

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Fisiología Celular

Correlatos neuronales de la detección de estímulos vibrotáctiles

TESIS

QUE PRESENTA:

VICTOR HUGO DE LAFUENTE FLORES

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS.

Director de Tesis: Dr. Ranulfo Romo Trujillo

México, D. F., 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Para Cecilia y Mateo

Agradecimientos:

A Ranulfo Romo por darme la oportunidad de trabajar y aprender junto a él. Por la confianza, el apoyo y la amistad que siempre me brindó.

A mis compañeros de laboratorio por su amistad y su ayuda: Adrián, Antonio, Luis, Leidy, Manuel, Rogelio, Sergio, Silvia y Yuriria.

A los doctores José Bargas, Miguel Condés, Rafael Gutiérrez, Hugo Merchant, Francisco Pellicer, Pablo Rudomín y Ranulfo Romo, por la revisión y los comentarios que hicieron de la presente tesis.

Al Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, por todas las facilidades y servicios que hicieron posible este trabajo de investigación.

Al Instituto Médico Howard Hughes, DEGEP-UNAM, DGAPA-UNAM y CONACYT, que financiaron este estudio.

ÍNDICE

I. RESUMEN-----	4
I.1. Abstract-----	6
II. INTRODUCCION-----	8
II.1. Importancia de la detección de estímulos sensoriales-----	12
II.2. Sistema somatosensorial de los primates-----	12
II.3. Neurofisiología y psicofísica de la detección de estímulos sensoriales-----	14
II.4. Teoría de detección de señales y su aplicación al análisis de señales neuronales-----	15
II.5. Trabajos previos sobre la detección de estímulos vibrotáctiles-----	19
II.5.1. Codificación de la amplitud y la frecuencia de un estímulo de vibración---	22
II.5.2. Atención, toma de decisiones y percepción sensorial-----	22
II.5.3. Diferencias en la actividad neuronal asociadas a las respuestas Si-No de los sujetos en la tarea de detección-----	24
II.6. Código neuronal-----	25
II.6.1. El papel del ruido en la detección sensorial-----	26
II.6.2. Importancia de la retroalimentación-----	28
II.7. Consideraciones-----	28
III. OBJETIVOS-----	29
IV. MÉTODOS Y RESULTADOS-----	29
IV.1. Artículo: Neural correlates of subjective sensory experience-----	30
IV.2. Artículo: Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas-----	37
V. DISCUSIÓN-----	44
VI. REFERENCIAS-----	48

I. RESUMEN

En este trabajo se estudian los mecanismos neuronales asociados a la detección de estímulos sensoriales. La detección es una habilidad fundamental del sistema nervioso y es la tarea psicofísica más sencilla que puede usarse para estudiar los mecanismos neuronales relacionados con la percepción de estímulos sensoriales. Nosotros nos preguntamos cuál es la diferencia en la actividad neuronal cortical que determina que un estímulo sensorial de baja intensidad se pueda percibir en unas ocasiones y en otras no. Para responder esta pregunta entrenamos dos monos rhesus en una tarea de detección de estímulos vibrotáctiles en la cual estos primates tenían que reportar la presencia o ausencia de una pequeña vibración aplicada en la punta del dedo. Al mismo tiempo que los monos realizaban la tarea de detección, registramos los potenciales de acción extracelulares de neuronas en distintas áreas de la corteza cerebral, desde las cortezas somatosensoriales del lóbulo parietal hasta las áreas premotoras y motoras del lóbulo frontal. Para determinar el papel que las distintas áreas corticales juegan en la tarea de detección y en la percepción de los estímulos, en cada área registrada evaluamos el grado de correlación entre las respuestas neuronales y la amplitud del estímulo, así como entre las respuestas neuronales y el desempeño de los monos en la tarea de detección.

Utilizando técnicas analíticas de la Teoría de Detección de Señales, encontramos que las respuestas a los estímulos de las neuronas del área somatosensorial primaria (S1) proveen suficiente información para sustentar el desempeño de los monos en la tarea de detección. El desempeño se midió mediante la curva de detección, la cual grafica la probabilidad de contestar “sí sentí el estímulo” en función de la amplitud. Comparando las curvas de desempeño de los monos con las curvas de desempeño de las neuronas, demostramos que la capacidad de detección de los monos se aproxima a la capacidad de detección de las neuronas corticales de S1. De acuerdo con esto, también encontramos que el número de potenciales de acción generados en respuesta al estímulo es una función lineal que refleja fielmente la amplitud del estímulo.

Sin embargo, aún cuando las respuestas de las neuronas de S1 permitieron generar curvas de detección similares a las de los monos, el análisis ensayo-por-ensayo de la actividad neuronal mostró que estas neuronas no permiten predecir las respuestas conductuales en cada ensayo de la tarea. El análisis de la covariación entre la tasa de disparo y las respuestas conductuales Si-No de cada ensayo, reveló que las variaciones en la actividad neuronal ante presentaciones repetidas de un mismo estímulo no permiten predecir, más allá del azar, si los monos detectaron o no la

presencia del estímulo. Este resultado sugirió que la actividad neuronal que subyace a la percepción de los estímulos somáticos no se encuentra en el área cortical S1.

Contrario a lo que observamos en el área S1, encontramos que las respuestas de las neuronas del área premotora medial (“medial premotor cortex”, MPC) del lóbulo frontal se relacionaban poco con la amplitud del estímulo, pero covariaban fuertemente con las respuestas de los monos en la tarea de detección. Los resultados mostraron que ésta covariación permite predecir las respuestas de los monos, a partir de la actividad neuronal, en más del 70% de los ensayos de la tarea de detección. De hecho, la actividad de las neuronas del lóbulo frontal permite predecir un gran número de ensayos clasificados como “falsa alarma”, es decir, ensayos en los que los monos contestaban “sí sentí el estímulo” aún cuando no se presentó ninguna vibración en la punta de sus dedos.

Las respuestas de “falsa alarma” representaron una oportunidad inmejorable para estudiar la actividad neuronal que sustenta la detección sensorial pues en estos ensayos la percepción del estímulo es un fenómeno que se origina a partir de la actividad neuronal intrínseca, en ausencia de un estímulo externo.

El alto grado de correlación entre la actividad neuronal y las respuestas conductuales que observamos en el área MPC sugirió que en la percepción de un estímulo, además de las cortezas sensoriales de lóbulo parietal, intervienen también las cortezas del lóbulo frontal.

Para probar si la actividad de las neuronas del área MPC estaba relacionada con la percepción del estímulo o solamente con los mecanismos de decisión requeridos para escoger entre las repuestas conductuales (presionar el botón derecho o el izquierdo), realizamos una serie de experimentos control. En ellos, la decisión de contestar Si o No ya no fue determinada por la presencia o ausencia del estímulo, sino por una indicación visual al inicio del ensayo. Esta indicación visual daba a los monos la respuesta correcta desde el inicio del ensayo por lo que, en estos experimentos control, el estímulo de vibración perdía su valor como detonante de una decisión. Los resultados mostraron que aún cuando los monos no requieren tomar ninguna decisión relacionada con el estímulo, las neuronas del lóbulo frontal continúan respondiendo al estímulo de la misma manera que durante la tarea de detección normal. Este importante experimento control apoya la idea de que las respuestas de las neuronas del lóbulo frontal están relacionadas no solo con mecanismos de decisión sino con la percepción del estímulo.

La pregunta que abordamos en el segundo trabajo fue dónde surgen y cómo se desarrollan en el tiempo, las respuestas relacionadas con la percepción del estímulo que observamos en el lóbulo frontal. ¿Es posible localizar la actividad relacionada con la percepción de un estímulo en un área específica de la corteza y en una ventana de tiempo determinada? Para abordar estas preguntas, en cada área registrada calculamos la proporción de respuesta conductuales que fue posible predecir a partir de la actividad neuronal y graficamos esta proporción como una función de la latencia de la respuesta al estímulo. Este análisis reveló que a medida que la actividad neuronal se transmite de un área cortical a la siguiente, a través de la jerarquía de procesamiento, va mostrando cada vez más relación con las respuestas de los monos en la tarea de detección. Los resultados de este análisis demostraron que la actividad asociada a la percepción se desarrolla de manera gradual a medida que la información se transmite de un área cortical a la siguiente. Esto sugiere que no existe un área particular en donde se pueda localizar la actividad neuronal asociada al estímulo, sino que la percepción sensorial se forma de manera gradual a medida que la actividad se distribuye en las numerosas áreas corticales a lo largo de la cadena de procesamiento.

I.1. Abstract

This work studies the neuronal mechanisms that underlie detection of sensory stimuli. Sensory detection is a fundamental ability of the nervous system and is the simplest psychophysical task that can be used to study sensory perception. We trained two rhesus monkeys in a detection task in which they had to indicate the presence or absence of vibratory stimuli delivered to the skin of a finger pad. While the monkeys performed the detection task we recorded the extracellular spike potentials of neurons across several cortical areas, from somatosensory cortices of the parietal lobe, to premotor and motor areas of the frontal lobe. To evaluate the role that the different cortical areas play in the detection task, we estimated the strength of the correlation between the neuronal responses and the stimulus amplitude, as well as the correlation between neuronal responses and the behavioral performance of the monkeys in the detection task.

Using analytical tools from Signal Detection Theory, we found that the neuronal responses of the primary somatosensory cortex provided enough information to support the behavioral performance of the monkeys in the detection task. Performance was measured by means of the detection curve, which plots the probability of answering “Yes, I felt the stimulus” as a function of stimulus amplitude. By comparing the monkeys’ performance curves with the neuronal performance curves we demonstrated that the detection capacity of monkeys approaches the

detection capacity of S1 cortical neurons. In the same token, we found that the number of action potentials evoked by the stimulus was a linear function of the stimulus amplitude.

However, even when the neuronal responses of S1 neurons produced neurometric detection curves nearly identical to the psychometric detection curves, a trial-by-trial analysis revealed that the neuronal activity of sensory neurons do not allow predicting the behavioral responses in each trial of the detection task. The analysis of the covariation between firing rate and behavioral responses revealed that the random variations in firing rate that are observed in response to identical presentations of the stimulus do not allow predicting, beyond randomness, whether the monkeys detected or missed the sensory stimulus. This result suggested that the neuronal activity underlying somatic stimuli perception is not located in the cortical area S1.

In contrast to what is observed in S1, we found that neuronal activity of medial premotor cortex (MPC) neurons was only weakly related to stimulus amplitude, but closely covaried with the monkeys' behavioral responses. Results showed that this strong covariation allowed more than 70% of the trials to be predicted from the neuronal activity. In fact, the activity of these frontal lobe neurons allowed prediction of a large number of "false alarm" trials, that is, trials in which monkeys answered "Yes" even when no stimulus was presented.

False alarm responses constituted an exceptional opportunity to study the neuronal activity underlying sensory detection because, in these stimulus-absent trials, stimulus perception arose exclusively from intrinsic neuronal activity.

The high correlation between neuronal activity and behavioral responses observed in the medial premotor cortex suggested that the perception of sensory stimuli engages not only the sensory cortices of the parietal lobe, but also the premotor cortices of the frontal lobe.

To test whether the activity of frontal lobe neurons was truly related to the stimulus perception or, on the contrary, to the decision-making computations used by the cortex to choose between the two behavioral responses (push the right or left button), we carried control experiments in which the indication push one or another button was not given by the stimulus presence or absence, but by a visual cue that was turned on at the beginning of every trial. The results of these experiments show that frontal lobe neurons are activated in response to the stimulus even when monkeys were not required to make any decision related to the stimulus. This result supports the view that the

neuronal activity in the frontal lobe is related not only with decision-making, but also with stimulus perception.

The question we addressed in the second part of the work was about the mechanisms by which the perception-related activity of the frontal lobe arises. Specifically, we seek to determine whether the neuronal responses of the frontal lobe arise in a particular location across the processing hierarchy, and whether they do it at a specific time. To approach this question we calculated an index that reflected the proportion of behavioral responses correctly predicted from the neuronal activity, and plotted this index as a function of response latency. This plot revealed that the correlation between neuronal activity and behavior increased as the responses are transmitted from one cortical area to the next across the processing hierarchy. These results show that the neuronal activity associated with sensory perception gradually develops as the information flows from one cortical area to the next. This suggests that there is no privileged area where stimulus perception develops. Instead, sensory perception gradually develops as the neuronal activity flows through several cortical areas across the information processing hierarchy.

II. INTRODUCCIÓN

Para generar conductas motoras apropiadas para cada situación ambiental, el sistema nervioso debe analizar la información que proviene de los órganos de los sentidos y decidir entre los posibles cursos de acción. Las decisiones que el sistema nervioso de los animales puede tomar van desde aquellas muy sencillas e inmediatas, como quitarse de los rayos directos del sol cuando hace calor, hasta decidir con quién casarse y cuando tener hijos. Recientemente, los mecanismos neuronales que sustentan las capacidades de procesamiento sensorial y de toma de decisiones se han estudiado en monos entrenados para tomar decisiones conductuales sencillas basadas en estímulos sensoriales presentados en el contexto de una tarea psicofísica. Para desempeñarse correctamente en estas tareas el sistema nervioso de los monos debe generar una representación neuronal de los estímulos y debe extraer de ella las características relevantes que le permitan escoger la opción conductual apropiada. Al inicio de esta cadena de procesamiento se encuentra la capacidad sensorial más sencilla que es la de detectar la presencia del estímulo.

A pesar de que la detección de estímulos es la operación básica de todo procesamiento sensorial, los mecanismos neuronales y las estructuras involucradas en esta función no son conocidos del todo. Sabemos que la actividad que se origina en los órganos de los sentidos llega hasta las cortezas sensoriales primarias y que la actividad en estas áreas está ligada causalmente a la percepción de los estímulos sensoriales, tal como lo han mostrado trabajos de microestimulación en donde activaron artificialmente estas cortezas (Romo *et al*, 1998; Romo *et al* 2000).

Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la capacidad de detectar un estímulo somático persiste aún cuando la corteza somatosensorial se ha lesionado (Zainos *et al*, 1997). Además, se ha demostrado que la presentación de un estímulo activa no solo las cortezas sensoriales, sino también las llamadas cortezas sensoriales secundarias y de asociación, así como las cortezas premotoras y motoras del lóbulo frontal (Romo y Salinas, 2003). Esta evidencia plantea la interrogante sobre la función que las cortezas no sensoriales cumplen en la percepción de los estímulos sensoriales. ¿Es necesaria la actividad de estas áreas para que los sujetos perciban un estímulo sensorial? ¿Cuál es la relación entre la actividad en estas áreas y la percepción de los estímulos?

Para investigar estas preguntas nosotros entrenamos monos rhesus (*Macaca mulatta*) en una tarea de detección en la cual tenían que reportar la presencia o ausencia de un estímulo de vibración en la punta de uno de sus dedos. Cuando en la tarea de detección los estímulos tienen amplitudes

bajas, cercanas al umbral, los sujetos pueden detectar el estímulo pero también pueden fallar para detectar su presencia. De esta observación surge el problema crucial que plantea la tarea de detección, esto es, identificar la diferencia en la actividad neuronal que determina que los sujetos puedan detectar el estímulo en unas ocasiones y en otras no. Junto con esta interrogante surge la necesidad de identificar la localización de las áreas corticales que determinan que los sujetos detecten o no el estímulo.

Sabemos que un estímulo sensorial produce patrones espaciales y temporales de potenciales de acción en las poblaciones de neuronas ganglionares asociadas a los receptores sensoriales. Esta actividad se transmite, a través del tallo cerebral y el tálamo, hasta las áreas sensoriales primarias de la corteza cerebral. A partir de estas zonas sensoriales, las respuestas al estímulo se distribuyen a otras áreas conocidas como cortezas de asociación, premotoras y motoras. Para estudiar el posible rol que cada área cortical juega en el procesamiento de los estímulos sensoriales y la toma de decisiones, nosotros registramos la actividad de neuronas corticales a lo largo de la cadena de procesamiento sensorial mientras los monos realizaban la tarea de detección vibrotáctil en la que reportaban la ausencia o presencia de una pequeña vibración en la punta de uno de sus dedos.

La tarea de detección es una de las tareas perceptuales más sencillas que se pueden diseñar, y requiere la capacidad de los sujetos para percibir y reportar la presencia de un estímulo sensorial. Detectar estímulos sensoriales de suficiente intensidad no representa ningún problema para los organismos. Sin embargo, los estímulos sensoriales de baja intensidad no son fáciles de detectar y en muchas ocasiones pasan desapercibidos. Cuando la intensidad del estímulo se encuentra en valores cercanos a un valor llamado umbral, presentaciones repetidas del mismo estímulo se detectan o pasan desapercibidos en más o menos la mitad de las ocasiones. Esta sencilla observación, plantea la pregunta crucial de la tarea de detección: ¿Cuál es la diferencia en la actividad neuronal que determina que un estímulo sea, o no, detectado?

Dado que el estímulo es siempre el mismo, la diferencia entre detectar o no el estímulo se debe a variaciones en las respuestas del sistema nervioso al estímulo. ¿En que nivel de la jerarquía de procesamiento ocurren las variaciones en la actividad neuronal que determinan esta diferencia? Las variaciones pueden ocurrir en las neuronas sensoriales de primer orden, es decir, en los axones de las células ganglionares que inervan los mecanorreceptores de la piel. La siguiente fuente de variación se encuentra en las células del tallo cerebral de los núcleos gracilis y cuneatus. Después, las neuronas del tallo mandan sus proyecciones hacia el núcleo ventral

posterior del tálamo, donde también pueden existir fuentes de variación en la respuesta al los estímulos de vibración. Finalmente, existe la posibilidad de que la diferencia en la actividad neuronal que determina si se detecta un estímulo o no, se origine en las neuronas corticales.

Debido a que las neuronas del área somatosensorial primaria son las primeras en recibir la información táctil, esta área es un fuerte candidato en donde encontrar las diferencias en las respuestas neuronales que determinan si un estímulo somático se detecta o no. Sin embargo, también es posible que en la detección de estímulos también intervengan las cortezas de asociación del lóbulo frontal.

Una parte crucial de la tarea de detección es el uso de estímulos de intensidad umbral, es decir, de estímulos que a veces se pueden percibir y a veces no. Presentando numerosas repeticiones de esta clase estímulos es posible obtener respuestas “sí sentí el estímulo”, y respuestas “no sentí el estímulo”, por parte de los sujetos. Este diseño experimental permite cuantificar el grado en que las respuestas neuronales covarían con las respuestas conductuales. Para cuantificar la covariación entre la actividad neuronal y las respuestas conductuales calculamos las curvas operativas del receptor (ROC, por sus siglas en inglés), que es una herramienta de la teoría de detección de señales (TDS) que se puede usar para estimar la probabilidad con la que una respuesta conductual se puede predecir a partir de la actividad neuronal.

Al estimar la correlación entre las respuestas conductuales y la actividad de las neuronas en distintas áreas de la corteza a lo largo de la cadena de procesamiento pudimos estudiar la manera en que las representaciones sensoriales se transformaban en decisiones conductuales.

En el primer artículo que se incluye en este trabajo se presentan los registros y análisis que llevamos a cabo en las neuronas de la corteza somatosensorial primaria y en el área motora suplementaria. En éste primer trabajo estudiamos dos áreas corticales que se encuentran en los extremos en la cadena de procesamiento de información. Por un lado, las neuronas del área S1 reciben información táctil que proviene del tálamo. En el otro extremo se encuentran las neuronas del área motora suplementaria que se sabe están involucradas en la evaluación de la información sensorial y en la planeación de movimientos. En este primer trabajo encontramos que la actividad de las neuronas de S1 reflejaba fielmente la amplitud del estímulo pero no nos daba ninguna información sobre la decisión de los monos sobre la presencia o ausencia del estímulo. En contraste, nuestros resultados mostraron que la actividad de las neuronas del área motora

suplementaria reflejaba poco la amplitud del estímulo pero permitía predecir fielmente la decisión de los monos.

En el segundo trabajo abordamos la pregunta de cómo ocurre la transformación de las señales sensoriales observadas en S1 hasta las señales relacionadas con la decisión y la percepción que se registraron en el área motora suplementaria. El análisis de la actividad neuronal en 10 áreas corticales mostró que la transformación de las señales se lleva a cabo de manera gradual a medida que la información se transmite de un área a otra, siguiendo una jerarquía de procesamiento con el siguiente orden: (1) áreas 1/3b; (2) área 2; (3) áreas S2 y 5; (4) áreas premotoras ventral y dorsal, (5) áreas premotora medial y motora primaria.

Aunque ambos artículos cuentan con una pequeña introducción, existen aspectos relacionados con la tarea de detección y la toma de decisiones que por su extensión no fue posible discutir. Por esta razón, a continuación se presenta una introducción de orden general al problema de la detección de estímulos sensoriales. También se discute brevemente la estructura del sistema somatosensorial, así como trabajos previos que han estudiado los procesos de decisión basados en estímulos sensoriales.

II.1. Importancia de la detección de estímulos sensoriales

La función del sistema nervioso es generar conductas motoras apropiadas a las diferentes situaciones ambientales. Estas conductas pueden ser inmediatas y directamente relacionadas con las condiciones ambientales, tal como las reacciones de huir o atacar que se observan en la mayoría de los animales; o bien pueden ser elaboradas y guardar una relación compleja con el ambiente, tal como lo demuestran la diversidad y flexibilidad de las conductas sociales y cognitivas de los primates. Para generar estas conductas el sistema nervioso necesita información sobre el ambiente. Esta información se recaba mediante los órganos de los sentidos, que constantemente censan distintos tipos de energía como la electromagnética, mecánica y química. Llamamos estímulos sensoriales a los diferentes patrones espacio-temporales de energía que el sistema nervioso es capaz de analizar. El sistema nervioso analiza atributos físicos de los estímulos sensoriales tal como su localización, origen en el espacio, duración e intensidad. Sin embargo, detectar la presencia de un estímulo es el paso fundamental que antecede a cualquier análisis posterior que el sistema nervioso puede realizar sobre la información sensorial. Por ejemplo, todas las tareas de percepción, por elaboradas o sencillas que sean, se pueden llevar a cabo gracias a que los sujetos experimentales son capaces de percibir la presencia de uno o más

estímulos sensoriales. Antes de que los sujetos sean capaces de evaluar atributos de los estímulos tales como su localización, intensidad, duración, etc. es necesario que sean capaces de detectar la presencia de un estímulo. En el sistema somatosensorial de humanos y monos rhesus se ha demostrado que cuando los estímulos de vibración tienen amplitudes bajas, dentro de un intervalo llamado “atonal”, los sujetos pueden detectar su presencia pero no pueden determinar la frecuencia de vibración del estímulo (LaMotte y Mountcastle, 1975). Esta observación demuestra que la presencia de un estímulo es un atributo fundamental que antecede a la evaluación de otros atributos del estímulo.

II.2. Sistema somatosensorial de los primates

La capacidad de percibir un estímulo se debe, en primer lugar a la capacidad de los receptores sensoriales de transformar distintas formas de energía en cambios del potencial eléctrico de la célula receptora. En el caso del sistema somatosensorial, la transformación de la energía mecánica de un estímulo se lleva a cabo en los mecanorreceptores localizados en la dermis y epidermis (para una revisión ver Johnson, 2001). La transducción ocurre mediante canales catiónicos en la superficie de la membrana, que son sensibles a la deformación producida por las fuerzas mecánicas del estímulo sobre la piel (Grigg, 1986). Los canales catiónicos están anclados unos a otros formando una red en la membrana. Estos canales se encuentran también anclados con proteínas de los espacios intra y extracelulares. De esta manera, cualquier cambio en la forma de la membrana produce tensión mecánica en los canales (para una revisión ver Sukharev y Corey, 2004). Esta tensión se traduce en un incremento en la conductancia de iones cargados positivamente (Ca^{2+} , Na^{+}) y produce una despolarización a través de la membrana del axón. Si la despolarización es suficiente, se produce un potencial de acción que viaja hacia el sistema nervioso central por medio de los axones de las células ganglionares que se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal.

Los axones de las células ganglionares que inervan los mecanorreceptores ascienden por la médula espinal en un haz llamado columna dorsal y hacen contacto sináptico con células de los núcleos gracilis y cuneatus del tallo cerebral. Los axones de estos núcleos cruzan la línea media y se dirigen hacia el núcleo ventral posterior del tálamo mediante los fascículos llamados arcuato y lemnisco medio. Las células del núcleo ventral posterior del tálamo proyectan sus axones en un abanico llamado radiación somatosensorial hacia una franja de corteza que ocupa en el giro post-central y el surco central, y que se extiende desde la separación interhemisférica hasta el banco superior del surco lateral. Esta área cortical se conoce como somatosensorial primaria (S1). Esta

corteza mantiene la información de los mecanorreceptores QA y SA separada en columnas de neuronas selectivas a cada modalidad (Sur *et al*, 1984). Además, el área S1 contiene cuatro mapas completos que representan la información somática del cuerpo (Kaas *et al*, 1979.)

Basándose en los patrones de inervación talámica y cortico-cortical, la corteza somatosensorial primaria se ha dividido, a su vez, en las áreas 1, 2, 3a y 3b. Las neuronas de estas áreas proyectan hacia otras zonas de la corteza. Las proyecciones ventrales van hacia el área somatosensorial secundaria (S2) y la corteza parietal ventral (PV), que ocupan una extensa franja antero-posterior del banco superior de la cisura lateral, también llamada corteza insular (Disbrow *et al*, 2003). Las proyecciones dorsales van hacia las áreas 5 y 7 de la corteza parietal (Hyvarinen, 1982). El área somatosensorial primaria también envía proyecciones descendentes hacia el tálamo, hacia los núcleos de la columna dorsal (gracilis y cuneatus) y hacia la médula espinal (para una revisión ver Rustioni y Weinberg, 1989). De esta manera, la información somatosensorial que llega a la corteza se divide en dos vías de procesamiento, una vía ventral que va de S1 hacia PV y S2, y una vía dorsal que va de S1 hacia 5 y 7b. Estas dos vías somatosensoriales proyectan a su vez hacia el lóbulo frontal. La información de S2 y PV llega a las áreas 4 y 6; y la información de 5 y 7b alcanza las áreas motora suplementaria, 4 y 6 del lóbulo frontal (Felleman y Van Essen, 1991).

Los estudios de lesiones en humanos y monos han mostrado que las distintas áreas somatosensoriales de la corteza contribuyen a distintos atributos preceptuales de los estímulos táctiles. Las lesiones en el área 3b de S1 son las que más déficit táctil causan debido a que esta área es el primer relevo cortical en recibir la información somatosensorial (Carlson y Burton, 1988). Tanto los umbrales de detección como la capacidad de discriminar las frecuencias vibración se ven severamente afectadas en los miembros contralaterales a la lesión en el área 3b de S1 (). Las lesiones en el área 1 afectan a capacidad de discriminar texturas y rugosidad, mientras que las lesiones en el área 2 producen déficit en tareas de discriminación de tamaños, ángulos y curvaturas (Carlson, 1981). Fuera de S1, los estudios de lesiones han mostrado que el área somatosensorial secundaria (S2) es clave en la percepción de la textura y la forma (Murray y Mishkin, 1984), y que el área 5 en el lóbulo parietal posterior está involucrada en la preparación y la guía de movimientos basados en información propioceptiva (Nixon *et al*, 1992). También se ha demostrado que en humanos las lesiones en el hipocampo y las cortezas orbitofrontal y frontal inferior también afectan los umbrales de detección debido a que los pacientes muestran problemas de atención (Roland, 1987).

II.3. Neurofisiología y psicofísica de la detección de estímulos sensoriales

Los mecanismos neuronales que sustentan la detección de estímulos sensoriales se han estudiado mediante el registro de señales neuronales en sujetos que realizan tareas de percepción (revisiones recientes: Romo y Salinas, 2003; Parker y Newsome, 1998; Johnson, 2000). Esta aproximación, que combina los campos experimentales de la psicofísica y la neurofisiología, se inició por Vernon Mountcastle y sus colaboradores en la década de 1960 (Mountcastle *et al*, 1967, 1969, 1972; Talbot *et al*, 1968). Ellos registraron potenciales de acción en aferentes primarias y en neuronas corticales de monos y compararon la sensibilidad de estas respuestas con la sensibilidad de sujetos realizando tareas de detección y discriminación. A partir de estos experimentos fundamentales, el estudio de los procesos de percepción ha utilizado la aproximación combinada de la psicofísica y la neurofisiología.

Usar tareas psicofísicas bien definidas es una parte crucial en estas investigaciones y la tarea de detección se encuentra entre las tareas perceptuales más sencillas, mejor definidas y más estudiadas. Esta tarea evalúa la capacidad de los sujetos para percibir estímulos sensoriales en función de la intensidad del estímulo. El uso de la tarea de detección, en combinación con registros de la actividad de neuronas corticales, permite abordar preguntas importantes en las neurociencias de sistemas sensoriales.

En esta introducción revisaremos las contribuciones de los experimentos en los que se utilizan tareas de detección para abordar estas preguntas. Trataremos también de discutir los códigos neuronales y las áreas corticales que se ha propuesto son relevantes para resolver el problema de la detección de estímulos sensoriales. Asimismo, revisaremos la evidencia experimental a favor y en contra de los distintos modelos de toma de decisiones que intentan explicar cómo una decisión conductual se puede formar a partir de la actividad de las neuronas sensoriales. Por último, discutiremos el papel que el “ruido neuronal” y los patrones de actividad coordinada entre distintas áreas corticales pueden jugar en la percepción de estímulos sensoriales.

II.4. Teoría de detección de señales y su aplicación en el análisis de señales neuronales

Para analizar la capacidad de las respuestas neuronales de representar las cualidades de los estímulos sensoriales tales como la amplitud, frecuencia, duración, etc., se han usado diversas herramientas analíticas y estadísticas, como la teoría de la información (Borst y Theunissen, 1999), redes neuronales artificiales, learning vector quantization (LVQ), linear discriminant analysis (LDA) (Nicolelis *et al*, 1998), etc. Sin embargo, sólo la teoría de detección de señales

(TDS) plantea un mecanismo para convertir una sola observación sensorial en una decisión categórica (Gold y Shadlen, en prensa). La TDS es uno de los formalismos más exitosos que se han usado para estudiar la percepción.

Tal como lo plantearon los autores Green y Sweets (1966) en su libro sobre la TDS, una tarea de detección puede ser definida como “el problema del observador para decidir si un evento sensorial fue causado por una señal o por un proceso azaroso tal como el ruido de fondo”. La solución a este problema nos conduce al concepto de “umbral sensorial”, que fue definido también por ellos como “...una barrera que tiene que ser superada. Las señales demasiado débiles para exceder este umbral no tienen efecto en el organismo”. A la “barrera” que las señales tienen que superar se le ha llamado umbral.

La teoría de detección de señales supone que los organismos generan una representación neuronal de los estímulos sensoriales. Debido a que presentaciones repetidas de un mismo estímulo producen respuestas neuronales ligeramente distintas, la representación neuronal de un estímulo puede describirse adecuadamente como una variable estocástica, con una distribución probabilística asociada. Si un estímulo sensorial es débil, la distribución de la respuesta neuronal que produce este estímulo puede traslaparse con la distribución del ruido presente en la actividad basal de las neuronas. De esta manera, para resolver una tarea de detección a partir de esta representación neuronal estocástica, el organismo puede fijar un “valor umbral”. La percepción de un estímulo ocurre entonces cuando el estímulo lleva el valor de la representación sensorial por arriba del umbral. Por el contrario, si el estímulo no produce una respuesta neuronal cuya magnitud rebasa el valor umbral, el estímulo no es percibido.

El umbral, definido de esta manera, es llamado umbral absoluto pues es la mínima cantidad de energía que se requiere para obtener una respuesta sensorial. El otro concepto de umbral, llamado umbral relativo, se refiere a la mínima cantidad de energía que se requiere para diferenciar un estímulo de otro. El umbral relativo, tal como lo demostró Weber, y posteriormente Fechner y Stevens, depende la intensidad del estímulo que se toma como base en la comparación. Es importante mencionar que estos umbrales pueden ser modificados por factores tales como la atención y la motivación, así como por el valor de la recompensa y los castigos asociados a los aciertos y errores. El diseño de los experimentos también influye en los valores estimados del umbral. De particular importancia son las probabilidades a priori de que se presente o no un determinado estímulo (para una discusión detallada de la influencia de estos factores ver Green y

Sweets, 1966; Goldstein 1999). Comúnmente, los experimentos de detección de respuesta forzada de dos opciones (si hay estímulo, no hay estímulo) se diseñan de tal manera que la probabilidad a priori de que una respuesta sea correcta es 0.5. Sin embargo, la TDS permite analizar diseños experimentales con diferentes probabilidades a priori.

Aún cuando la TDS proponga un mecanismo para generar decisiones a partir de señales ruidosas, no debemos pensar que el sistema nervioso debe seguir algún algoritmo particular sobre la toma de decisiones o la resolución de problemas (Rieke *et al*, 1997). Sin embargo una aproximación heurística, útil para el experimentador, es definir las operaciones mínimas que se requieren para resolver la tarea de detección. La definición de estas operaciones puede ser útil en la interpretación de la actividad neuronal que se registra en sujetos que realizan tareas perceptuales.

Tal como lo ha planteado la teoría de detección de señales, sólo dos etapas de procesamiento son necesarias para resolver una tarea de detección. En la primera etapa, la intensidad del estímulo se codifica mediante dispositivos sensoriales. En la segunda etapa esta codificación sensorial se compara con el valor umbral. Si la respuesta al estímulo alcanza o supera el valor umbral, la señal de salida de la segunda etapa indica que un estímulo ha ocurrido. Por el contrario, si la respuesta al estímulo no alcanza el valor umbral, la señal de salida de la segunda etapa indica que no se presentó ningún estímulo.

Planteados estos sencillos pasos computacionales, para identificar la actividad neuronal que podría estar relacionada con la tarea de detección es necesario encontrar por lo menos dos tipos de señales neuronales: (1) una representación del estímulo y (2) una señal binaria que se indique la presencia o ausencia del estímulo.

Debido a que gran parte de la investigación en fisiología sensorial se ha realizado en animales anestesiados, imposibilitados para generar decisiones conductuales, este campo experimental se ha enfocado en encontrar los correlatos neuronales de la primera etapa del problema de la detección, esto es, encontrar la representación neuronal de los estímulos sensoriales. Por ejemplo, los estudios de este tipo han evaluado si las representaciones sensoriales en animales anestesiados contienen la información suficiente para, en teoría, sustentar el desempeño conductual medido por separado en sujetos despiertos (para un ejemplo reciente sobre esta aproximación experimental ver Geisler y Albrecht, 1997).

El estudio de los correlatos neuronales de la etapa de decisión ha sido abordado recientemente (Romo *et al*, 2002; Hernández *et al*, 2002, Hernández *et al*, 2000; Romo y Salinas, 1999). Sin embargo, los mecanismos neuronales de decisión involucrados en una tarea de detección no se conocen. Como hemos visto, en la tarea de detección los sujetos tienen que decidir entre reportar la presencia o reportar la ausencia de un estímulo sensorial. La TDS predice que los sujetos deciden reportar la presencia de un estímulo cuando el valor de la representación sensorial alcanza el valor umbral. Existen investigaciones recientes en el sistema visual que han aportado evidencia que apoya este mecanismo de decisiones basadas en un umbral. Hanes y Schall (1996) entrenaron monos en una tarea de decisión que requería que los monos respondieran mediante un movimiento ocular en una dirección predeterminada (sacada). Estos investigadores encontraron que los monos iniciaban una respuesta sacádica cuando la actividad de las neuronas corticales del área 'frontal eye field' (FEF, localizada en el lóbulo frontal) alcanzaban un valor umbral. De hecho, estos experimentos encontraron que la variabilidad en los tiempos de iniciación de las sacadas se podía explicar mediante la variabilidad en la tasa de crecimiento de la actividad neuronal antes de alcanzar el valor umbral. Incrementos rápidos en la actividad de las neuronas del FEF producían respuestas sacádicas rápidas e incrementos lentos producían respuestas sacádicas lentas. Estos resultados muestran que el modelo del umbral es un mecanismo plausible para que el cerebro genere decisiones conductuales.

Otro modelo de toma de decisiones, que también tiene evidencia experimental que lo soporta, plantea que las decisiones conductuales pueden basarse en la representación neuronal de una variable matemática llamada 'likelihood ratio' (LR) ó 'tasa de probabilidad'. En estadística, este es el cociente de dos probabilidades condicionales que expresan la probabilidad de observar determinada "evidencia" (e) bajo la suposición de una, dos o más hipótesis. En el caso de un problema de detección, las hipótesis son la presencia (h_1) o ausencia (h_2) del estímulo, entonces $LR = P(e | h_1) / P(e | h_2)$. La evidencia que el cerebro tiene a favor de una u otra hipótesis es únicamente la actividad eléctrica que proviene de los órganos de los sentidos. Gold y Shadlen (2000) han propuesto que el LR puede ser calculado a partir de la diferencia en tasa de disparo de dos poblaciones de neuronas sintonizadas a características opuestas del estímulo (por ejemplo, movimiento a la derecha y movimiento a la izquierda). El signo de la diferencia de las tasas de disparo de estas dos poblaciones sintonizadas a características opuestas es suficiente para favorecer una hipótesis sobre la otra. De esta manera, el LR puede ser un mecanismo adecuado para generar decisiones sobre los estímulos sensoriales. Este modelo se ha probado mediante la microestimulación de neuronas del área FEF en diferentes tiempos después de la presentación de

un estímulo visual de movimiento. La magnitud de la desviación de la sacada producida por la microestimulación fue consistente con la hipótesis de que las neuronas del FEF codifican en su tasa de disparo una variable de decisión equivalente al LR (Gold y Shadlen, 2000). En el sistema somatosensorial también se ha encontrado evidencia a favor de un modelo en el que las decisiones surgen a partir de la actividad combinada de poblaciones de neuronas sintonizadas a características opuestas del estímulo (Romo *et al*, 2003).

En la tarea de detección, como en cualquier tarea psicofísica, están involucrados procesos de atención (Hyvärinen *et al*, 1980; Steinmetz *et al*, 2000, Shulman *et al*, 2001) y memoria (Romo *et al*, 1999) así como también procesos relacionados con las respuestas motoras de los sujetos para señalar la ausencia o presencia del estímulo. Aunque los procesos mencionados pueden ser conceptualmente distintos, las representaciones neuronales de estos procesos no necesariamente pueden distinguirse con facilidad. De esta manera, además de los pasos computacionales mínimos que se requieren para resolver una tarea de detección, es posible que otros mecanismos también estén involucrados.

II.5. Trabajos previos sobre la detección de estímulos vibrotáctiles

La relación entre la percepción y la actividad neuronal en los sistemas sensoriales periféricos y centrales se ha estudiado usando tareas de detección. A continuación revisaremos algunos de estos estudios, con énfasis en el sistema somatosensorial y en experimentos realizados en animales despiertos. Aunque las primeras investigaciones sobre el sistema somatosensorial no se realizaron en animales despiertos, las revisaremos debido a que constituyen las primeras comparaciones entre el desempeño sensorial y la actividad neuronal.

Uno de los resultados más importantes relacionados con los mecanismos neuronales de la percepción se llevó a cabo por Mountcastle y colaboradores (1972). Ellos determinaron los umbrales psicofísicos de detección en humanos y en monos, así como también los umbrales de las aferentes primarias y de neuronas corticales del área somatosensorial S1 de los monos. Comparando los umbrales neuronales con los umbrales psicofísicos, para estímulos de distintas frecuencias, ellos descubrieron que las aferentes de Pacini eran las responsables de la percepción de estímulos de frecuencias rápidas (60-400 Hz) y las aferentes de adaptación rápida ('quickly adapting', QA) eran las responsables de la percepción de los estímulos de frecuencias lentas (2-50 Hz, 'flutter') (Mountcastle *et al*, 1967, Talbot *et al*, 1968).

Mountcastle y sus colegas encontraron que la amplitud umbral requerida para que los sujetos detectaran estímulos de flutter y vibración era la misma amplitud que producía potenciales de acción alineados con cada onda senoidal del estímulo de vibración. Estos resultados sugirieron que debe existir un mecanismo cortical que mide la regularidad de los potenciales de acción que provienen de las aferentes de los mecanorreceptores. De acuerdo con esta hipótesis, cuando los disparos de las aferentes y de las neuronas corticales se vuelven regulares, los sujetos son capaces de percibir el estímulo de vibración.

Para probar la hipótesis de que el intervalo entre las espigas es el código que la corteza utiliza para estimar la frecuencia del estímulo, ellos registraron la actividad de neuronas corticales y encontraron que las neuronas del área S1, tal como las aferentes primarias, se podían clasificar por el intervalo de frecuencias al cual respondían (Mountcastle *et al*, 1969). De la misma manera, la regularidad en el disparo de estas neuronas corticales podía explicar los umbrales de detección de estímulos senoidales de 2-50 Hz (flutter).

Aunque el código de periodicidad propuesto por Mountcastle está todavía en debate (Hernández *et al*, 2000; Luna *et al*, 2005), su trabajo estableció firmemente la importancia de una aproximación combinada entre la neurofisiología y la psicofísica al problema del código neuronal. Estos resultados mostraron, por primera vez, que algunas propiedades de la actividad neuronal podían ser comparadas directamente con la percepción y, además, que los umbrales de detección de las aferentes primarias son muy similares a los umbrales de detección de sujetos humanos.

Otra contribución importante de los experimentos de detección en la exploración de los mecanismos neuronales de la percepción proviene de un área llamada microneurografía. Johansson y Vallbo (1979, 1982, Johansson *et al* 1983) demostraron que en humanos, la percepción de una pequeña indentación en la piel estaba correlacionada con los potenciales de acción de las fibras aferentes tipo Paccini (PC) y las tipo QA. Ellos propusieron que un sólo potencial del acción en una sola fibra aferente era suficiente para producir la percepción de una ligera indentación en la piel.

El descubrimiento de que un solo potencial de acción en una fibra aferente estaba correlacionado con la percepción de una ligera indentación sugirió que la sensibilidad de los mecanismos periféricos establece la sensibilidad absoluta para la percepción de los estímulos de vibración.

Esto implica que los sujetos humanos son tan buenos para detectar una indentación en la piel como las aferentes de los mecanorreceptores y que los mecanismos corticales involucrados en la percepción de los estímulos táctiles tienen acceso directo a la información que llega a la corteza a través de las fibras sensoriales. Los experimentos de microneurografía fueron importantes debido a que se usaron sujetos humanos cuyos reportes perceptuales se pudieron comparar directamente con los registros de la actividad neuronal.

También en humanos, experimentos de microestimulación de las aferentes primarias produjeron evidencia sobre la causalidad entre la actividad neuronal y la percepción. Ochoa y Torebjork (1983) encontraron que la estimulación eléctrica de las fibras QA producía percepciones de indentaciones intermitentes en la piel. Asimismo, la estimulación de las fibras PC produjo percepciones de vibración y la estimulación de las fibras de adaptación lenta tipo I (SAI) produjo sensaciones de presión sostenida en piel.

Aunque las estrategias de codificación usadas por las cortezas sensoriales (neuronas únicas vs código poblacional, periodicidad vs tasa de disparo) así como los mecanismo de toma de decisiones permanecieron oscuros, los experimentos de Mountcastle en monos, los experimentos de microneurografía y microestimulación en humanos, establecieron firmemente una relación causal entre la actividad de las neuronas sensoriales y el desempeño de los sujetos en los experimentos de detección. Asimismo, estos experimentos demostraron que las distintas sensaciones táctiles (presión, flutter y vibración) surgen a partir de la actividad neuronal en distintas vías fisiológicas.

Recientemente en el sistema visual, Newsome y colaboradores (1982, 1992) estudiaron la actividad neuronal en la corteza visual extra-estriada, que está relacionada con la percepción de movimiento en el campo visual. Ellos establecieron que la discriminación de la dirección de señales de movimiento podía ser explicada mediante la información presente en dos poblaciones neuronales sintonizadas a movimientos en direcciones opuestas. El resultado más impresionante de estas investigaciones fue el gran parecido entre las curvas de desempeño psicofísico (porcentaje de respuestas correctas en función de la intensidad de movimiento) y las curvas de desempeño obtenidas de la actividad de neuronas únicas. Asimismo, en el sistema somatosensorial, Romo y colaboradores demostraron que la capacidad de los monos de discriminar la frecuencia de vibración de dos estímulos presentados de manera secuencial, se sustenta en los cambios en la tasa de disparo de neuronas sensoriales en el área S1 (Hernández *et*

al, 2000, Salinas *et al*, 2000). Estos experimentos en el sistema visual y somatosensorial fueron los primeros en probar, mediante el registro simultáneo de la actividad neuronal y la conducta, que reglas simples de decisión aplicadas a grupos de neuronas especializadas podían explicar los umbrales de detección de movimiento.

II.5.1. Codificación de la amplitud y la frecuencia de un estímulo de vibración

Estudiando las respuestas de las aferentes cutáneas a estímulos de vibración de diferente amplitud y frecuencia, Johnson (1974) descubrió que los incrementos en amplitud resultan en el reclutamiento de un número mayor de fibras mecanosensitivas. De esta manera, a nivel periférico, la intensidad del estímulo se codifica mediante el número de fibras aferentes que el estímulo es capaz de activar. Johnson también propuso que la frecuencia del estímulo se codifica mediante la estructura temporal de las descargas en las aferentes primarias. Debido a que las aferentes cutáneas generan potenciales de acción de manera sincronizada con la fase del estímulo senoidal, la frecuencia del estímulo se podría estimar midiendo los intervalos de tiempo entre una potencial de acción y el siguiente.

A nivel cortical, sin embargo, no existe consenso entre los investigadores sobre los mecanismos que codifican la frecuencia y la amplitud de un estímulo de vibración. Por un lado, las investigaciones pioneras de Mountcastle (1969) mostraron que la neuronas del área S1 disparan en fase con estímulo de vibración y que esto le permitiría a la corteza estimar la frecuencia del estímulo a partir de la estructura temporal de las respuestas. Por otro lado, Romo y colaboradores han mostrado que también los cambios en la tasa de disparo señalan con gran certeza la frecuencia del estímulo (Hernández *et al*, 2000).

En cuanto a la codificación cortical de la amplitud, Whitsel y colaboradores (2005), usando métodos de registro ópticos basados en la reflectancia de la corteza, demostraron que los incrementos en la amplitud de un estímulo vibratorio se reflejan en incrementos en la tasa de disparo de las neuronas de S1 el área de la corteza. Por otro lado, sin embargo, estudios en el sistema somatosensorial de las ratas han mostrado que, desde el punto de vista de la tasa de disparo, los cambios en la amplitud del estímulo pueden confundirse con cambios en la frecuencia (Arabzadeh *et al*, 2004). Por esta razón, se ha propuesto que para desambiguar cambios en la frecuencia y en la amplitud, tanto la tasa de disparo como la estructura temporal de las respuestas son necesarias (Arabzadeh *et al*, 2006).

II.52. Atención, toma de decisiones y percepción sensorial

Además de identificar los sustratos neuronales del desempeño de los sujetos en tareas sensoriales, las tareas de detección han sido usadas recientemente para estudiar mecanismos de atención, toma de decisiones, así como transformaciones sensorio-motrices.

Registros extracelulares de potenciales de acción en monos entrenados en una tarea de detección revelaron que la tasa de disparo en neuronas de la corteza somatosensorial primaria (S1) son difícilmente afectadas por la atención. Hyvärinen y colaboradores (1980) encontraron que solo 16% de las neuronas de S1 cambiaron su tasa de disparo dependiendo si los monos ponían o no atención a un estímulo de vibración. Otros estudios en los cuales los monos tenían que alternar entre una tarea de detección visual y una tarea de discriminación somática, encontraron que el porcentaje de neuronas moduladas por la atención fue de 50% en S1, y de 80% en la corteza somatosensorial secundaria (S2) (Hsiao *et al*, 1993). Cuando los monos ponían atención a la tarea de discriminación somática todas las neuronas de S1 afectadas por la atención incrementaron su tasa de disparo. En S2, 52% de las neuronas afectadas incrementaron su tasa de disparo pero, de manera interesante, un 28% de ellas redujo su tasa de disparo. La reducción en la tasa de disparo de neuronas en áreas sensoriales se ha propuesto como un mecanismo de reducción de ruido controlado por la atención. En resumen, estos resultados muestran que la atención puede incrementar la ganancia de las señales sensoriales en el sistema somático y que esto mejora la capacidad de detectar los estímulos (Post y Chapman, 1991; resultados similares se han encontrado en sistema visual, Yeshurun y Carrasco, 1998).

Muchas tareas psicofísicas han sido diseñadas para estudiar los procesos de decisión en la corteza cerebral. Todas ellas comparten una característica común: el uso de estímulos ambiguos, cercanos al umbral de percepción. Cuando los animales toman decisiones a partir de información sensorial ambigua, presentaciones repetidas del mismo estímulo pueden generar respuestas conductuales diferentes. Ejemplos de estas tareas son las de discriminación de movimiento (Newsome *et al*, 1989; Gold y Shadlen, 2000), categorización de la velocidad de un estímulo táctil en movimiento (Romo *et al*, 1993, 1996; Merchant *et al*, 1997), y la discriminación de frecuencias de vibración (Romo y Salinas, 1999, 2003; Brody *et al*, 2002). Estos estudios han revelado que la actividad neuronal asociada con la decisión está fuertemente ligada a la actividad relacionada con la ejecución de un plan motor (Romo y Salinas, 2000; Parker y Newsome, 1998). El trabajo en los sistemas somatosensorial y visual ha revelado que cuando los animales ejecutan tareas que involucran decisiones, las señales neuronales de las cortezas sensoriales (Romo *et al*, 2002,

Thiele *et al*, 2000), de asociación (Hernández *et al*, 2002) y motoras (Salinas y Romo, 1998; Thompson y Schall, 2000), son una mezcla de procesos sensoriales, de decisión y motores. Estudios recientes sugieren que aunque estas señales están espacialmente mezcladas, quizá sea posible separarlas en el tiempo (Hernández *et al*, 2002; Lamme *et al*, 2000).

Al usar de estímulos de intensidad umbral, que pueden producir diferentes respuestas conductuales a un mismo estímulo, las tareas de detección son adecuadas para estudiar los procesos de decisión. Además, al permitir respuestas del tipo “no sentí el estímulo”, las tareas de detección también permiten estudiar la actividad neuronal relacionada con la presencia o ausencia de un estímulo sensorial, es decir, la actividad relacionada con la percepción sensorial (Thompson y Schall, 1999).

II.5.3. Diferencias en la actividad neuronal asociadas a las respuestas Si-No de los sujetos en la tarea de detección

Hemos visto que un estímulo de amplitud umbral puede ser detectado o no por el observador. De esta manera, una parte clave de los experimentos de detección es encontrar la actividad neuronal que explique esta diferencia. Los experimentos de detección han encontrado que la única diferencia en la actividad cortical relacionada con la capacidad de detectar o de perderse un evento sensorial es la amplitud de la respuesta cortical a la presentación del estímulo. Cuando los sujetos perciben un estímulo, la frecuencia de disparo de las neuronas corticales es ligeramente mayor comparada con la frecuencia de disparo que se observa cuando los sujetos fallan al detectar la presentación del estímulo. A primera vista, esto no parece un resultado sorprendente. Sin embargo, esta pequeña diferencia es importante ya que se ha encontrado consistentemente en cada área cortical que ha sido explorada usando la tarea de detección. Este descubrimiento está bien descrito en el sistema visual.

Usando una tarea de detección de patrones visuales y registrando la actividad cortical mediante fMRI, Ress y colaboradores (2000) encontraron que la intensidad de la actividad neuronal en las cortezas visuales primarias (V1, V2 y V3) predecía con gran precisión el desempeño de sujetos humanos en la tarea de detección. De manera similar, en monos se ha mostrado que la frecuencia de disparo de neuronas del área temporal medial está relacionada con el desempeño en una tarea de detección de rejillas en movimiento (Thiele *et al*, 2000).

Por otro lado, Thompson y Schall (2000) estudiaron respuestas visuales de neuronas en el área FEF, implicada en el control de los movimientos oculares. Usando una tarea de enmascaramiento, en donde los monos tenían que indicar la posición de un estímulo visual presentado brevemente (y después enmascarado mediante la superposición de con otro estímulo), ellos encontraron que pequeñas diferencias en la tasa de disparo en respuesta al estímulo podía predecir acertadamente si los sujetos detectarían el estímulo o no.

De esta manera, podemos ver que la correlación entre la frecuencia de disparo de las neuronas y la capacidad de detección de los sujetos se ha encontrado en la corteza visual primaria, en las cortezas visuales extra-estriadas y en las cortezas de asociación y motoras. Si este resultado se corroborase en otros sistemas sensoriales, podría significar que el correlato de la percepción sensorial no está localizado en una sola área, sino que se encuentra distribuido a través de muchas áreas corticales (Lamme *et al*, 2000). Sin embargo, los estudios que han planteado esta hipótesis son pocos y sus resultados no han sido contundentes.

II.6. Código neuronal

¿Cuál es la señal neuronal que usa el cerebro para representar los estímulos sensoriales y las decisiones que surgen de ellos? Revisando diferentes estudios sobre la codificación sensorial y la toma de decisiones podemos ver que no existe consenso entre los investigadores sobre la naturaleza de la señal que transmite la información a través de las áreas corticales. En los estudios de fMRI, por ejemplo, se registra la actividad conjunta de grandes poblaciones de neuronas. Las señales de fMRI pueden promediar la actividad de decenas de centímetros cúbicos, comúnmente abarcando estructuras corticales enteras. Esta actividad refleja principalmente la entradas sinápticas y el procesamiento intra-cortical que ocurre en un área determinada (Logotetis *et al* 2000; Ress *et al*, 2000). Por otro lado, en los estudios de la corteza visual extra-estriada se ha propuesto que la señal relevante para la detección de un patrón de líneas blancas y negras en movimiento, es la tasa de disparo de poblaciones neuronales selectivas a direcciones de movimiento opuestas (Thiele *et al*, 2000). En los estudios del área FEF de la corteza frontal se ha propuesto que la señal relevante parece ser la tasa de disparo de neuronas individuales.

En el sistema somatosensorial, se han propuesto dos códigos neuronales que podrían explicar las capacidades de detección y de discriminación en monos y humanos. Además del código de periodicidad propuesto por Mountcastle, estudios recientes de Romo y colaboradores (Luna *et al*, 2005; Salinas *et al*, 2000; Hernández *et al*, 2000) han mostrado que también la tasa de disparo de

neuronas de S1 podría explicar los umbrales de discriminación de frecuencias de estímulos vibrotáctiles. Por otro lado, para explicar la percepción de las distintas frecuencias de vibración, desde una indentación sostenida hasta vibraciones de 200 Hz se ha propuesto que el sistema somatosensorial funciona mediante un código llamado “labeled line” en el cual la información de las distintas frecuencias viaja hacia la corteza por vías separadas. Concretamente, la presión generada por una indentación sostenida de la piel estaría señalada por la actividad en las fibras aferentes asociadas a los receptores de Merkel, las frecuencias de vibración entre 10 y 50 Hz se transmitirían mediante las fibras asociadas a los receptores de Meissner, y las frecuencias entre 50 y 200 Hz se transmitirían mediante las aferentes asociadas a los corpúsculos de Paccini.

En el sistema auditivo, por otro lado, se ha encontrado que el disparo sincrónico puede codificar características del estímulo que no se representan adecuadamente mediante un código de tasa de disparo (deCharms y Merzenich, 1996). En cambio, para la detección de olores se ha propuesto un código poblacional en el cual la presencia de un olor estaría señalada por la distribución espacial de las respuestas neuronales en el bulbo olfatorio (Firestein, 2001). Recientemente se ha propuesto que el principio de organización y funcionamiento de la corteza lo constituyen ensamblajes de neuronas que disparan en secuencias temporales y espaciales repetitivas (para una revisión ver Yuste *et al* 2005).

Las diferentes propuestas sobre el código neuronal que utiliza la corteza para transmitir información revelan que no existe una interpretación unificada de la función cortical y que las estrategias de codificación de las neuronas sensoriales no se comprenden totalmente (deCharms, 1998; deCharms y Zador, 2000).

II.6.1. El papel del ruido en la detección sensorial

Presentaciones repetidas de un mismo estímulo producen respuestas neuronales que no son idénticas. La naturaleza estocástica (impredecible) de estas variaciones ha llevado a la conclusión de que el procesamiento del sistema nervioso se lleva a cabo de manera ruidosa. Tradicionalmente se ha pensado que la variabilidad de la respuesta de las neuronas es deletérea para el procesamiento de la información y el desempeño conductual de los organismos. Estos autores han propuesto que parte de la variabilidad impredecible (ruido) de las respuestas neuronales podría mitigarse promediando la actividad de poblaciones de neuronas, pero que la mejoría de la tasa señal/ruido tiene un límite impuesto por los valores de correlación entre las neuronas (Shadlen y Newsome, 1998). Tanto la teoría de detección de señales como la teoría de

la información (Green y Swets, 1966; Borst y Theunissen, 1999) han evaluado cuantitativamente el grado en que la variabilidad de las señales sensoriales disminuye el desempeño de los sistemas de decisión en tareas de detección y discriminación. Sin embargo, debemos aclarar que éstas técnicas de evaluación de la información se pueden utilizar sólo cuando la naturaleza de la información que se transmite es conocida. Por ejemplo, si el cerebro debe decodificar los estímulos a partir del número de espigas que emiten las neuronas sensoriales, la precisión de la decodificación estará inversamente relacionada con la variabilidad de la tasa de disparo. Sin embargo, esta conclusión es correcta solamente si asumimos que el número de espigas es la señal sensorial relevante. Si los supuestos sobre la señal relevante fallaran, las predicciones sobre la capacidad del sistema para detectar e identificar el estímulo serán también erróneas.

Evidencia a favor de esta visión proviene de un proceso llamado resonancia estocástica. Este proceso describe sistemas no-lineales en los cuales variaciones azarosas en las señales de entrada pueden mejorar la transmisión de información (Wiesenfeld y Moss, 1995; Collins *et al*, 1995; Douglass *et al*, 1993; Collins, 1999; Russell *et al*, 1999).

Por ejemplo, en el campo de la percepción humana, existe evidencia experimental que muestra que la adición de ruido a las señales sensoriales mejora la detección de estímulos táctiles débiles (Collins *et al*, 1996).

Por otro lado, estimaciones de las curvas de sintonización de los mecanorreceptores de la piel de ratas han revelado que la presencia de ruido puede incrementar el intervalo de frecuencias a las cuales responden las fibras SA y QA (Ivey *et al*, 1998). Este es un resultado particularmente sorprendente si recordamos que casi todas las propiedades de las neuronas sensoriales han sido estudiadas usando estímulos periódicos en ausencia de ruido (una excepción a esta aproximación es la técnica de “correlación inversa” en la cual el experimentador reconstruye el estímulo que mejor activa las neuronas a partir de respuestas a estímulos ruidosos; deCharms *et al*, 1998, Rieke *et al*, 1997).

Además de la varianza en las señales de entrada, existen también fuentes endógenas de ruido que podrían ayudar a mejorar la detección de señales sensoriales débiles. Registros intracelulares en neuronas CA1 de rebanadas de hipocampo de rata han revelado que la actividad sináptica azarosa puede mejorar el cociente señal/ruido de la señal de salida (Stacey y Durand, 2001).

Si estos resultados se comprueban, la idea del ruido como un factor deletéreo e indeseable en el procesamiento de la información debe ser reconsiderada. Dado que no existe consenso sobre la naturaleza de la señal que transmite la información en el cerebro, es recomendable evitar la clasificación prematura de la actividad neuronal en las categorías de señal o ruido.

II.6.2. Importancia de la retroalimentación

Existe evidencia en el sistema visual que sugiere que la retroalimentación de información desde áreas superiores en la jerarquía de procesamiento hacia áreas inferiores, es necesaria para que los sujetos perciban un estímulo. Por ejemplo Pascual-Leone y Walsh (2001) produjeron percepciones de manchas coloreadas en movimiento (fosfenos) mediante la estimulación magnética transcraneal (TMS) del área visual V5. Después aplicaron un pulso de interferencia en el área V1 a diferentes tiempos después del pulso en V5. Los resultados muestran que el pulso de interferencia aplicado entre 5 y 45 ms después del pulso en V5 evita la percepción de los fosfenos móviles. Estos resultados indican que la retroalimentación de áreas corticales superiores hacia áreas corticales inferiores es necesaria para la percepción. Estos resultados sugieren que además flujo de información desde las áreas sensoriales primarias hacia etapas centrales de procesamiento (bottom-up), la retroalimentación de la actividad de las áreas superiores hacia las áreas sensoriales (top-down) juega un papel importante en la percepción.

Debido a la importancia de los flujos recurrentes de información entre áreas superiores e inferiores y al hecho de que la actividad neuronal correlacionada con el desempeño de los sujetos se haya encontrado en muchas áreas corticales, es posible que los correlatos de la percepción sensorial no estén localizados en ningún área en particular, sino que estén conformados por patrones dinámicos de actividad a través de distintas áreas corticales.

II.7. Consideraciones

El uso de estímulos con amplitudes cercanas al umbral hace que la tarea de detección sea adecuada para estudiar no solo el procesamiento sensorial sino también los mecanismos relacionados con la toma de decisiones.

Para comprender cabalmente la actividad neuronal que sustenta la capacidad de detección de señales sensoriales, se deben considerar tres factores importantes:

- 1) Se debe evaluar la factibilidad de numerosos códigos neuronales. Debido que muchos patrones de actividad pueden ser obtenidos de la corteza, la relevancia funcional de cada uno debe ser estimada mediante la correlación con el comportamiento en cada ensayo de la tarea de detección.
- 2) La evidencia creciente de comportamientos del tipo de la resonancia estocástica en el sistema nervioso periférico y central planea la necesidad de reconsiderar los supuestos de la SDT sobre el papel del ruido en los procesos de decisión (Gong *et al*, 2002).
- 3) Dos líneas de evidencia sugieren que la detección sensorial y la percepción podrían ser explicadas por patrones distribuidos de actividad. Primero, actividad correlacionada con la detección de un estímulo sensorial visual se ha encontrado muchas cortezas sensoriales, de asociación y motoras. Segundo, información de retroalimentación de áreas superiores hacia áreas inferiores es un requisito para que ocurra la percepción de un estímulo visual. Estos dos resultados proponen en estudio de patrones de actividad reverberantes a través de muchas áreas corticales que podría constituir el código distribuido de la percepción.

III. OBJETIVOS

- 1.- Registrar los potenciales de acción extracelulares de neuronas en distintas áreas de la corteza de dos monos rhesus mientras éstos realizan una tarea de detección en la que tienen que reportar la ausencia o presencia de un estímulo de vibración.
- 2.- En cada área cortical, cuantificar la proporción de respuestas conductuales que se puede predecir a partir de la actividad de las neuronas.
- 3.- Comparar la correlación entre la actividad neuronal y la conducta que se observa en las distintas zonas de la corteza.
- 4.- Activar artificialmente diferentes grupos de neuronas mediante la microstimulación para probar la relación causal entre la activación de las neuronas y la percepción de los estímulos.

IV. MÉTODOS Y RESULTADOS

Artículos:

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

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

nature neuroscience

Neuronal correlates of subjective sensory experience

Victor de Lafuente & Ranulfo Romo

Reprinted from nature neuroscience, volume 8, number 12, december 2005



Neuronal correlates of subjective sensory experience

Victor de Lafuente & Ranulfo Romo

When a near-threshold stimulus is presented, a sensory percept may or may not be produced. The unpredictable outcome of such perceptual judgment is believed to be determined by the activity of neurons in early sensory cortex. We analyzed the responses of neurons in primary somatosensory cortex, recorded while monkeys judged the presence or absence of threshold stimuli. We found that these responses did not covary with the monkeys' perceptual reports. In contrast, the activity of frontal lobe neurons did covary with trial-by-trial judgments. Further control and microstimulation experiments indicated that frontal lobe neurons are closely related to the monkeys' subjective experiences during sensory detection.

A fundamental goal of neuroscience is to understand how sensory experiences arise from activity in the brain. The detection of sensory stimuli is among the simplest perceptual experiences and is a prerequisite for any further sensory processing. Studies on the neuronal correlates of sensory detection showed that, in the case of vibrotactile stimuli, the responses of neurons in primary somatosensory cortex (S1) account for the measured psychophysical accuracy¹. However, imaging and physiological studies show that, in addition to sensory cortices, areas of the frontal lobe are also active during sensory detection and discrimination^{2–5}. This evidence raises an important question: what are the specific functional roles of primary sensory cortices and association areas of the frontal lobe in perception?

We addressed this question by recording from single neurons in S1 and medial premotor cortex (MPC; neurons from this frontal lobe area are involved in decision processes during somatosensory discrimination)³, while trained monkeys reported the presence or absence of a mechanical vibration of varying amplitude applied to the skin of one fingertip. Here we report that the activity of S1 neurons covaried with stimulus strength, but not with the animals' perceptual reports. In contrast, the activity of MPC neurons did not covary with stimulus strength, but did covary with the animals' perceptual reports. We wondered whether, in addition to these neuronal correlates associated with the animals' perceptual reports, the animals could also perform the detection task if their MPC neurons were activated (artificially) with electrical microstimulation, instead of with the mechanical vibrations delivered to one fingertip. This would provide unequivocal proof that the activity of MPC neurons is directly involved with a specific cognitive function. Psychophysical performance with artificial stimuli was almost identical to that measured with the mechanical stimuli delivered to the fingertips. These results suggest that perceptual judgments arise in the activity of frontal lobe neurons but not in sensory cortices.

RESULTS

Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to perform a detection task (Methods). In each trial, the animal had to report whether the tip

of a mechanical stimulator vibrated or not (Fig. 1a). Stimuli were sinusoidal, had a fixed frequency of 20 Hz and were delivered to the glabrous skin of one fingertip; crucially, they varied in amplitude across trials. Stimulus-present trials were interleaved with an equal number of stimulus-absent trials in which no mechanical vibrations were delivered (Fig. 1a). Depending on the monkeys' responses, trials could be classified into four types: hits and misses in the stimulus-present condition, and correct rejections and false alarms in the stimulus-absent condition (Fig. 1b). Stimulus detection thresholds were calculated from the behavioral responses (Fig. 1c).

S1 responses during vibrotactile detection

First, we simultaneously characterized the activity of S1 neurons and the monkeys' psychophysical performance by recording the extracellular spike potentials of single S1 units while the monkeys performed the vibrotactile detection task (Methods). Thus we obtained each monkey's psychometric curve and the spike trains of an S1 neuron in the same trials (Figs. 1c and 2a). The firing rate of this neuron varied smoothly as a function of stimulus amplitude, and no clear modulations in its firing rate could be appreciated during the stimulus-absent trials.

To test whether the responses of S1 neurons accounted for the monkeys' psychophysical performance, we calculated neurometric detection curves and compared them with the psychometric curves (Fig. 2b–d). The proportion of 'yes' responses for neurometric curves was defined, for a given amplitude, as the proportion of trials in which the neuron's firing rate reached or exceeded a criterion value^{6,7} (Methods). For each neuron, this criterion was chosen to maximize the number of correct responses (Fig. 2b). The shape of the mean neurometric curve resulting from the activity of the S1 neurons ($n = 59$) showed close correspondence with the shape of the mean psychometric curve (Fig. 2c). Pairwise comparisons of detection thresholds, obtained from logistic fits to the simultaneously obtained neurometric and psychometric data, showed that the detection thresholds of individual S1 neurons were not significantly different from the animals' psychophysical thresholds (Fig. 2d; Wilcoxon signed rank

suggesting that although the artificial stimulus did not originate in S1, it was still interpreted as sensory evidence. We do not know whether microstimulation in MPC evoked the same somatosensory sensation as that evoked by natural stimuli, but it produced the same behavioral reactions. Another possibility is that microstimulation of MPC does not produce any somatic sensation but, instead, activates a task rule such as 'a stimulus is present'. In this manner, varying the microstimulation strength could vary the probability of engaging a population of MPC neurons associated with this rule and, therefore, produce a psychometric detection curve similar to that produced by varying the mechanical stimulus strength.

The contribution of different cortical areas to perceptual processing has also been investigated using binocular rivalry and other protocols in which a fixed but ambiguous visual stimulus gives rise to multiple, alternating percepts; that is, the same sensory input is consistent with multiple perceptual interpretations^{28,29}. These studies agree with the present data in that high-order cortices show much stronger correlations with behavioral (perceptual) reports than do primary sensory areas.

METHODS

Detection task. Stimuli were delivered to the skin of the distal segment of one digit of the restrained hand, via a computer-controlled stimulator (BME Systems; 2-mm round tip). Initial probe indentation was 500 μm . Vibrotactile stimuli consisted of trains of 20 Hz mechanical sinusoids with amplitudes of 2.3–34.6 μm (Fig. 1). These were interleaved with an equal number of trials where no mechanical vibrations were delivered to the skin (amplitude = 0). Animals pressed one of two buttons to indicate stimulus-present (left button) or stimulus-absent (right button). They were rewarded with a drop of liquid for correct responses. Performance was quantified through psychometric techniques¹. Animals were handled according to institutional standards of the US National Institutes of Health and the Society for Neuroscience.

Recording sessions and sites. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent, movable microelectrodes^{3,4} (2–3 M Ω) inserted into S1 and MPC. Recordings in S1 were made in areas 3b and 1, contralateral to the stimulated hand and ipsilateral to the responding hand and arm (two monkeys). Initially, we recorded S1 neurons with cutaneous receptive fields with quickly adapting or slowly adapting properties, but we found that the neurons with slowly adapting properties showed weak modulation in their firing rate during the stimuli (data not shown). We therefore focused on the quickly adapting neurons. Recordings in MPC (pre-supplementary motor area)^{3,27} were made in both hemispheres. Electrodes were advanced into the MPC to find neurons that responded during the task. MPC neurons preferentially responded during the stimulus and delay periods of the task. Recording sites in S1 and MPC changed from session to session. The locations of the electrode penetrations in S1 and MPC were confirmed with standard histological techniques.

Data analysis. We analyzed the responses of 59 S1 neurons (area 3b: $n = 28$; area 1: $n = 31$). All the S1 neurons had small cutaneous receptive fields located in the distal segment of one digit (distal segments of fingertips 2, 3 or 4) and had quickly adapting properties. Stimuli were delivered to the center of the neuron's cutaneous receptive field while the monkeys executed the detection task (Fig. 2a). A total of 127 responsive neurons were recorded in the MPC of both hemispheres during the detection task. These neurons were sorted in two groups according to their response dynamics: one that had transient responses lasting up to 1 s after stimulus offset ($n = 40$), and another that showed persistent activity starting during the stimulus onset and continuing throughout the full delay period until "probe up" (PU) triggered the hand and arm movement ($n = 87$). For analysis, we used 50 of the 87 neurons that had sustained activity (because recordings were stable for these 50); during the detection task, we collected 10 repetitions per stimulus amplitude and 90 repetitions of the stimulus-absent trials (Fig. 3a). The neurons that had

transient responses ($n = 40$) also had bimodal activity and generally behaved similarly, albeit for a limited time (data not shown).

To calculate response distributions and the neurometric detection curves of S1 neurons (Fig. 2b–d), on each trial we obtained the maximum firing rate in a 500-ms window that was displaced every 1 ms in the period between 1.5 s before and 3.5 s after stimulus onset (the same period was used for stimulus-absent trials). Neurometric curves were calculated as the proportion of trials in which the maximum firing rate reached or surpassed a criterion level. For each neuron, this criterion was chosen to maximize the number of hits and correct rejections (that is, correct trials). From logistic fits, we calculated psychometric and neurometric detection thresholds as the probability that the proportion of 'yes' responses would be 0.5.

For 59 S1 neurons and 50 MPC neurons, we calculated the firing rate as a function of time, using a 200-ms window displaced every 50 ms (Figs. 2e and 3d). Normalized activity was calculated by subtracting the mean activity and dividing by the standard deviation of the activity from a 200-ms window of the pre-stimulus period. (The same results were obtained using the raw data.) Normalized activity shown in Figure 2e was based on 370 hits and 370 misses (left panels) and 620 false alarms and 620 correct rejections (right panels), collected during the study of the 59 S1 neurons. Normalized activity shown in Figure 3d was based on 312 hits and 312 misses (left panels) and 494 false alarms and 494 correct rejections (right panels), collected during the study of the 50 MPC neurons. We used trials with 12.6, 9.0 and 6.4 μm stimulus amplitude. Choice probability index was calculated using methods from signal detection theory^{4,6,17}. This quantity measures the overlap between two response distributions: in this case, between hits and misses and between correct rejections and false-alarm trials. Dashed lines in Figures 2e and 3d indicate $P = 0.01$ significance limits, bootstrap technique³⁰. To determine the differences between hit and miss responses and between correct rejection and false alarm responses, we used the two-tailed t -test on the distributions of the number of spikes found in a 500 ms window during the stimulus period for S1 neurons, and during a 500 ms window starting 250 ms after stimulus onset for MPC neurons.

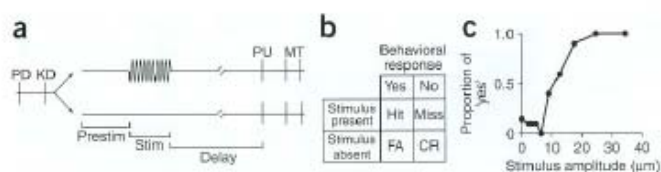
To estimate the amount of correlated noise activity across S1 neurons, the Pearson's correlation coefficient was calculated for each pair of simultaneously recorded S1 neurons ($n = 51$)⁹. We first standardized the firing rates of the two neurons by subtracting the mean and dividing by the standard deviation across the ten stimulus repetitions. Trials were sorted by stimulus amplitude. For each pair of neurons, we obtained a correlation coefficient as function of stimulus amplitude. The mean correlation coefficient, across the 51 pairs of neurons and across stimulus amplitude classes, was 0.16 ± 02 (mean \pm s.e.m.). We found no relation between correlation coefficient and stimulus amplitude or trial type (hit, miss, correct rejection or false alarm).

Trials in the control light task proceeded exactly as described in Fig. 1a, except that at the probe down, the correct target button was illuminated (Fig. 4b,c). Vibrotactile stimuli were delivered while the light was kept on; then the probe was lifted off from the skin (PU) and the light was turned off. The monkey was rewarded for pressing the previously illuminated button. Hand and arm movements were identical to those in the somatosensory detection task but were cued by visual stimuli. Under this condition, the choice probability indices (Fig. 4c) and burst proportion (Fig. 4d) were calculated by comparing response distributions for left versus right button presses.

To estimate the proportion of bursts as a function of stimulus amplitude (Fig. 4f), we used a Poisson spike analysis³¹ that determined whether or not a burst occurred on each trial. First, we counted the spikes across the whole trial and divided them by the trial duration to obtain the mean trial firing rate. Second, we counted the number of spikes in a 500-ms window, beginning 250 ms after stimulus onset. Finally, using the Poisson cumulative density function, we estimated the probability of obtaining a firing rate equal or larger than that observed in the 500-ms response window³¹, given the mean firing rate across the whole trial. We considered that a burst occurred in a given trial if this probability was less than 0.05.

Microstimulation. A computer-controlled pulse generator (Coulbourn), in series with an optical stimulus isolation unit, produced biphasic current pulses with the cathodal phase leading. Each phase lasted 0.2 ms, with 0.05 ms

Figure 1 Detection task. (a) Trials began when the stimulator probe indented the skin of one fingertip of the right, restrained hand (probe down, PD). The monkey then placed its left, free hand on an immovable key (key down, KD). On half of the randomly selected trials, after a variable pre-stimulus period ("Prestim", 1.5 s to 3.5 s), a vibratory stimulus ("Stim", 20 Hz, 0.5 s) was presented. Then, after a fixed delay period ("Delay", 3 s), the stimulator probe moved up (probe up, PU), indicating to the monkey that it could make the response movement (MT) to one of the two buttons. The button pressed indicated whether or not the monkey felt the stimulus (henceforth referred to as 'yes' and 'no' responses, respectively). (b) Depending on whether the stimulus was present or absent and on the behavioral response, the trial outcome was classified as a hit, miss, false alarm or correct rejection. Trials were pseudo-randomly chosen; 90 trials were stimulus-absent (amplitude = 0), and 90 trials were stimulus-present with varying amplitudes (9 amplitudes with 10 repetitions each). (c) Classical psychometric detection curve obtained by plotting the proportion of yes responses as a function of stimulus amplitude.



test⁸, $P = 0.15$) and that the two threshold measures highly covaried (Pearson's correlation coefficient⁹, $r = 0.6$, t -test: $P < 0.01$).

S1 responses do not covary with perceptual reports

We then studied whether the activity of S1 neurons covaried with the perceptual 'yes' or 'no' judgments that the monkeys made on a trial-by-trial basis. To test this, we compared the mean normalized activity during hit and miss trials for the near-threshold stimulus, as well as the corresponding activity during correct reject and false-alarm trials in the stimulus-absent condition (Methods). We found no significant differences in the activity of S1 neurons between hits and misses (Fig. 2e, upper left panel; t -test: $P = 0.47$), nor between correct rejections and false alarms (Fig. 2e, upper right panel; t -test: $P = 0.59$). This indicated that the activity of individual S1 neurons did not predict the monkeys' behavior. To further quantify this, we calculated a choice probability index, which estimates the probability with which the behavioral outcome can be predicted from the neuronal responses^{3,4,10}. The results indicated that there were no significant differences between hits and misses or between correct rejections and false-alarm trials (Fig. 2e,f).

The low choice probability values are consistent with a detection model in which the activity of S1 serves as input to an additional

processing stage(s) to determine whether a stimulus has occurred or not. According to this hypothesis, correlation between S1 activity and the final decision about the stimulus presence or absence is highly dependent on the amount of correlated noise among sensory neurons¹¹. We found that the mean \pm s.e.m. noise correlation coefficient across pairs of S1 neurons was 0.16 ± 0.02 ($n = 51$; see Methods). This amount of correlated noise is similar to those reported in previous studies^{12–14}, and is also consistent with the near-chance choice probability values reported here. These results further support a detection model in which, to judge the stimulus presence or absence, a central area(s) with internal fluctuations must track the activity in S1.

MPC responses covary with perceptual reports

To test whether the neuronal correlates of the perceptual decisions associated with detection might reside outside S1, we recorded the responses of neurons in the MPC (Fig. 3a), a frontal cortical area known to be involved in the evaluation of sensory information and in decision-making processes³. We found that, in contrast to the graded dependence on stimulus amplitude observed in S1, MPC neurons responded in an all-or-none manner that was only weakly modulated by the stimulus amplitude (Fig. 3b,c) but that closely correlated with yes and no behavioral responses (Fig. 3b). The mean normalized activity across the 50 MPC neurons was strong and sustained and, with near-threshold stimuli, it was clearly different for hit and miss trials (Fig. 3d, upper left panel, t -test: $P < 0.001$; and Fig. 3e).

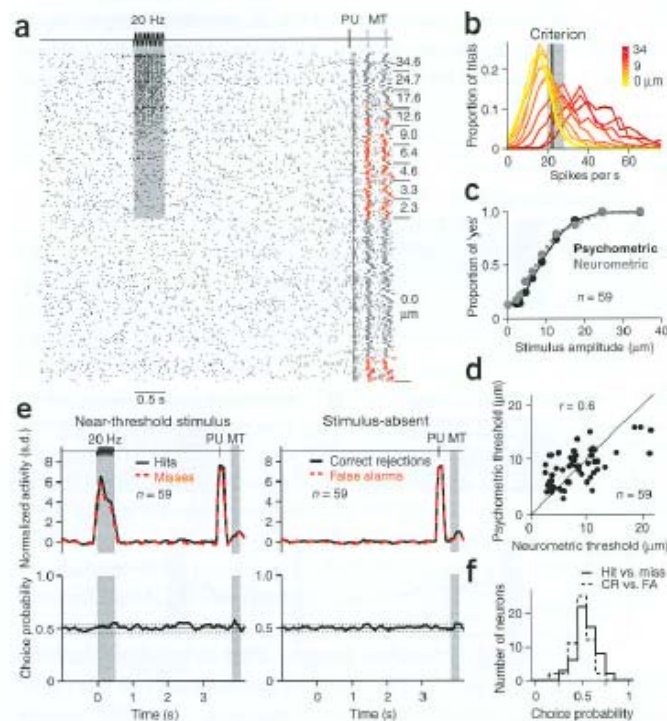
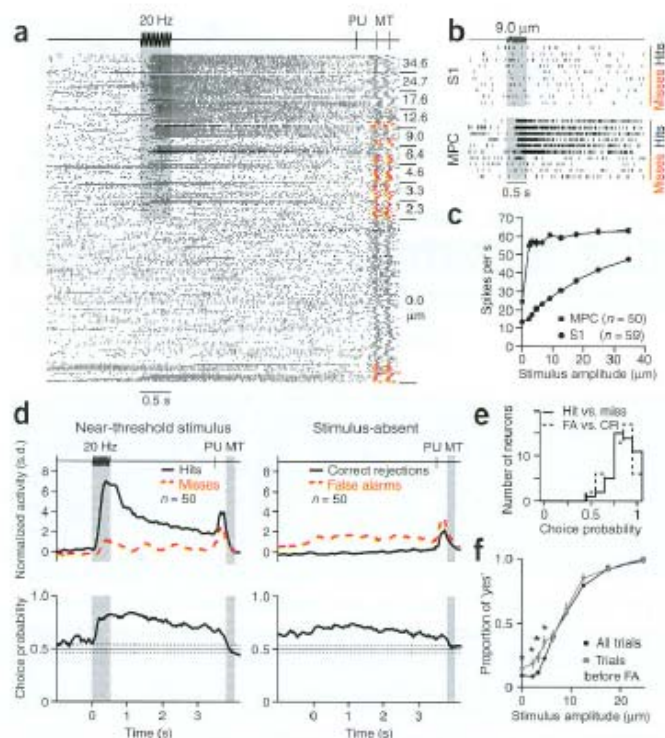


Figure 2 Activity of S1 neurons during the detection task. (a) Raster plot of the activity of an S1 neuron during the detection task. Each dot marks the time of spike occurrence, and each row is a trial. Trials are arranged by stimulus amplitude, shown at right. Red markers at the end of the trial denote misses in stimulus-present trials and false alarms in stimulus-absent trials. Gray box marks the time of stimulus presentation. (b) Activity distributions of the 59 neurons recorded in S1, grouped by stimulus amplitude (see calibration bar). Black vertical line marks the median criterion value (22 spikes per s) used to produce the neurometric proportion of yes responses for each neuron. Gray box indicates inter-quartile range. (c) Mean psychometric and neurometric detection curves (590 trials for each stimulus amplitude data point; 5310 trials for zero-amplitude data point). (d) Comparison of psychometric and neurometric detection thresholds, obtained from logistic fits (data not shown) to the proportion of yes responses for the neuronal and behavioral data obtained simultaneously. Diagonal marks the identity line; correlation coefficient, $r = 0.6$. (e) Comparison of normalized neuronal population activity (s.d., standard deviation) during hits and misses for near-threshold stimuli, and during correct rejections and false alarms in stimulus-absent trials. Lower panels show the choice probability index as a function of time. Dotted lines mark significance levels (Methods). (f) Distributions of indices across the population of S1 neurons, calculated between the activity of hit versus miss trials (mean \pm s.e.m.: 0.54 ± 0.02) and correct rejection versus false alarm trials (mean \pm s.e.m. = 0.50 ± 0.02 s.e.). n , number of neurons; CR, correct rejection; FA, false alarm.



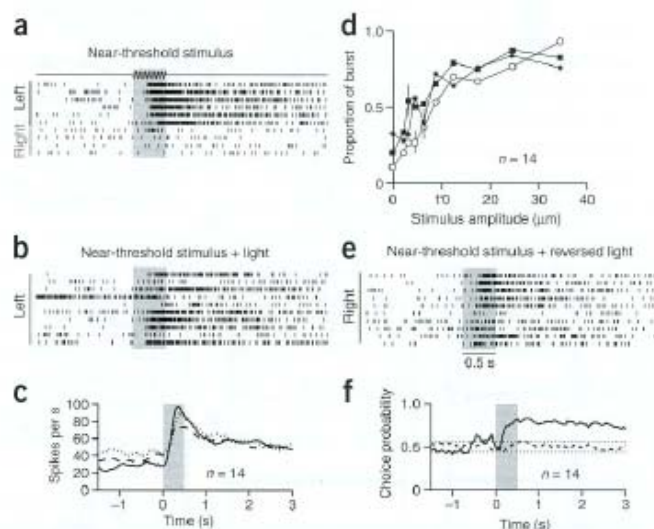
Moreover, almost 70% of the false alarm trials were predicted from increases in neuronal activity in stimulus-absent trials (Fig. 3d, upper right panel, *t*-test: $P < 0.001$; and Fig. 3e). We also found that the MPC activity preceding stimulus onset was higher during hits than during misses (Fig. 3d, upper left panel). These early increases in activity predicted detection success significantly above chance (Fig. 3d). Although we do not know the role of this increased pre-stimulus activity, we speculate that it might be associated with trial history during a run. To investigate this conjecture, we analyzed the behavioral responses on trials preceding false-alarm responses. We found that the probability of a yes response was increased in trials preceding a false alarm, supporting the notion that monkeys were biased toward yes

Figure 4 Sensory versus motor activity. (a) Responses of the MPC neuron shown in Figure 3b, to 10 repetitions of the 9 μm stimulus during the detection condition. (b) Responses of the same neuron to the same stimulus, but in a control condition in which the correct response button (left button) was illuminated at the beginning of each trial. In stimulus-absent trials, the right button was illuminated, so in this case the monkeys also knew the correct response button in advance (responses not shown). (c) Mean responses to a near-threshold stimulus (9 μm) during the standard detection task (continuous line) and during the two control conditions (dashed line, near-threshold stimulus + light; dotted line, near-threshold stimulus + reversed light). Each line is the mean of 140 trials from 14 neurons studied in these conditions (panels a, b and e). Responses to the stimuli were not significantly different across conditions (Kruskal-Wallis⁶, $P = 0.11$). (d) Probability of burst response as a function of the stimulus amplitude during the detection task (open circles), detection task + light (squares) and detection + reversed light (asterisks). Symbols and small vertical bars, mean \pm s.e.m. (e) Responses of the same neuron shown in a when the same correct response button (right button) was illuminated at the beginning of each trial. In this case, the positions of the buttons were reversed compared to the condition in b. (f) Choice probability indices for the population of neurons ($n = 14$) tested in the condition shown in a (continuous line); dotted line denotes choice probability indexes of the same neuronal population in the condition shown in b versus the condition shown in e. n = number of neurons.

Figure 3 Activity of MPC neurons during the detection task. (a) Raster plot of the activity of an MPC neuron during the detection task; same conventions as in Figure 2a. (b) Responses of the S1 neuron shown in Figure 2a and the MPC neuron shown in Figure 3a, at near-threshold stimulus (9 μm). (c) Mean firing rates of hit trials for S1 ($n = 59$) and MPC ($n = 50$) neurons. (d) Comparison of normalized activity (s.d., standard deviation) during hits and misses in near-threshold trials, and during correct rejections and false alarms in stimulus-absent trials. Lower panels show the average choice probability index as a function of time. Dotted lines mark significance levels (Methods). (e) Distributions of indices across the population of MPC neurons ($n = 50$), calculated between the activity of hit and miss trials (hit vs. miss, mean \pm s.e.m.: 0.85 ± 0.02) and between correct rejection and false alarm trials (CR versus FA, mean \pm s.e.m.: 0.81 ± 0.02). (f) Detection curves resulting from all trials (overall performance, black circles; except for stimulus amplitude 34.6 μm) and from trials that preceded false-alarm responses (gray circles). Asterisks indicate significant differences in the probability of 'yes' responses (Fisher's exact test, $P < 0.01$)³². n = number of neurons; FA, false alarm; CR, correct reject.

responses. We speculate that, because yes responses to three sub-threshold amplitudes (Fig. 3f) were rewarded, monkeys could have been encouraged to respond yes in the next trial, producing a false-alarm response. The results indicate that, for all MPC neurons studied, increased responses were associated with stimulus presence or with false alarms: that is, with yes responses. We did not find neurons that increased their activity during no responses. We do not know the reason for this, but we speculate that no is a default response that the stimulus presentation needs to override.

The close association between neuronal responses and behavioral responses, and the weak relationship between activity and stimulus amplitude, supported the interpretation that MPC neurons do not code the physical attributes of stimuli, but rather represent perceptual judgments about their presence or absence (Fig. 4a). As the monkeys reported their decisions by a motor act, a key question needed to be answered: was the MPC activity truly related to stimulus perception, or was it simply reflecting the different motor actions associated with the two response buttons? To test this, we designed a control task in which the correct response button was illuminated at the beginning of every trial^{3,4}. In this variant of the detection task, the monkeys simply had to wait until the end of the trial to push the illuminated button, without needing to attend to the presence or absence of the mechanical



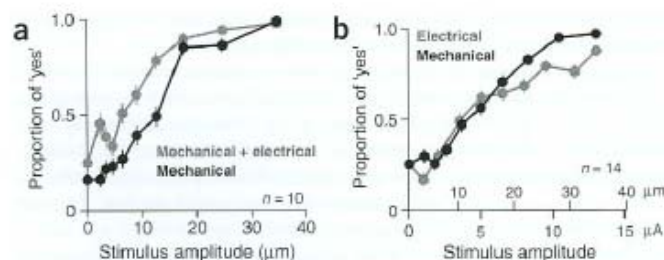


Figure 5 Detection curves during microstimulation experiments. **(a)** The mean detection curves for mechanical stimuli (black) and for mechanical-plus-electrical stimuli (gray). Mechanical and mechanical-plus-electrical trials were randomly interleaved (Methods). Ten experiments were conducted with this protocol, and each experiment consisted of 10 repetitions of each kind of stimulus; thus, each point is the mean of 100 stimulus-present trials and 900 stimulus-absent trials. **(b)** The mean detection curves for mechanical stimuli (black) and for electrical stimuli (gray). Mechanical and electrical stimulation trials were randomly interleaved (Methods). Fourteen experiments were conducted with this protocol, and each experiment consisted of 10 repetitions of each kind of stimulus; thus, each point is the mean of 140 stimulus-present trials and 1260 stimulus-absent trials. n = number of runs; symbols and small bars, mean \pm s.e.m.

vibration. Raster plots of the neural activity for an example neuron showed that the responses to the stimulus in this control condition (Fig. 4b and dashed line in Fig. 4c) were very similar to the responses in the standard detection task (Fig. 4a and continuous line in Fig. 4c). In this test condition, all-or-none activity was still observed in relation to the near-threshold stimulus, and the probability of activation depended on the stimulus amplitude as in the standard detection task (Fig. 4d). Given that in the control test, the monkeys did not have to choose a response button based on the vibratory stimulus, the results are consistent with the interpretation that the activity of these MPC neurons is related to the subjective perception of sensory stimuli, rather than to the selection of the motor plan.

To further examine whether MPC activity was associated with the preparation of movements in different directions, we did a second control experiment in which the correct response button was illuminated at the beginning of every trial, as before. In this case, however, we switched response buttons so that the yes button was now illuminated during stimulus-absent trials and, conversely, the no button was illuminated during stimulus-present trials. The results showed that reversing the direction of the arm movements did not change the all-or-none character of the evoked MPC activity (Fig. 4e and dotted line in Fig. 4c). To test whether the direction of movement had an influence on the responses of MPC neurons, we calculated the choice probability index between the activities observed during the light (left movement; Fig. 4b) versus reversed light (right movement, Fig. 4e) conditions. The analysis shows that the choice probability values of MPC neurons were close to chance levels (dotted line in Fig. 4f), suggesting that these activities were not associated with the animals' hand and arm movements. Had these neurons participated primarily in movement choice or movement generation, their firing rates should have been consistently higher for one movement but not for the other. The observation of all-or-none responses during these control tasks favors the hypothesis that this MPC population reflects the failure or success of the near-threshold stimulus in triggering a sensory percept.

Microstimulation of MPC triggers perceptual reports

Given the close association between MPC activity and the behavioral reports of stimulus detection, we wondered whether artificial activation

of MPC neurons through electrical microstimulation^{15,16} would increase the monkeys' probability of detecting the vibratory stimuli. To test this, we injected a weak electrical current through the recording electrode in randomly selected stimulus-present and stimulus-absent trials (Methods). The resulting detection curves, separated into mechanical-plus-electrical and mechanical-only curves (Fig. 5a), show that monkeys tended to answer yes more often on microstimulation trials than with mechanical stimuli only. The increased probability of yes responses observed during microstimulation trials agreed with the hypothesis that MPC activity is related to perceptual judgments. Microstimulation experiments in the dorsal premotor cortex ($n = 5$) using the protocol described above did not produce significant effects on the behavioral performance (data not shown).

To further test whether artificial activation of MPC neurons could mimic neuronal activity related to sensory percepts, we did an experiment in which the mechanical vibrations were substituted by electrical stimuli of varying current strengths (Methods). We plotted detection curves for purely electrical stimuli, together with the detection curves for the mechanical stimuli that were randomly interleaved (Fig. 5b). Although it is difficult to compare these two stimulus quantities, the results show that psychometric performance based on microstimulation of MPC resembled that based on vibrotactile stimuli delivered to the skin. The same microstimulation protocol was used in dorsal premotor cortex ($n = 6$), but in this case monkeys always reacted as in the stimulus-absent trials (data not shown).

DISCUSSION

Our results suggest that sensory and frontal lobe neurons have significantly different roles during perceptual judgments. The activity of MPC—but not S1—neurons covaried with the reported sensory percepts during the vibrotactile detection task. Therefore, the functional role of S1 in this and other perceptual tasks may be mainly to generate a neural representation of the sensory stimulus, for further processing in areas central to S1^{7,12,13,17,18}. However, a previous study found that functional magnetic resonance imaging (fMRI) signals in primary visual cortex (V1) reflect the percepts of human subjects, rather than the encoded stimulus features¹⁹. This result suggests that, in V1, top-down signals (non-sensory inputs delivered to visual cortex via feedback projections) can be combined with bottom-up (sensory) information and contribute to sensory percepts¹⁹. Our S1 data did not show evidence for this type of neural interaction; rather, it indicated that S1 represents the physical properties of stimuli and contributes little to near-threshold percepts. The discrepancy could be due to fundamentally different organizations across sensory cortices or to differences between species. Another possibility to consider is that the modulation revealed through fMRI may have an effect that is invisible from the point of view of single neurons. This would happen if, for instance, such modulation acted only to synchronize the spikes of multiple target neurons^{20,21}.

On the other hand, frontal lobe neurons, which are involved in decision-making^{3,4,22,23}, working memory^{3,4,17,24} and motor planning^{25,26}, did seem to be fundamental to perceptual judgments during sensory detection. This is consistent with the idea that perceptual judgments result from the interaction between internal signals (working memory, expectation, attention) and sensory inputs^{3–5,17,19}, because the MPC is ideally situated to integrate these different types of information²⁷. For the same reason, it is possible that other circuits of the frontal^{3,4,18} and parietal lobes¹⁷ also contribute to perceptual judgments in a similar way. An important clue about this interpretation is that the electrical current injected into MPC led to behavioral responses that resembled those elicited by mechanical vibrations,

between phases. Microstimulation consisted of 5- μ A biphasic current pulses, delivered at 200 Hz and superimposed over the period that corresponded to either the stimulus-present or stimulus-absent mechanical trials (Fig. 5a). By stimulating in both stimulus-present and stimulus-absent trials, we did not reinforce the monkeys to answer yes in microstimulation trials. In fact, because of the more frequent false-alarm responses (non-rewarded trials), overall performance during microstimulation trials was slightly, but significantly, lower than performance during normal detection trials.

In a second microstimulation protocol, mechanical stimuli were randomly substituted by electrical stimuli of 200 Hz with varying amplitudes (1–12 μ A) in one half of the stimulus-present trials (Fig. 5b). In this experiment, monkeys were rewarded for answering yes in microstimulation trials. We cannot discard the possibility that microstimulation generated a non-natural sensation that could be used by the subjects to indicate detection. We believe, however, that this is unlikely because from the very first microstimulation trials, monkeys generated yes responses even if they were not rewarded for this behavioral report.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank A. Hernández, L. Lemus, Y. Vazquez and R. Luna for technical assistance and C. Brody, J. Gold, J. Maunsell, E. Salinas, E. Seidemann and M. Shadlen for comments. R.R. was supported by an International Scholars Award from the Howard Hughes Medical Institute and by grants from the Dirección General del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México and the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

COMPETING INTERESTS STATEMENT

The authors declare that they have no competing financial interests.

Published online at <http://www.nature.com/natureneuroscience/>
Reprints and permissions information is available online at <http://npg.nature.com/reprintsandpermissions/>

- Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Sakata, H. & Hyvarinen, J. Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J. Neurophysiol.* **32**, 452–484 (1969).
- Shulman, G.L., Ollinger, J.M., Linenweber, M., Petersen, S.E. & Corbetta, M. Multiple neural correlates of detection in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 313–318 (2001).
- Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* **33**, 959–972 (2002).
- Romo, R., Hernández, A. & Zainos, A. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* **41**, 165–173 (2004).
- Romo, R. & Salinas, E. Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 203–218 (2003).
- Green, D.M. & Swets, J.A. *Signal Detection Theory and Psychophysics* (John Wiley, New York, 1966).
- Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 6191–6196 (2000).
- Siegel, S. & Castellan, N.J. *Non-parametric Statistics for the Behavioral Sciences*. (McGraw-Hill, New York, 1988).
- Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T. & Flannery, B.P. *Numerical Recipes in C: the Art of Scientific Computing* 2nd edn. (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992).
- Britten, K.H., Newsome, W.T., Shadlen, M.N., Celebrini, S. & Movshon, J.A. A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT. *Vis. Neurosci.* **13**, 87–100 (1996).
- Zohary, E., Shadlen, M.N. & Newsome, W.T. Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. *Nature* **370**, 140–143 (1994).
- 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).
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A. & Salinas, E. Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* **38**, 649–657 (2003).
- Bair, W., Zohary, E. & Newsome, W.T. Correlated firing in macaque visual MT: time scales and relationship to behavior. *J. Neurosci.* **21**, 1676–1697 (2001).
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A. & Salinas, E. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* **392**, 387–390 (1998).
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Brody, C.D. & Lemus, L. Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* **26**, 273–278 (2000).
- Romo, R., Hernández, A., Lemus, L. & Brody, C.D. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* **5**, 1217–1225 (2002).
- Romo, R., Brody, C.D., Hernández, A. & Lemus, L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* **399**, 470–473 (1999).
- Ress, D. & Heeger, D.J. Neuronal correlates of perception in early visual cortex. *Nat. Neurosci.* **6**, 414–420 (2003).
- Fries, P., Neuenschwander, S., Engel, A.K., Goebel, R. & Singer, W. Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nat. Neurosci.* **4**, 194–200 (2001).
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E. & Desimone, R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* **291**, 1560–1563 (2001).
- Kim, J.N. & Shadlen, M.N. Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Nat. Neurosci.* **2**, 176–185 (1999).
- Schall, J.D. Neural basis of deciding, choosing and acting. *Nat. Rev. Neurosci.* **2**, 33–42 (2001).
- Miller, E.K. & Cohen, J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 167–202 (2001).
- Tanji, J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 631–651 (2001).
- Cisek, P. & Kalaska, J.F. Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* **45**, 801–814 (2005).
- Rizzolatti, G. & Luppino, G. The cortical motor system. *Neuron* **27**, 889–901 (2001).
- Leopold, D.A. & Logothetis, N.K. Activity changes in early visual cortex reflect monkeys' percepts during binocular rivalry. *Nature* **379**, 549–553 (1996).
- Leopold, D.A. & Logothetis, N.K. Multistable phenomena: changing views in perception. *Trends Cogn. Sci.* **3**, 254–264 (1999).
- Efron, B. & Tibshirani, R.J. *An Introduction to the Bootstrap* (Chapman and Hall, New York, 1993).
- Hanes, D.P., Thompson, J.G. & Schall, J.D. Relationship of presaccadic activity in frontal eye field to saccade initiation in macaque: Poisson spike train analysis. *Exp. Brain Res.* **103**, 85–96 (1995).
- Collett, D. *Modeling Binary Data* (Chapman & Hall, London, 1991).

Inaugural Article: Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas

Victor de Lafuente, and Ranulfo Romo

PNAS 2006;103;14266-14271; originally published online Aug 21, 2006;
doi:10.1073/pnas.0605826103

This information is current as of September 2006.

Online Information & Services	High-resolution figures, a citation map, links to PubMed and Google Scholar, etc., can be found at: www.pnas.org/cgi/content/full/103/39/14266
Related Articles	A related article has been published: www.pnas.org/cgi/content/full/103/39/14263
References	This article cites 32 articles, 5 of which you can access for free at: www.pnas.org/cgi/content/full/103/39/14266#BIBL This article has been cited by other articles: www.pnas.org/cgi/content/full/103/39/14266#otherarticles
E-mail Alerts	Receive free email alerts when new articles cite this article - sign up in the box at the top right corner of the article or click here .
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Inaugural Articles www.pnas.org/cgi/collection/inaugurals
Rights & Permissions	To reproduce this article in part (figures, tables) or in entirety, see: www.pnas.org/misc/rightperm.shtml
Reprints	To order reprints, see: www.pnas.org/misc/reprints.shtml

Notes:

Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas

Victor de Lafuente and Ranulfo Romo*

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

This contribution is part of the special series of Inaugural Articles by members of the National Academy of Sciences elected on May 3, 2005.

Contributed by Ranulfo Romo, July 13, 2006

When a sensory stimulus is presented, many cortical areas are activated, but how does the representation of a sensory stimulus evolve in time and across cortical areas during a perceptual judgment? We investigated this question by analyzing the responses from single neurons, recorded in several cortical areas of parietal and frontal lobes, while trained monkeys reported the presence or absence of a mechanical vibration of varying amplitude applied to the skin of one fingertip. Here we show that the strength of the covariations between neuronal activity and perceptual judgments progressively increases across cortical areas as the activity is transmitted from the primary somatosensory cortex to the premotor areas of the frontal lobe. This finding suggests that the neuronal correlates of subjective sensory experience gradually build up across somatosensory areas of the parietal lobe and premotor cortices of the frontal lobe.

detection | perception | psychophysics | somatosensory

Recent studies combining psychophysical and neurophysiological experiments in behaving monkeys have provided insights into which attributes of the neuronal responses evoked by a stimulus are related to sensory discrimination (1–3). In particular, these studies have addressed how neural codes are related to perception (4–8), working memory (9–13), and decision making (14–20). There remains, however, a fundamental problem posed by sensory-detection tasks: repeated presentations of a near-threshold stimulus might unpredictably fail or succeed in producing a sensory percept (21–22). Where in the brain are the neuronal correlates of these varying perceptual judgments? One possibility is that they are mediated by neurons of early sensory cortices (23–24) or by neurons of more central areas downstream in the processing hierarchy (22, 25–27). Previous studies sought support for these conjectures. In particular, studies found that the responses of neurons of the primary somatosensory cortex (S1), recorded while monkeys judged the presence or absence of near-threshold stimuli, did not covary with the monkeys' perceptual reports (22). In contrast, the activity of medial premotor cortex (MPc) neurons closely covaried with the perceptual reports (22). An important question posed by these results is whether the neuronal correlates of the perceptual judgments arise abruptly in a given cortical area or whether they gradually build as sensory information is transmitted across areas between S1 and MPc.

We addressed these questions by recording from single neurons in somatosensory cortices of the parietal lobe and in premotor cortices of the frontal lobe while trained monkeys reported the presence or absence of a mechanical vibration of varying amplitude applied to the skin of one fingertip. The results indicate that covariations between the neuronal activities and perceptual judgments increase gradually, from lower covariations in the somatosensory cortices of the parietal lobe to higher covariations in premotor areas of the frontal lobe.

Results

General. We trained two monkeys (*Macaca mulatta*) to perform a detection task in which they had to report whether the tip of

a mechanical stimulator probe vibrated or not by pressing one of two push buttons with the free hand (Fig. 1*a*). Stimuli were sinusoidal of varied amplitude across trials, had a fixed frequency of 20 Hz, and were delivered to the glabrous skin of one fingertip of the restrained hand. Stimulus-present trials were interleaved with an equal number of stimulus-absent trials in which no mechanical vibrations were delivered. Because of task design, the monkeys' responses could be classified into four types: hits and misses in the stimulus-present condition, and correct rejections and false alarms in the stimulus-absent condition (Fig. 1*b*). Detection performance was calculated from the behavioral responses (Fig. 1*c*). We recorded from single neurons in several cortical areas of the parietal and frontal lobes while monkeys performed the sensory detection task (Fig. 1*d*).

Neural Responses Across Cortical Areas During the Detection Task. We found that the activity evoked by the vibrotactile stimulus is distributed from early somatosensory cortices to a large number of areas, including association and motor areas. Fig. 2*a* shows that the majority of the recorded neurons across cortical areas showed transient increases in their firing rates in response to a suprathreshold stimulus of the stimulus set. We also found a small number of neurons (<10%) that had transient decreases in their firing rate during the stimulus presentation. These responses were observed in the S2 and in the premotor areas (VPc, DPc, and MPc only). In addition, we also recorded neurons in the frontal lobe that had sustained increased or decreased activity beginning during the stimulus onset and ending during the probe up, which triggered the initiation of the decision motor report.

The responses in different cortical areas might play distinct roles in the processing of sensory stimuli. To test this possibility, we measured to what extent the neuronal firing rate was modulated by the stimulus strength. We carried out linear-regression analysis on the normalized firing rates as a function of stimulus amplitude across the recorded areas. Results show that the slopes of the fitted lines progressively approached zero in neurons downstream from the primary somatosensory areas (Fig. 2*b*). The decreasing slope values imply that neuronal responses of higher-order areas do not encode stimulus amplitude with the same fidelity as those in the early somatosensory cortex. Thus, the representation of the stimulus gradually transforms from a parametric one to a more abstract representation, an all-or-none response that does not depend on the amplitude but only on whether the subject felt or missed the stimulus (22).

Conflict of Interest statement: No conflicts declared.

Freely available online through the PNAS open access option.

Abbreviations: DPc, dorsal premotor cortex; M1, primary motor cortex; MPc, medial premotor cortex; S1, primary somatosensory cortex; S2, secondary somatosensory cortex; VPc, ventral premotor cortex.

See accompanying Profile on page 14263.

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

© 2006 by The National Academy of Sciences of the USA

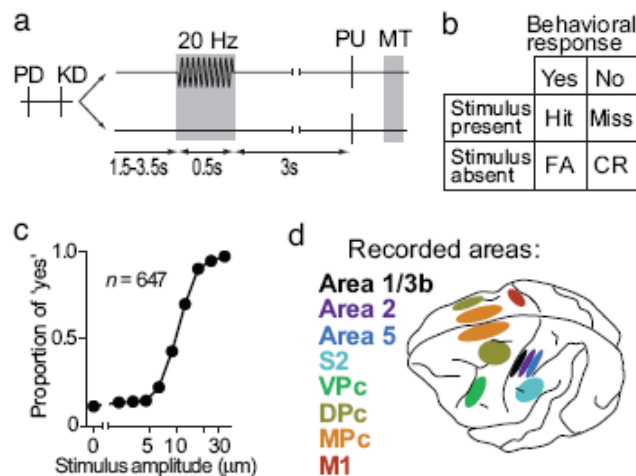


Fig. 1. Detection task. (a) Trials began when the stimulator probe indented the skin of one fingertip of the restrained right hand (probe down, PD). The monkey then placed its left hand on an immovable key (key down, KD). After a variable prestimulus period (uniformly distributed from 1.5 to 3.5 s), on half of the randomly selected trials, a vibratory stimulus (20 Hz, 0.5 s) was presented. Then, after a fixed delay period (3 s), the stimulator probe moved up (probe up, PU), indicating to the monkey that it could make the response movement (MT) to one of two response push buttons. The button pressed indicated whether or not the monkey felt the stimulus (“yes” and “no” responses, respectively). (b) Depending on whether the stimulus was present or absent and on the behavioral response, the trial outcome was classified as a hit, miss, correct rejection (CR), or false alarm (FA). Trials were pseudorandomly chosen; 90 trials were stimulus-absent (amplitude 0), and 90 trials were stimulus-present with varying amplitudes (nine amplitudes with 10 repetitions each; 2.3–34.6 μm). (c) Psychometric detection curve obtained by plotting the proportion of “yes” responses as a function of stimulus amplitude in logarithmic abscissa (n = number of runs; a run consists of 180 trials, 90 stimulus-absent and 90 stimulus-present trials). (d) Recorded cortical areas include 1/3b, 2, 5, secondary somatosensory cortex (S2), and ventral premotor cortex (VPc) on the left hemisphere; dorsal premotor cortex (DPc) and MPc bilaterally; and primary motor cortex (M1) on the right hemisphere.

Covariations Between Neuronal Responses and Perceptual Judgments.

The mere fact that neurons respond during the detection task does not imply that they participate in the construction of a sensory percept. One way to estimate the relationship between the neuronal activities and the sensory reports is by means of the choice-probability index (18, 28, 29), which quantifies the proportion of behavioral responses that can be predicted from single neuronal responses. By analyzing the neuronal responses to repeated presentations of the same near-threshold stimuli, we estimated the proportion of behavioral responses that could be predicted as a function of time and across cortical areas (Fig. 3; see *Materials and Methods*). As reported before, S1 showed little predictive capacity regarding the behavioral outcomes in response to near-threshold stimulus presentations (22). This finding was also the case for somatosensory areas 2 and 5, which showed choice-probability indices close to 0.5. However, variations in the activity of S2 neurons onward were correlated with the behavioral outcomes significantly above chance (Fig. 3). It must be noted that the predictive activity of S2 neurons was restricted to the stimulus period, whereas neurons from VPc, DPc, and MPc showed predictive activity also during the delay period between stimulus offset and the initiation of the decision motor report. Note also that M1 neurons showed no significant predictive activity. This result suggests that the activity in premotor cortices does not constitute a motor signal alone.

In addition to predicting whether subjects would fail (miss) or succeed (hit) in perceiving the vibration in stimulus-present trials, premotor activity also predicted the behavioral outcome

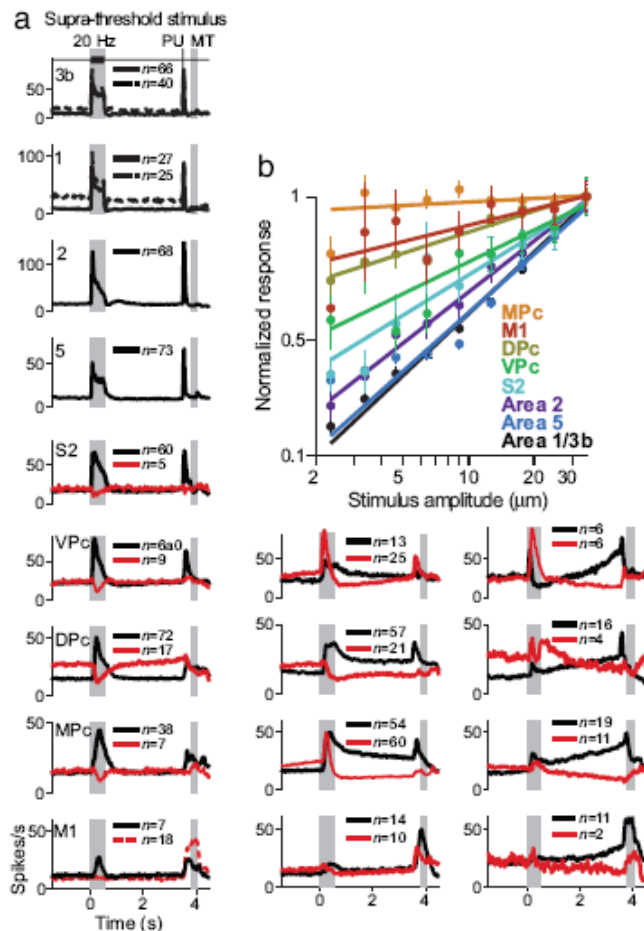


Fig. 2. Mean firing rate in stimulus-present trials across the recorded cortical areas. (a) Each row plots mean firing rates to a suprathreshold stimulus in a given cortical area, and each column groups the neuronal responses with similar dynamics across cortical areas (n = number of neurons). Neurons from each cortical area were sorted into three possible categories (ordered into three columns). (Left) Neurons with transient responses to the stimulus (sensory neurons). The continuous line indicates rapidly adapting responses (area 3b and area 1 panels). Dashed lines indicate slowly adapting responses (area 3b and area 1 panels). Solid red lines in the remaining panels show neurons that transiently decreased their firing rate in response to the stimulus. Red dashed line in the area M1 panel shows mean activity of neurons that responded only during movement time. (Center) Activity of neurons that responded during the stimulus period and continued during the delay period (delay neurons). (Right) Mean activity of neurons with ramping changes in firing rate during the delay period. (b) Mean normalized firing rates as a function of stimulus amplitude. Colored lines are linear fits to the firing rate as a function of the logarithm of the amplitude (see *Materials and Methods*).

on stimulus-absent trials, made by calculating the choice-probability index between correct-reject and false-alarm responses (see *Materials and Methods*). In the majority of stimulus-absent trials, the monkeys correctly answered “no” (correct reject), but on $\approx 10\%$ of trials, monkeys erroneously answered “yes,” producing a false-alarm response. Remarkably, the neuronal activity from premotor areas predicted a significant fraction of these false-alarm responses (Fig. 3 Right).

Timing of Perceptual Decision Signals Across Cortical Areas.

The time it takes for a given area to start responding to the stimulus presentation can be related to the location of this area within the sensory-processing hierarchy. To address quantitatively the relationship between the predictive capacity of neurons and the

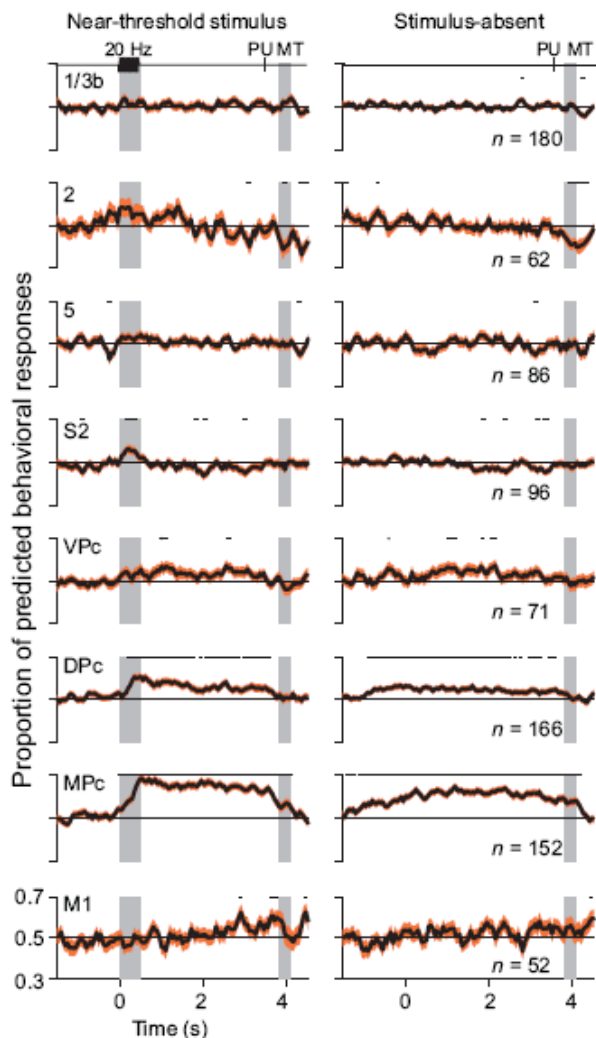


Fig. 3. Proportion of behavioral responses that were predicted from the neuronal activity. Mean choice-probability indices across all neuronal types are plotted as a function of time for each of the recorded cortical areas during stimulus-present trials (*Left*) and stimulus-absent trials (*Right*). Note how choice-probability values increase from the primary sensory areas to the premotor areas (black lines, mean value; red area, \pm SEM). Black lines at the top of each panel mark the times where choice-probability values significantly depart from 0.5 (*t* test, $P < 0.01$).

hierarchy of the recorded areas, we plotted the choice-probability indices as a function of the response latency (Fig. 4*a*; see *Materials and Methods*). As evidenced by the 1- σ contours of two-dimensional Gaussian fits (17), neurons located in areas with longer mean latencies (i.e., downstream in the processing stages) covaried with the subjects' perceptual reports. This increase in the predictive capacity of neurons can also be appreciated by plotting the mean choice-probability index as a function of the mean response latency for each cortical area (Fig. 4*b*). M1 was excluded from the regression analysis because the majority of neurons showed responses during the movement period, and only a small fraction of them weakly responded to the stimulus (Fig. 2*a*).

We also tested whether the choice-probability values were correlated with the response latency in neurons within each cortical area. As evidenced by the positive slope of the major axis of the ellipses, the choice-probability indices for neurons within areas VPc, DPc, and MPc were positively correlated with

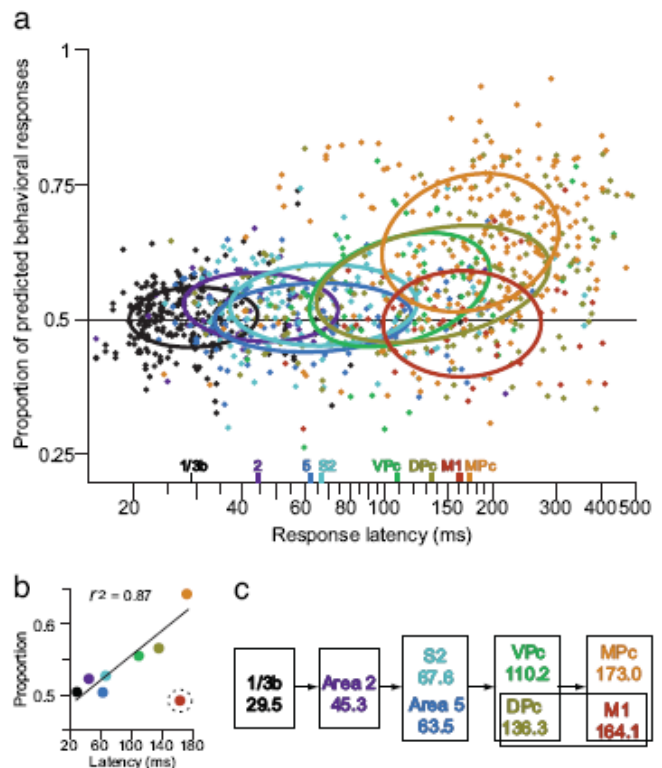


Fig. 4. Timing and strength of perceptual decision signals across cortical areas. (*a*) Choice-probability indices for individual neurons (mean value: hits vs. misses and correct rejections vs. false alarms) plotted as a function of the response latency for each cortical area (colors are as in Fig. 1*d*). Neurons from each area were fitted with two-dimensional Gaussians. Color markings at the abscissa indicate the mean response latency for each cortical area. (*b*) Mean choice-probability index for each area plotted as a function of the mean response latency. A linear fit shows how the choice-probability index increasingly grows as a function of latency (M1 neurons were excluded from the fit; red dot and dotted circle). (*c*) Recorded areas grouped into five processing stages by analysis of variance of response latencies. Each rectangle groups the areas with latencies that were statistically indistinguishable from each other.

the response latencies (Pearson's correlation coefficients: VPc, $r = 0.34$, $P = 0.004$; DPc, $r = 0.35$, $P < 0.001$; MPc, $r = 0.18$, $P = 0.009$; ref. 30), which means that even neurons within the same processing stage tended to be more correlated with the subjects' perceptual reports if their responses to the stimulus appeared later.

To analyze further the information flow between the recorded cortical areas, we performed an analysis of variance on the response latencies followed by a Tukey's multiple-comparison test (31). This analysis showed that the cortical areas could be arranged according to the response latency into five possible processing stages (Fig. 4*c*). Neuronal responses appear first in areas 1/3b, then in area 2, then simultaneously in S2 and area 5 (response latencies of these last two areas are statistically indistinguishable). The fact that the responses appear simultaneously in these last two areas is consistent with the idea of parallel ventral and dorsal streams of somatosensory information processing (32). However, the fact that S2 neurons showed larger choice-probability indices suggests that this area is more related to the detection task than area 5.

Responses to the vibratory stimulus then appear in the DPc and the VPc, which correspondingly show more predictive capacity about the subjects' perceptual reports than early sensory areas (Fig. 4*b*). Finally, the statistical tests showed that the

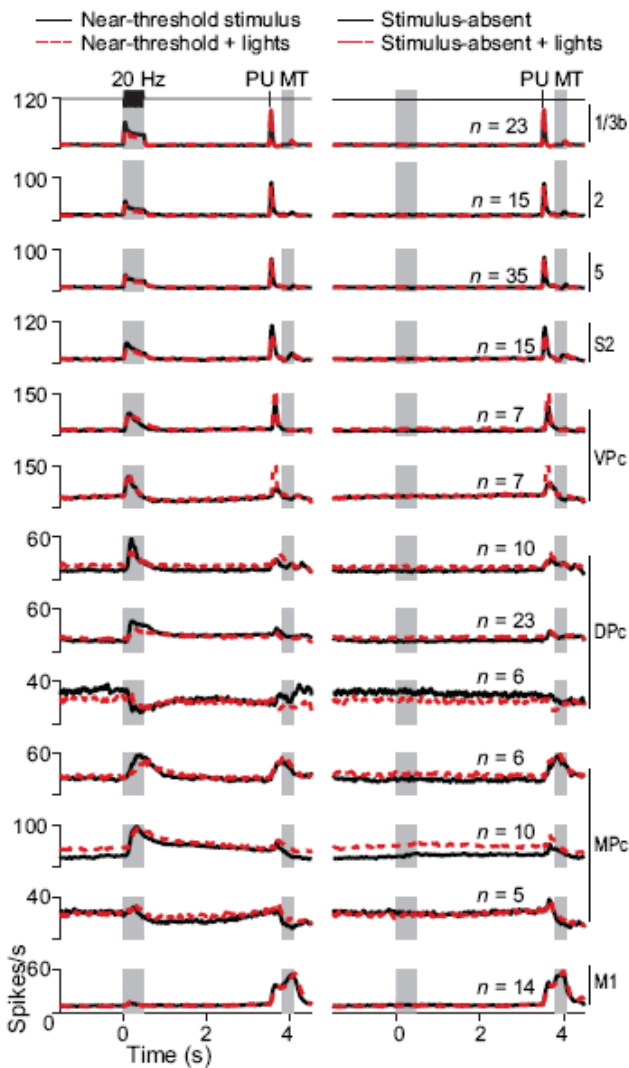


Fig. 5. Sensory vs. motor responses during the detection task. Neurons for each area were tested in a control condition in which detection trials were presented as usual, but a light cue indicated to the monkeys which button to press at the beginning of each trial (n = number of neurons). In the control task, however, the response buttons were reversed relative to the detection task. (*Left*) Responses of the neurons during the stimulus-present trials (black continuous lines) and during the stimulus-present and reversed lights (red dashed lines). (*Right*) Stimulus-absent trials (black continuous lines) and stimulus-absent trials and reversed lights (red dashed lines).

last responses to the stimulus appear in neurons from M1 and MPc. It is important also to note that the choice-probability index reaches its maximum value in area MPc, and it drops to chance levels in the neurons from M1.

Sensory vs. Motor Responses. The results show that neurons from the frontal lobe relate to the subjects' perceptual reports. However, an alternative interpretation of these results is that, instead of relating to a sensory percept, responses of frontal-lobe neurons are more likely associated with the motor plan implemented during the detection task. To evaluate the influence of movement direction on the neuronal responses, we carried out control experiments in which the correct response button was illuminated at the beginning of the trial. In this condition, the monkeys were not required to attend the vibratory stimuli but just to press the illuminated button at the end of each trial to get

a reward. Importantly, in the control task, the response buttons were reversed so that monkeys had to push the "no" button in stimulus-present trials and the "yes" button in stimulus-absent trials. The control task provided a condition in which both the decision to make a movement and the movement direction were given at the beginning of the trial. If the predictive activity we observed in the frontal lobe were the result of the decision process or the onset of a motor plan, we would have expected this activity to be modified by the onset of the light cue and the reversed movements.

Comparison of activity in detection and control trials revealed that, although some areas showed significant changes in basal firing rates (evident in no-stimulus trials; Fig. 5), responses to the stimulus were neither abolished nor changed in sign. In other words, increases or decreases in the firing rates observed during the normal detection task were also observed during control trials. These results do not support the view that the predictive activity recorded in the frontal lobe is the result of motor planning.

Discussion

Analysis of the relationship between the neuronal responses and stimulus amplitude revealed that the activity of early somatosensory areas encodes stimulus strength. This sensory representation gradually transforms, starting in somatosensory areas S2 and 5, into an all-or-none response in the premotor areas of the frontal lobe that highly covary with the monkeys' reports about the presence or absence of the vibratory stimulus.

Choice-probability analysis revealed that neuronal activity in response to the stimulus spreads from the somatosensory cortex to the premotor areas within a 180-ms period, and it progressively correlates more with the subjects' perceptual reports. This gradual increase in choice probability across the cortical hierarchy is consistent with the hypothesis that sensory perception develops through time and across cortical areas, which might also suggest that no particular area plays a preponderant role in the sensory-to-motor transformation leading from a stimulus representation to a perceptual report.

The hierarchy suggested by the statistical analysis of neuronal-response latencies across cortical areas seems to favor a serial processing. However, it must be noted that there is high variability in response latencies and a high amount of overlap across the recorded areas (Fig. 4a). This overlap reveals that there are some neurons from higher cortical areas that show shorter latencies than some neurons from lower cortical areas, leaving room for feedback inputs from higher to lower areas, a process that has recently been acknowledged to play important roles in sensory processing (33).

Because the neuronal activity with the highest correlation with perceptual reports was recorded in the premotor areas, a trivial explanation of the results would be that this activity is related to the motor component of the detection task. We do not think that this explanation is satisfactory because the control task of reversed movements guided by visual cues shows that basal neuronal activity was modulated only weakly by the direction of movement. In addition, given that the light cues indicated the correct response button at the beginning of the trial, we consider unlikely the possibility that the responses to the stimulus could be caused by motor processes. The fact that neurons from M1 do not show large predictive capacities renders the motor explanation of our data further unlikely.

The picture of somatosensory processing that has emerged from the experiments is far from complete. For instance, there are many areas from which we did not record, which are nonetheless known to show somatosensory responses (34). However, we think that the results are complete enough to show that the activity arising from the somatosensory cortex gradually relates more to the subjects' perceptual reports as it reaches the

premotor areas. Our results are consistent with observations in the frontal eye field of monkeys performing a masking task (26). In this task, the monkeys reported the location of a briefly flashed visual cue that was rapidly substituted by a masking stimulus. Responses of frontal eye field neurons were highly correlated with the subjects' behavioral reports, whereas neurons in areas closer to the periphery were not.

To conclude, we think that the gradual transformation of a sensory representation might be a fundamental process by which the cortex builds up a sensory percept, evidenced by the fact that covariations between the neuronal responses and perceptual reports grow across cortical areas, from lower covariations detected in early sensory cortices to higher covariations detected in frontal-lobe neurons. Thus, the subjective sensory experience might be consolidated in the frontal lobe (22) after a gradual transformation of the sensory representation. This interpretation is also supported by the fact that in the stimulus-absent trials, the activity of frontal-lobe neurons predicted the false alarms, whereas the somatosensory areas of the parietal lobe did not. One limitation of the present data set, however, is that neurons in different areas were recorded separately, so it is very likely that we have missed important functional relations between neurons within and across the processing stages. In the future, more information about the neuronal correlates of sensory and perceptual transformations and about the dynamics of real-time neuronal interactions should be obtained by using multiple-site simultaneous recordings.

Materials and Methods

Detection Task. Stimuli were delivered to the skin of the distal segment of digits 2, 3, or 4 of the restrained right hand by a computer-controlled stimulator with a 2-mm round tip (BME Systems, Baltimore, MD). The initial indentation was 500 μm . Vibrotactile stimuli consisted of trains of 20-Hz mechanical sinusoids lasting 500 ms with amplitudes of 2.3–34.6 μm (Fig. 1a). Stimulus-present trials were interleaved with an equal number of trials where no mechanical vibrations were delivered to the skin (amplitude 0). Monkeys pressed one of two buttons to indicate stimulus presence (left button) or stimulus absence (right button). Correct responses (stimulus-present and stimulus-absent trials) were rewarded with a drop of liquid. Ten repetitions of each of the nine stimulus-amplitude classes combined with 90 stimulus-absent trials resulted typically in 180 trials in each experimental run. Detection curves were constructed by plotting the probability of “yes” answers as a function of stimulus amplitude (Fig. 1c). Animals were handled according to institutional standards that met or exceeded those of the National Institutes of Health and the Society for Neuroscience.

Neuronal Recordings and Sites. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent, movable microelectrodes (2–3 M Ω ; ref. 4) inserted in areas 3b, 1, 2, S2, 5, VPc, DPc, and MPc in the hemisphere contralateral to the stimulated hand (Fig. 1d) and in VPc, DPc, MPc, and M1, in the hemisphere ipsilateral

to the stimulated hand. Neurons from areas 3b and 1 had small cutaneous receptive fields with either slowly adapting properties or quickly adapting properties, whereas those from areas 2, 5, and S2 had large cutaneous receptive fields with no obvious submodality properties. Neurons of the frontal cortex had no obvious cutaneous or deep receptive fields; they were selected if they responded to any of the different components of the detection task. The locations of the electrode penetrations were confirmed with standard histological techniques. Cortical areas were identified based on cortical landmarks.

Data Analysis. For each neuron studied during the detection task, we calculated the firing rate as a function of time by using a 50-ms window displaced every 10 ms. The activity of neurons from each cortical area was pooled and grouped according to response dynamics (Fig. 2a). Normalized activity was calculated for each neuron by dividing the mean response to each stimulus amplitude by the mean response to the largest stimulus amplitude. For each neuron, responses to the stimulus were defined as the mean number of spikes within a 500-ms window centered at the response peak. Linear regressions were performed on the normalized firing rates as a function of the stimulus amplitude (Fig. 2b; ref. 30). Only hit trials from neurons with increments in activity were used for this analysis.

The proportion of predicted behavioral responses was calculated by means of the choice-probability index (18, 28, 29). This quantity measures the overlap between two response distributions; in this case, distributions between hit and miss trials at near-threshold amplitudes of 12.6, 9.0, and 6.4 μm , and between correct-reject and false-alarm trials (stimulus-absent). This analysis was a function of time, with a 50-ms bin displaced every 10 ms beginning from probe down and ending 500 ms after the motor response. Choice-probability values that significantly departed from 0.5 were identified by means of a one-tailed *t* test ($P < 0.01$).

The neuronal response latency in each trial was calculated by using an algorithm developed by Schall and colleagues (35). Briefly, this algorithm identifies periods of activity with significantly higher or lower firing rates compared with basal activity ($P < 0.01$). The time from the stimulus onset to the first spike of a significant burst within the stimulus period was defined as the stimulus-response latency. The latency for neurons that decreased activity in response to the stimulus was the mean interspike interval of the prestimulus period to the time of the spike that marked the beginning of the decreased response (generally a 200- to 500-ms window with no spikes). The time resulting from this sum marks the location where a spike would have been expected to appear if no stimulus was presented.

We thank Adrian Hernández, Rogelio Luna, and Luis Lemus for technical assistance and S. Cordero, C. Brody, and E. Salinas for comments. This work was supported by an International Research Scholars Award from the Howard Hughes Medical Institute and by grants from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología and Dirección General de Asuntos del Personal Académico–Universidad Nacional Autónoma de México (all to R.R.).

- Parker, A. J. & Newsome, W. T. (1998) *Annu. Rev. Neurosci.* 21, 227–277.
- Romo, R. & Salinas, E. (2003) *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 203–218.
- Romo, R. & Salinas, E. (2001) *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 107–137.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A. & Salinas, E. (1998) *Nature* 392, 387–390.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Brody, C. D. & Lemus, L. (2000) *Neuron* 26, 273–278.
- Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 6191–6196.
- Salinas, E., Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. (2000) *J. Neurosci.* 20, 5503–5515.
- Luna, R., Hernández, A., Brody, C. D. & Romo, R. (2005) *Nat. Neurosci.* 8, 1210–1219.
- Funahashi, S., Bruce, C. J. & Goldman-Rakic, P. S. (1998) *J. Neurophysiol.* 61, 331–349.
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A. & Lemus, L. (1999) *Nature* 399, 470–473.
- Brody, C. D., Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. (2003) *Cereb. Cortex* 13, 1196–1207.
- Constantinidis, C., Franowicz, M. N. & Goldman-Rakic, P. S. (2001) *Nat. Neurosci.* 4, 311–316.
- Schall, J. D. (2001) *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 33–42.
- Newsome, W. T., Britten, K. H. & Movshon, J. A. (1989) *Nature* 341, 52–54.
- Hanks, T. D., Ditterich, J. & Shadlen, M. N. (2006) *Nat. Neurosci.* 9, 682–689.
- Shadlen, M. N. & Newsome, W. T. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 628–633.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L. & Brody, C. D. (2002) *Nat. Neurosci.* 5, 1217–1225.
- Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. (2002) *Neuron* 33, 959–972.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A. & Salinas, E. (2003) *Nat. Neurosci.* 38, 649–657.
- Romo, R., Hernández, A. & Zainos, A. (2004) *Neuron* 41, 165–173.
- Rees, D. & Heeger, D. J. (2003) *Nat. Neurosci.* 6, 414–420.

22. de Lafuente, V. & Romo, R. (2005) *Nat. Neurosci.* 8, 1698–1703.
23. Rees, D., Backus, B. T. & Heeger, D. J. (2000) *Nat. Neurosci.* 3, 940–945.
24. Leopold, D. A. & Logothetis, N. K. (1996) *Nature* 379, 549–553.
25. Thompson, K. G. & Schall, J. D. (2000) *Vision Res.* 40, 1523–1538.
26. Thompson, K. G. & Schall, J. D. (1999) *Nat. Neurosci.* 2, 283–288.
27. Cook, E. P. & Maunsell, J. H. (2002) *Nat. Neurosci.* 5, 985–994.
28. Green, D. M. & Swets, J. A. (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York).
29. Britten, K. H., Newsome, W. T., Shadlen, M. N., Celebrini, S. & Movshon, J. A. (1996) *Vis. Neurosci.* 13, 87–100.
30. Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T. & Flannery, B. P. (1992) *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, U.K.), 2nd Ed.
31. Daniel, W. W. (1995) *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences* (Wiley, New York), 6th Ed.
32. Mishkin, M. (1979) *Neuropsychologia* 17, 139–151.
33. Pascual-Leone, A. & Walsh, V. (2001) *Science* 292, 510–512.
34. Robinson, C. J. & Burton, H. (1980) *J. Comp. Neurol.* 192, 69–92.
35. Hanes, D. P., Thompson, K. G. & Schall, J. D. (1995) *Exp. Brain Res.* 103, 85–96.

V. DISCUSIÓN

Los trabajos presentados muestran que la actividad de las neuronas del área somatosensorial primaria depende fuertemente de la amplitud del estímulo, pero muestra poca relación con las percepciones sobre la ausencia o presencia del estímulo que los sujetos reportan del estímulo. Por otro lado, las neuronas del lóbulo frontal, particularmente las de la corteza premotora medial, reflejan fielmente las decisiones de los monos sobre la presencia o ausencia del estímulo. Los resultados también muestran que la transformación de las señales neuronales que representan el estímulo, en señales que representan la percepción de los monos, ocurre de manera gradual a medida que la actividad fluye desde las cortezas sensoriales del lóbulo parietal hacia las cortezas del lóbulo frontal.

Nuestros resultados muestran que las variaciones en la actividad de las neuronas de las cortezas sensoriales primarias no permiten predecir si los sujetos percibieron o no un estímulo de baja intensidad. Esto indica que la decisión sobre la presencia o ausencia de un estímulo se forma fuera de las cortezas sensoriales. La importancia de las redes de procesamiento de información para la toma de decisiones se comprobó también en tareas de discriminación vibrotáctil, durante las cuales se han podido registrar señales neuronales relacionadas con la decisión en áreas premotoras del lóbulo frontal (Romo y Salinas, 2003). Sin embargo, nuestros resultados sugieren que no solo las decisiones, sino la percepción misma del estímulo, es producto de la activación conjunta de numerosas áreas corticales además de las cortezas sensoriales primarias.

Las pequeñas covariaciones entre la actividad de las neuronas sensoriales y las respuestas conductuales son consistentes con un modelo de decisión en el que la información sensorial se codifica de manera independiente por un gran número de neuronas cuyas señales se integran en una segunda etapa de procesamiento antes de tomar una decisión. De acuerdo con este modelo, las variaciones en la actividad de una sola neurona tienen poco impacto en la decisión final que la corteza genera sobre los estímulos. Surge entonces una interrogante. ¿Podríamos predecir las respuestas conductuales de los animales si pudiéramos registrar la actividad de todas las neuronas que se activan por el estímulo en S1? La respuesta sería afirmativa si el proceso de decisión dependiera solamente de la actividad de las neuronas en S1. Sin embargo, gracias a los trabajos que se han llevado a cabo en el campo de la toma de decisiones (Romo y Salinas, 2003; Gold y Shadlen, en prensa; Shall 2001), sabemos que en el procesamiento sensorial intervienen también la memoria, la atención y las expectativas, entre otros procesos involucrados. Debido a esto, aún cuando pudiéramos registrar la actividad de todas las neuronas relevantes en S1, no seríamos

capaces de predecir correctamente todas las decisiones conductuales. Tal como lo demuestran los estudios de lesión, tanto en humanos como en monos, los daños a las cortezas somatosensoriales aunque aumentan los umbrales de detección, no desaparecen completamente la capacidad de detectar los estímulos táctiles. Esto probablemente se debe a que la detección se sustenta en un sistema distribuido de áreas corticales y sub-corticales. El hecho de sólo se puedan predecir 70% de las respuestas de los monos mediante la actividad de una sola área apoya la hipótesis de que la detección se lleva a cabo mediante la actividad conjunta de una red de estructuras corticales y sub-corticales. De acuerdo con esta hipótesis, si quisiéramos predecir un mayor porcentaje de las respuestas de los monos, sería necesario registrar la actividad de varias áreas de manera simultánea. Estos experimentos serán determinantes para entender la detección de estímulos sensoriales.

El modelo de decisión planteado por la TDS implica que la transformación entre las señales sensoriales y las señales de decisión puede ocurrir en sólo dos etapas de procesamiento. Sin embargo, como lo demuestran los datos presentados en el segundo artículo, la transformación no parece ocurrir en dos etapas. Los registros de la actividad neuronal que realizamos en distintas áreas corticales a lo largo de la cadena de procesamiento, muestran que la transformación de las señales sensoriales en señales de decisión y percepción ocurre de manera gradual a medida que la información se transmite de un área a la siguiente. Estos resultados son consistentes con observaciones realizadas en el sistema visual (Crick y Koch, 1995; Lamme *et al* 2001; Pascual-Leone y Walsh, 2001).

El registro de la actividad en numerosas áreas corticales reveló que mientras los monos realizan la tarea de detección se pueden registrar neuronas que presentan una gran variedad de patrones de disparo. A partir de la corteza somatosensorial secundaria, las áreas corticales superiores en la jerarquía de procesamiento muestran, además de las neuronas con incrementos en la tasa de disparo, neuronas que disminuyen su tasa de disparo en respuesta al estímulo. Asimismo, en las cortezas frontales encontramos neuronas que mantuvieron su actividad durante los tres segundos de espera entre la presentación del estímulo y la respuesta de los monos. La función que cada tipo de neuronas juegan en la tarea de detección de estímulos es una pregunta abierta que debe ser abordada en futuras investigaciones.

Para entender la función de las distintas dinámicas de activación cortical es necesario determinar hasta que punto cada respuesta neuronal esta relacionada con la percepción del estímulo o con el

proceso de decisión o con los comandos motores usados para emitir la respuesta conductual. Hasta que punto es posible separar las señales neuronales asociadas a estos procesos es otra pregunta que deberá abordarse en futuras investigaciones.

Es importante mencionar no encontramos neuronas cuyos incrementos en la actividad estuvieran asociados a la decisión de contestar “no sentí el estímulo”. Esta observación sugiere que la decisión de contestar “no sentí el estímulo” es una decisión que se toma desde el inicio del ensayo, es decir, es la decisión por descomando. A favor de esta hipótesis, encontramos neuronas cuya actividad se inhibía cuando los monos percibían el estímulo. Estas neuronas se encontraban activas desde el inicio del ensayo.

Los experimentos de microestimulación demostraron que las neuronas del lóbulo frontal intervienen de manera causal en la tarea de detección. No es posible, sin embargo, conocer el efecto perceptual que la microestimulación causó en los monos. Una posibilidad es que la microestimulación produjera una sensación somática, tal vez parecida al estímulo mecánico. Esta hipótesis sería consistente con la idea de que las neuronas del lóbulo frontal participan en la percepción de estímulos sensoriales. Otra posibilidad es que la microestimulación hubiera activado los circuitos de decisión involucrados en la tarea de detección. Debemos notar, sin embargo, que la microestimulación siempre causó incrementos en la probabilidad de contestar “sí sentí el estímulo” de los monos. Si la microestimulación hubiera afectado los circuitos de decisión nosotros hubiéramos esperado incrementar también, en algunas ocasiones, la probabilidad de contestar “no sentí el estímulo”, por lo menos en algunos experimentos, algo que no observamos.

Otra posibilidad es que la microestimulación generara alguna sensación no somática que los monos pudieran estar utilizando para resolver la tarea de detección. Esta posibilidad se minimizó en los experimentos en los que se microestimulación tanto en ensayos con estímulo, como en ensayos sin estímulo. Utilizando este protocolo la microestimulación no provee información útil para resolver la tarea.

Nuestros resultados sugieren que en la percepción de estímulos sensoriales también intervienen las cortezas del lóbulo frontal además de las cortezas sensoriales primarias. Debido a que la transformación de las representaciones sensoriales en señales relacionadas con la percepción ocurre de manera gradual en el tiempo, y a través de numerosas áreas corticales, nuestros

resultados no favorecen la existencia de un área central que desempeñe un papel único en la toma de decisiones o la percepción sensorial.

Una pregunta importante que es necesario abordar en futuras investigaciones es si las respuestas al estímulo que registramos en el lóbulo frontal se podrían observar también en la corteza de monos que no estuvieran entrenados en la tarea de detección. Nosotros sospechamos que, tal como lo muestran los experimentos control, las respuestas al estímulo que se observan en las cortezas frontales no son dependientes de la tarea particular que el mono esté realizando. Por el contrario, nosotros pensamos que la actividad en las cortezas frontales es necesaria para la percepción de los estímulos sensoriales, y es independiente de la tarea en la que los monos fueron entrenados.

VI.Referencias

- Arabzadeh E, Panzeri S, Diamond ME. 2006. Deciphering the spike train of a sensory neuron: counts and temporal patterns in the rat whisker pathway. *J Neurosci* 26(36):9216-26.
- Arabzadeh E, Panzeri S, Diamond ME. 2004. Whisker vibration information carried by rat barrel cortex neurons. *J Neurosci* 24(26):6011-20.
- Borst A, Theunissen FE. 1999. Information theory and neural coding. *Nat Neurosci*. 2(11):947-57.
- Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA.1992. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci* 12(12):4745-65.
- Brody CD, Hernández A, Zainos A, Lemus L, Romo R. 2002. Analysing neuronal correlates of the comparison of two sequentially presented sensory stimuli. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357(1428):1843-50.
- Carlson M. 1981. Characteristics of sensory deficits following lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta*. *Brain Res* 204(2):424-30.
- Carlson M, Burton H. 1988. Recovery of tactile function after damage to primary or secondary somatic sensory cortex infant *Macaca mulatta*. *J Neurosci* 8(3):833-59.
- Collins JJ, Chow CC, Imhoff TT. 1995. Stochastic resonance without tuning. *Nature* 376(6537):236-8.
- Collins JJ, Imhoff TT, Grigg P. 1996. Noise-enhanced tactile sensation. *Nature* 383(6603):770.
- Collins JJ. 1999. Fishing for function in noise. *Nature* 402(6759):241-2.
- Crick F, Koch C. 1995. Are we aware of neural activity in primary visual cortex? *Nature* 375(6527):121-3.
- deCharms RC, Merzenich MM. 1996. Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 381(6583):610-3.
- deCharms RC. 1998. Information coding in the cortex by independent or coordinated populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(26):15166-8.

deCharms RC, Zador A. 2000. Neural representation and the cortical code. *Annu Rev Neurosci.* 23:613-47.

Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F. 1993 Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature* 365(6444):337-40.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *J Neurosci.* 11(1):1-47.

Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413(6852):211-8.

Geisler WS, Albrecht DG. 1997. Visual cortex neurons in monkeys and cats: detection, discrimination, and identification. *Vis Neurosci.* 14(5):897-919.

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

Gold JJ, Shadlen MN. 2001 Neural computations that underlie decisions about sensory stimuli. *Trends Cogn Sci.* 5(1):10-16.

Gold JL, Shadlen MN, en prensa. The neural basis of decision making. *Ann Rev Neurosci.*

Goldstein EB, 1999. *Sensación y percepción*. México: International Thomson Editores.

Gong Y, Matthews N, Qian N. 2002. Model for stochastic-resonance-type behavior in sensory perception. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 65(3 Pt 1):031904.

Graham, NVS. 1989. *Visual Pattern Analysers*. Oxford, NY: Oxford University Press.

Green DM, Swets JA. 1966. *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York: Wiley.

Hanes DP, Schall JD. 1996. Neural control of voluntary movement initiation. *Science* 274(5286):427-30.

Hernandez A, Zainos A, Romo R. 2000. Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97(11):6191-6.

Hernández A, Zainos A, Romo R. 2002. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* 33(6):952-72.

Hsiao SS, O'Shaughnessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol.* 70(1):444-7.

Hubel DH, Wiesel TN. 1998 Early exploration of the visual cortex. *Neuron* 20(3):401-12.

Hyvarinen J, Poranen A, Jokinen Y. 1980. Influence of attentive behavior on neuronal responses to vibration in primary somatosensory cortex of the monkey. *J Neurophysiol.* 43(4):870-82.

Ivey C, Apkarian AV, Chialvo DR. 1998. Noise-induced tuning curve changes in mechanoreceptors. *J Neurophysiol.* 79(4):1879-90.

Johansson RS, Vallbo AB. 1979. Detection of tactile stimuli. Thresholds of afferent units related to psychophysical thresholds in the human hand. *J Physiol.* 297(0):405-22.

Johansson RS, Landstrom U, Lundstrom R. 1982. Responses of mechanoreceptive afferent units in the glabrous skin of the human hand to sinusoidal skin displacements. *Brain Res.* 244(1):17-25.

Johansson RS, Vallbo AB. 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *Trends in Neuroscience*, 6(1): 27-32

Johnson KO. 1974. Reconstruction of population response to a vibratory stimulus in quickly adapting mechanoreceptive afferent population innervating glabrous skin of the monkey. *J Neurophysiol.* 37(1):48-72.

Johnson KO. 2000. Neural coding. *Neuron* 26(3):563-6.

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

Kreiman G, Koch C, Fried I. 2000a. Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nat Neurosci.* 3(9):946-53.

Kreiman G, Koch C, Fried I. 2000b. Imagery neurons in the human brain. *Nature* 408(6810):357-61.

Lamme VA, Super H, Landman R, Roelfsema PR, Spekreijse H. 2000. The role of primary visual cortex (V1) in visual awareness. *Vision Res* 40(10-12):1507-21.

LaMotte RH, Mountcastle VB. 1975. Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. *J Neurophysiol* 38(3):539-59.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412(6843):150-157.

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

Merchant H, Zainos A, Hernandez A, Salinas E, Romo R. 1997. Functional properties of primate putamen neurons during the categorization of tactile stimuli. *J Neurophysiol.* 77(3):1132-54.

Mountcastle VB, Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH. 1967. Neural basis of the sense of flutter-vibration. *Science* 155(762):597-600.

Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvarinen J. 1969. Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol.* 32(3):452-84.

Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. 1972. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. *J Neurophysiol.* 35(1):122-36.

Murray EA, Mishkin M. 1984. Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. *Behav Brain Res* 11(1):67-83.

Newsome WT, Britten KH, Movshon JA. 1989. Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature.* 341(6237):52-4.

Nicolelis MA, Ghazanfar AA, Stambaugh CR, Oliveira LM, Laubach M, Chapin JK, Nelson RJ, Kaas JH. 1998. Simultaneous encoding of tactile information by three primate cortical areas. *Nat Neurosci.* 1(7):621-630.

Nixon PD, Burbaud P, Passingham RE. 1992. Control of arm movement after bilateral lesions of area 5 in the monkey (*Macaca mulatta*). *Exp Brain Res* 90(1):229-32.

Ochoa J, Torebjork E. 1983. Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. *J Physiol.* 342:633-54.

Parker AJ, Newsome WT. 1998. Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu Rev Neurosci.* 21:227-77.

Pascual-Leone A, Walsh V. 2001. Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292(5516):510-2.

Post LJ, Chapman CE. 1991. The effects of cross-modal manipulations of attention on the detection of vibrotactile stimuli in humans. *Somatosens Mot Res.* 8(2):149-57.

Ress D, Backus BT, Heeger DJ. 2000. Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. *Nat Neurosci.* 3(9):940-5.

Rieke F, Warland F, de Ruyter van Steveninck R, Bialek W. 1997. *Spikes. Exploring the Neural Code.* Cambridge, MA: MIT Press.

Roland PE. 1987. Somatosensory detection in patients with circumscribed lesions of the brain. *Exp Brain Res* 66(2):301-17.

Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L. 1998. Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392(6674):387-90.

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

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

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

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

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

Romo R, Salinas E. 1999. Sensing and deciding in the somatosensory system. *Curr Opin Neurobiol.* 9(4):487-93.

Romo R, Salinas E. 2001. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu Rev Neurosci.* 24:107-37.

Romo R, Salinas E. 2003. Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci* 4(3):203-18.

Romo R, Hernández A, Zainos A, Salinas E. 2003. Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* 38(4):649-57.

Russell DF, Wilkens LA, Moss F. 1999. Use of behavioral stochastic resonance by paddle fish for feeding. *Nature* 402(6759):291-4.

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

Salinas E, Romo R. 1998. Conversion of motor signals into motor commands in the primary motor cortex. *J Neurosci* 18(1):499-511.

Shcall, JD. 2001. Neural basis of deciding, choosing and acting. *Nat Rev Neurosci.* 2(1):33-42.

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

Shadlen MN, Newsome WT. 1998. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci.* 18(10):3870-96.

Shulman GL, Ollinger JM, Linenweber M, Petersen SE, Corbetta M. 2001. Multiple neural correlates of detection in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98(1):313-8.

Stacey WC, Durand DM. 2001. Synaptic noise improves detection of subthreshold signals in hippocampal CA1 neurons. *J Neurophysiol* 86(3):1104-12.

Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Hsiao SS, Johnson KO, Niebur E. 2000. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404(6774):187-90.

Sur M, Wall JT, Kaas JH. 1984. Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys.

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

Thiele A, Dobkins KR, Albright TD. 2000. Neural correlates of contrast detection at threshold. *Neuron* 26(3):715-24.

Thompson KG, Schall JD. 1999. The detection of visual signals by macaque frontal eye field during masking. *Nat Neurosci* 2(3):283-8.

Thompson KG, Schall JD. 2000. Antecedents and correlates of visual detection and awareness in macaque prefrontal cortex. *Vision Res* 40(10-12):1523-38.

Umiltà MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, Rizzolatti G. 2001. I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron* 31(1):155-65.

Wiesenfeld K, Moss F. 1995. Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and squids. *Nature* 373(6509):33-6.

Yeshurun Y, Carrasco M. 1998. Attention improves or impairs visual performance by enhancing spatial resolution. *Nature* 396(6706):75-5.

Yuste R, MacLean JN, Smith J, Lansner A. 2005. The cortex as a central pattern generator. *Nat Rev Neurosci* 6(6):477-83.

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