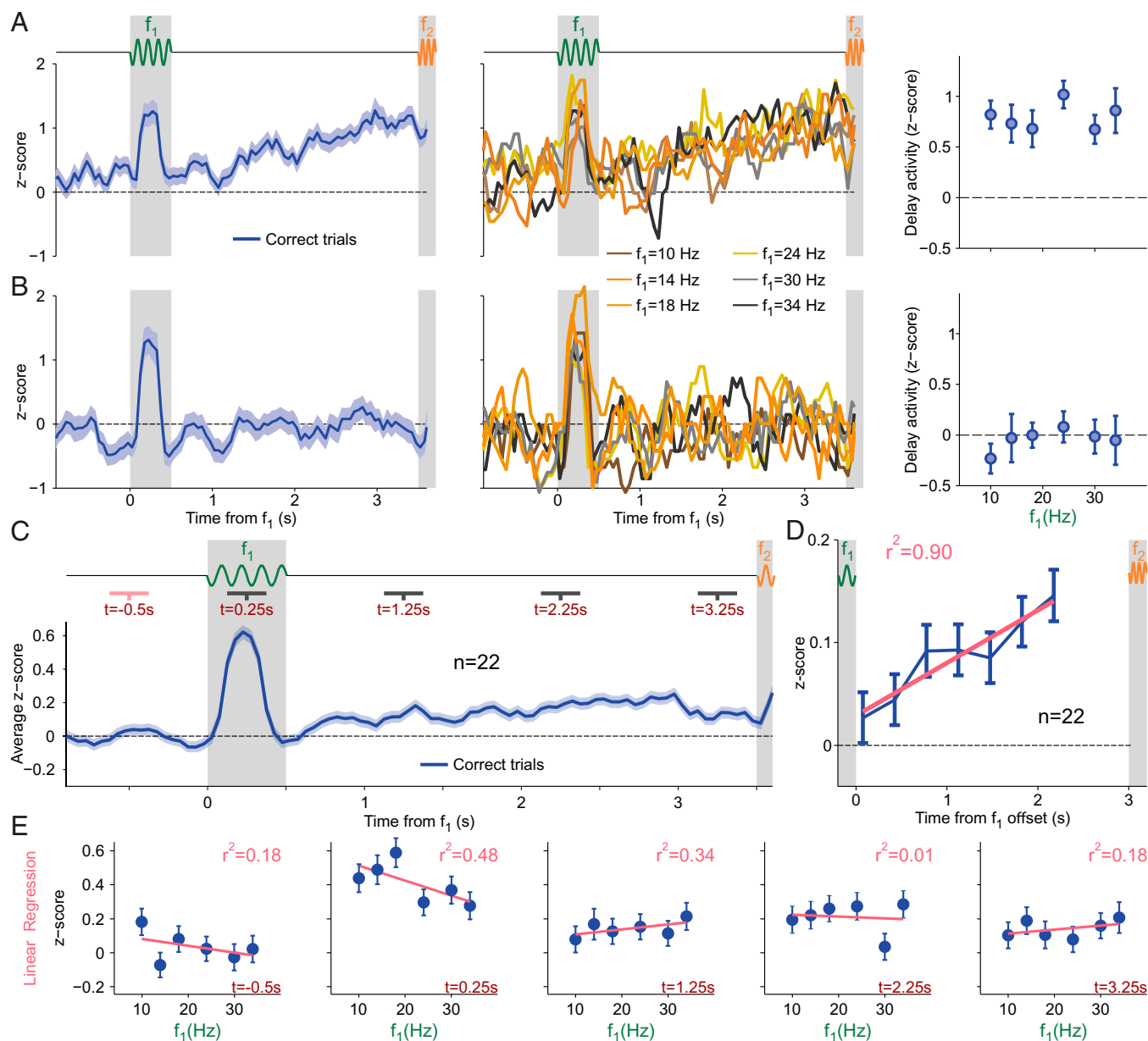


Fig. 5. DA activity during the delay period. (A and B) Normalized activity as a function of time for two example neurons; trials are aligned to f_1 onset. Activity is calculated in windows of 250 ms with steps of 50 ms (SI Appendix, Methods). Neither example shows coding activity during WM. (A and B, Left) Activity from all correct trials was averaged (blue line; shadows ± 1 SEM). The thick gray shaded area is for f_1 ; the thin gray shaded region is for f_2 . (A and B, Center) Same marked gray regions. Each curve indicates activity for one f_1 stimulus value. Curves with color closest to yellow are for intermediate values; the darkest curves are for the extreme values. (A and B, Right) Average activity during the WM (delay) period as a function of f_1 values (error bars ± 1 SEM). (A) Exemplary neuron with temporal dynamics during WM. (B) Single neuron without temporal dynamics. (C) Normalized activity as a function of time between 1 s before f_1 onset through the end of WM (blue line; shadows ± 1 SEM). Trials are aligned to f_1 onset. Gray regions mark the same periods as for A and B; activity is calculated in the same manner. Dark gray lines under task indicate analyzed periods after f_1 onset; the pink line under task indicates the basal period before f_1 onset. Pink periods compared against gray periods show significant modulations in each time segment (Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.001$, $P = 0.012$, $P < 0.001$, and $P < 0.01$). (D) Mean population activity of DA neurons during the delay period, with correction for basal activity. Gray shadowed regions demonstrate stimulus presentation periods. Blue indicates the corrected firing rate in nonoverlapping 350-ms periods (± 1 SEM). The pink line displays linear regression across seven discrete periods, where r^2 is the determination coefficient. We found a significant linear trend ($P = 0.001$). (E) Linear regressions (pink lines) calculated in each of the five indicated regions from C. Regressions over average activity for each f_1 stimulus (error bars ± 1 SEM). The first graphic is for the basal period before f_1 onset, proceeding in increasing chronological order from left to right. Times are indicated in the lower right corner (dark red); r^2 values are the determination coefficients and show the accuracy of each linear fit to the data (upper right corner, light red). No linear regressions were found to have significant monotonic coding.

time elapsed during the delay period, showing a higher value in short-RT trials (Fig. 6A). To assess the significance of this effect, we divided the delay period into nonoverlapping bins and computed the correlations between the DA activity and the

RT in each of them (SI Appendix). We found that the correlation coefficient consistently decreased, becoming significantly negative during the last portion of the delay (Fig. 6C, Right and SI Appendix). To summarize: The correlations between

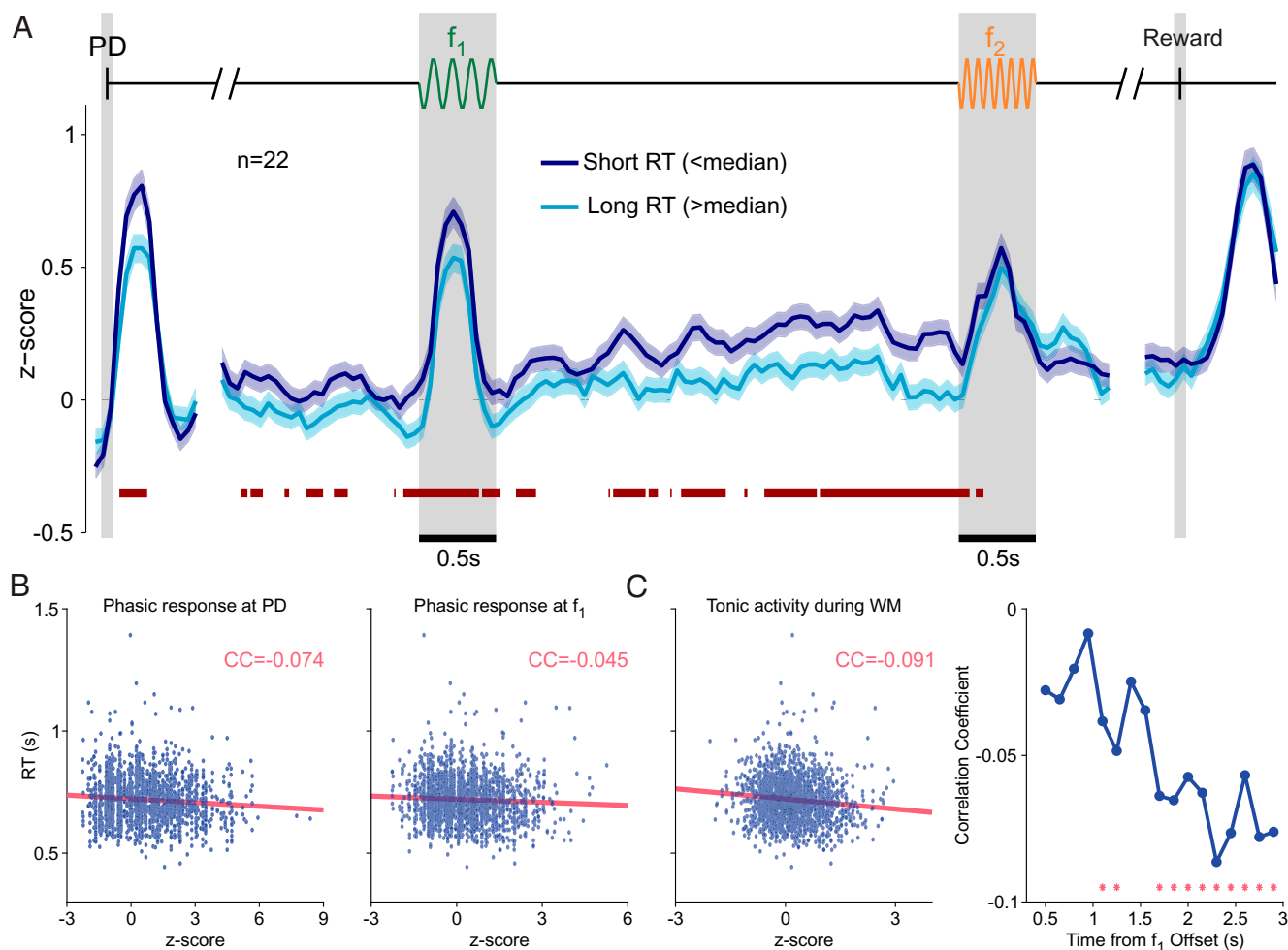


Fig. 6. DA activity in short- and long-RT trials. (A) Normalized population activity as a function of time for correct trials, divided by RT duration: short-RT trials (RT < median; dark blue line, shadows ± 1 SEM) and long-RT trials (RT > median; light blue line, shadows ± 1 SEM). The red bar below the curves marks significant differences between RT groups (AUROC, $P < 0.05$; *SI Appendix, Methods*). (B) Trial-to-trial correlation of the magnitude of the DA response to the PD (Left) and to f_1 (Right) with the RTs. (C, Left) Trial-to-trial correlation between the DA activity during WM and the RTs. (C, Right) Evolution of the correlation coefficient between the DA activity and the RTs through the WM period. Red stars mark windows with significant correlation coefficients. Note that correlations were consistently negative and became significant toward the end of the delay WM period.

motivation and DA activity were more pronounced at the end of the WM period, while DA firing simultaneously showed a positive temporal modulation.

Discussion

We sought to determine the activity of DA neurons recorded while monkeys performed a cognitively demanding discrimination task. We found that phasic DA responses before the comparison period coded RPE and motivation, although the DA activity during WM only coded motivation. We also observed that a subset of DA neurons exhibited a motivation-dependent ramping increase during the delay.

Contraction Bias and Motivation. The contraction bias affected the task difficulty. At the end of the delay period, observations of the first frequency have deteriorated, increasing the relevance of prior knowledge, and thus modulating performance (Fig. 1D) and DA responses (Fig. 24). The effect of the bias seemed somewhat countered by motivation: For short-RT trials, the accuracy in difficult classes was improved, an effect likely due to a weakening of the contraction bias (Fig. 1F). Recently, Mikhael et al. (39) proposed that tonic DA controls how worthwhile it is to pay a cognitive cost that improves Bayesian

inference by increasing perceptual precision, ultimately leading to better performances.

Motivation and DA Activity. Motivation also influenced DA activity: The phasic responses to the start cue (the PD event) and the first vibrotactile stimulus depended on the RT, exhibiting a larger value for faster responses. Importantly, DA responses to those task events and the delay-period activity were negatively correlated with the RT, suggesting that DA drives motivated behavior on single trials, as it has been advocated in other quite different tasks (13, 23).

Ramping Activity. An interesting result was that DA neurons exhibited RT-dependent ramping activity during WM. This DA signal conveys motivational information, which could be playing relevant roles in cortical cognitive processes. Previous recordings in midbrain DA neurons during monkeys' performance of WM tasks did not observe sustained activity during the delay (21, 40, 41). This discrepancy can be attributed to differences in WM and attention requirements, as well as to task difficulty or delay duration. In the striatum, however, a ramping increase in the release of DA has been described (23, 24, 42, 43); this signal purportedly reflects an approaching decision report (24, 42), reward proximity

(43, 44), possibly aiding in action invigoration as well (45). Ramping in the spiking activity of DA neurons was observed in some experiments (44, 46) but not in others (42). Moreover, several theoretical explanations have been proposed for generating ramping signals (36, 47, 48). Ramping has been associated with the presence of external cues reducing uncertainty (36). Here we observed a ramping of DA activity in well-trained animals and in the absence of any external feedback able to reduce temporal or sensory uncertainty. The ramping DA signal appeared when an active maintenance of task-relevant information was required and, as such, we attribute its existence to the usage of WM.

Suggested Role of Delay-Period DA Activity. Although in our experiment we were not able to address the implications of the delay-period DA signal, we propose that this activity might be related to the cognitive effort needed to upload and maintain a percept in WM. Recent advances in the study of motivation and cognitive control (49) indicate possible directions to investigate this issue further in future work. Cognitive control is effortful (50, 51), involving a cost–benefit decision-making process. A task that involves WM requires an evaluative choice: either engaging in the task, or choosing a less demanding option (e.g., guessing), even if it leads to a smaller reward (45). An intriguing hypothesis relates motivation to cognitive control modulated by dopaminergic signals to prefrontal cortex and striatal neurons (49, 52, 53). In this scenario, DA is proposed as a persistent-activity stabilizer, increasing the gain in target neurons, and in turn producing an enhanced signal-to-noise ratio and promoting WM stability (54).

Conclusions. In summary, our results underline the essential role of midbrain DA neurons in learning, motivation, and WM under perceptual uncertainty. In our frequency discrimination

task, phasic DA responses were affected by the contraction bias and motivation, while delay-period activity could instead be compatible with motivational behavior. The dependence of DA activity on the contraction bias suggests that internally generated biases can play a role in learning. Two-interval forced-choice tasks, such as discriminating between two temporal intervals, exhibit the contraction bias; however, DA was not investigated in these cases. Future study within these task paradigms can further our understanding of DA activity in motivation, cognitive control, and WM. Altogether, our results point to an intricate relationship between DA, perception, and WM, as they are all modulated by the animal's intrinsic motivation.

Materials and Methods

Monkeys were trained to report which of two vibrotactile stimuli was greater in frequency (*SI Appendix*). Neuronal recordings were obtained in cortical areas while the monkeys performed the vibrotactile frequency discrimination task. Animals were handled in accordance with standards of the NIH and Society for Neuroscience. All protocols were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Data Availability. Matlab codes, as well as the raw data necessary for full replication of the figures, are publicly available via the Open Science Framework (OSF) (<https://osf.io/5x8dy/>) (55).

ACKNOWLEDGMENTS. We thank H. Díaz, M. Alvarez and A. Zainos for technical assistance. This work was supported by Grants PGC2018-101992-B-I00 from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (to S.S., M.B., J.F.-R., and N.P.), PAPIIT-IN210819 and PAPIIT-IN205022 from the Dirección de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (to R.R.-P.) and CONACYT-319347 from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (to R.R.-P.).

- W. Schultz, P. Dayan, P. R. Montague, A neural substrate of prediction and reward. *Science* **275**, 1593–1599 (1997).
- Y. Niv, Reinforcement learning in the brain. *J. Math. Psychol.* **53**, 139–154 (2009).
- V. de Lafuente, R. Romo, Dopamine neurons code subjective sensory experience and uncertainty of perceptual decisions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108**, 19767–19771 (2011).
- K. Nomoto, W. Schultz, T. Watanabe, M. Sakagami, Temporally extended dopamine responses to perceptually demanding reward-predictive stimuli. *J. Neurosci.* **30**, 10692–10702 (2010).
- A. Lak, K. Nomoto, M. Keramati, M. Sakagami, A. Kepecs, Midbrain dopamine neurons signal belief in choice accuracy during a perceptual decision. *Curr. Biol.* **27**, 821–832 (2017).
- S. Sarno, V. de Lafuente, R. Romo, N. Parga, Dopamine reward prediction error signal codes the temporal evaluation of a perceptual decision report. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **114**, E10494–E10503 (2017).
- R. P. N. Rao, Decision making under uncertainty: A neural model based on partially observable Markov decision processes. *Front. Comput. Neurosci.* **4**, 146 (2010).
- C. K. Starkweather, B. M. Babayan, N. Uchida, S. J. Gershman, Dopamine reward prediction errors reflect hidden-state inference across time. *Nat. Neurosci.* **20**, 581–589 (2017).
- B. M. Babayan, N. Uchida, S. J. Gershman, Belief state representation in the dopamine system. *Nat. Commun.* **9**, 1891 (2018).
- S. J. Gershman, N. Uchida, Believing in dopamine. *Nat. Rev. Neurosci.* **20**, 703–714 (2019).
- W. Schultz, Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu. Rev. Neurosci.* **30**, 259–288 (2007).
- T. Sawaguchi, P. S. Goldman-Rakic, D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science* **251**, 947–950 (1991).
- T. Satoh, S. Nakai, T. Sato, M. Kimura, Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J. Neurosci.* **23**, 9913–9923 (2003).
- R. Romo, C. D. Brody, A. Hernández, L. Lemus, Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* **399**, 470–473 (1999).
- A. Akrami, C. D. Kopec, M. E. Diamond, C. D. Brody, Posterior parietal cortex represents sensory history and mediates its effects on behaviour. *Nature* **554**, 368–372 (2018).
- P. Ashourian, Y. Loewenstein, Bayesian inference underlies the contraction bias in delayed comparison tasks. *PLoS One* **6**, e19551 (2011).
- A. Fassihi, A. Akrami, V. Esmaeili, M. E. Diamond, Tactile perception and working memory in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **111**, 2331–2336 (2014).
- C. Preuschhof, T. Schubert, A. Villringer, H. R. Heekeren, Prior information biases stimulus representations during vibrotactile decision making. *J. Cogn. Neurosci.* **22**, 875–887 (2010).
- C. D. Brody, A. Hernández, A. Zainos, R. Romo, Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* **13**, 1196–1207 (2003).
- R. Romo, R. Rossi-Pool, Turning touch into perception. *Neuron* **105**, 16–33 (2020).
- M. Matsumoto, M. Takada, Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons. *Neuron* **79**, 1011–1024 (2013).
- T. Ott, A. Nieder, Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* **23**, 213–234 (2019).
- J. D. Berke, What does dopamine mean? *Nat. Neurosci.* **21**, 787–793 (2018).
- A. A. Hamid et al., Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat. Neurosci.* **19**, 117–126 (2016).
- Y. Niv, N. D. Daw, D. Joel, P. Dayan, Tonic dopamine: Opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology (Berl.)* **191**, 507–520 (2007).
- M. Rothkirch, P. Sterzer, “The role of motivation in visual information processing” in *Motivation and Cognitive Control*, I. E. T. S. Braver, Ed. (Routledge, 2015), pp. 35–61.
- W. Schultz, R. Romo, Responses of nigrostriatal dopamine neurons to high-intensity somatosensory stimulation in the anesthetized monkey. *J. Neurophysiol.* **57**, 201–217 (1987).
- E. S. Bromberg-Martin, M. Matsumoto, O. Hikosaka, Distinct tonic and phasic anticipatory activity in lateral habenula and dopamine neurons. *Neuron* **67**, 144–155 (2010).
- A. Kepecs, N. Uchida, H. A. Zariwala, Z. F. Mainen, Neural correlates, computation and behavioural impact of decision confidence. *Nature* **455**, 227–231 (2008).
- D. C. Knill, W. Richards, *Perception as Bayesian Inference* (Cambridge University Press, 1996).
- W. J. Ma, M. Jazayeri, Neural coding of uncertainty and probability. *Annu. Rev. Neurosci.* **37**, 205–220 (2014).
- R. Romo, A. Hernández, A. Zainos, L. Lemus, C. D. Brody, Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* **5**, 1217–1225 (2002).
- R. Rossi-Pool, A. Zainos, M. Alvarez, G. Diaz-deLeon, R. Romo, A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex. *Nat. Commun.* **12** (2021).
- R. Rossi-Pool, J. Vergara, R. Romo, “Constructing perceptual decision-making across cortex” in *The Cognitive Neurosciences*, G. E. D. Poeppel, G. Mangun, M. Gazzaniga, Eds. (The MIT Press, 2020) 413, 427.
- V. de Lafuente, R. Romo, Dopaminergic activity coincides with stimulus detection by the frontal lobe. *Neuroscience* **218**, 181–184 (2012).

36. J. G. Mikhael, H. R. Kim, N. Uchida, S. J. Gershman, The role of state uncertainty in the dynamics of dopamine. *bioRxiv* [Preprint] (2021). <https://doi.org/10.1101/805366>. Accessed 11 August 2021.
37. R. Rossi-Pool *et al.*, Emergence of an abstract categorical code enabling the discrimination of temporally structured tactile stimuli. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **113**, E7966–E7975 (2016).
38. R. Rossi-Pool *et al.*, Temporal signals underlying a cognitive process in the dorsal premotor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **116**, 7523–7532 (2019).
39. J. G. Mikhael, L. Lai, S. J. Gershman, *Rational Inattention and Tonic Dopamine*. *PLoS Comp. Biol.* **17**, e1008659 (2021).
40. T. Ljungberg, P. Apicella, W. Schultz, Responses of monkey midbrain dopamine neurons during delayed alternation performance. *Brain Res.* **567**, 337–341 (1991).
41. W. Schultz, P. Apicella, T. Ljungberg, Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J. Neurosci.* **13**, 900–913 (1993).
42. A. Mohebi *et al.*, Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature* **570**, 65–70 (2019).
43. M. W. Howe, P. L. Tierney, S. G. Sandberg, P. E. M. Phillips, A. M. Graybiel, Prolonged dopamine signalling in striatum signals proximity and value of distant rewards. *Nature* **500**, 575–579 (2013).
44. H. R. Kim *et al.*, A unified framework for dopamine signals across timescales. *Cell* **183**, 1600–1616.e25 (2020).
45. A. Westbrook, T. S. Braver, Dopamine does double duty in motivating cognitive effort. *Neuron* **89**, 695–710 (2016).
46. A. E. Hamilos *et al.*, Slowly evolving dopaminergic activity modulates the moment-to-moment probability of movement initiation. *bioRxiv* [Preprint] (2021). <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.094904> (Accessed 5 May 2021).
47. A. Kato, K. Morita, Forgetting in reinforcement learning links sustained dopamine signals to motivation. *PLoS Comput. Biol.* **12**, e1005145 (2016).
48. K. Lloyd, P. Dayan, Tamping ramping: Algorithmic, implementational, and computational explanations of phasic dopamine signals in the accumbens. *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004622 (2015).
49. D. M. Yee, T. S. Braver, Interactions of motivation and cognitive control. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **19**, 83–90 (2018).
50. W. Kool, M. Botvinick, The intrinsic cost of cognitive control. *Behav. Brain Sci.* **36**, 697–698, discussion 707–726 (2013).
51. A. Shenhav, M. M. Botvinick, J. D. Cohen, The expected value of control: An integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* **79**, 217–240 (2013).
52. M. Botvinick, T. Braver, Motivation and cognitive control: From behavior to neural mechanism. *Annu. Rev. Psychol.* **66**, 83–113 (2015).
53. R. Cools, The costs and benefits of brain dopamine for cognitive control. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* **7**, 317–329 (2016).
54. N. Brunel, X.-J. Wang, Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. *J. Comput. Neurosci.* **11**, 63–85 (2001).
55. S. Sarno, J. Falcó-Roget, MidbrainDopaFiringMotivationWM. Open Science Framework. 10.17605/OSF.IO/5X8DY. Deposited 16 November 2021.